

**PATRIMONIUL CULTURAL DE IERI –
IMPLICAȚII ÎN DEZVOLTAREA
SOCIETĂȚII DE MÂINE**

**CULTURAL HERITAGE OF YESTERDAY –
CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT
OF A SUSTAINABLE SOCIETY OF TOMORROW**

Sănătate:
condiție primordială a dezvoltării durabile
a societății
Health: a fundamental condition
for the sustainable development of society



Supliment al revistei științifice
„Authentication and Conservation of Cultural
Heritage. Research and Technique” Iași,
redactor-șef dr. habil. prof. univ. Nicoleta Vornicu
Iași-Chișinău-Lviv-București
Volumul 10, 2025 ISSN 2558-894X
Editori dr. Alina Ferdohleb & dr. hab. Liliana Condraticova

„Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății de mâine” (ediția a XII-a), Iași-Chișinău-Lviv-București, 18-22 septembrie 2025. Conferință științifică internațională.

Organizatori: Academia de Științe a Moldovei; Centrul Mitropolitan de Cercetări TABOR, Iași; Institutul de Etnologie al Academiei Naționale de Științe a Ucrainei, Lviv et al.

Volumul 10 „Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății de mâine” (editori Alina Ferdohleb & Liliana Condraticova) este un supliment al revistei științifice „Authentication and Conservation of Cultural Heritage. Research and Technique” din Iași (editor-șef, profesor, dr. habil. Nicoleta Vornicu). Toate articolele volumului 10 al suplimentului revistei științifice au fost supuse recenzării și recomandate pentru tipar în ședința comitetului științific din 20 noiembrie 2025.

Comitetul științific: dr. hab. Liliana Condraticova (AȘM), profesor, dr. habil. Nicoleta Vornicu (Centrul Mitropolitan de Cercetări TABOR, Iași), acad. Svetlana Cojocar (AȘM, USM), mem. cor. Ion Hadârcă (AȘM), dr. hab. Aliona Grati (USM), dr. Natalia Procop (AȘM, UPS „Ion Creangă”), dr. Marius-Adrian Nicoară (Institutul European pentru Cercetări Multidisciplinare, Buzău), dr. Larisa Sadovei (UPS „Ion Creangă”), dr. Marina Miron (USM), dr. Ludmila D. Cojocar (MNIM), dr. Diana Dementieva (USM), dr. Liliana Rotaru (USM), dr. Viorel Miron (Asociația de Dezvoltare a Turismului în Moldova), dr. Cristina Bibire (Centrul Mitropolitan de Cercetări TABOR, Iași), acad. Stepan Pavliuk, dr. hab. Olena Fedorciuk, dr. Romana Motyl și dr. hab. Yaroslav Taras (Institutul de Etnologie al Academiei Naționale de Științe a Ucrainei, Lviv), dr. Mirela Fernanda Zaltariov (Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași), dr. Alina Ferdohleb (USMF „Nicolae Testemițanu”), Livia Ermurache (MNIM), dr. hab. Rodica Ciobanu (USM), dr. Ekaterina Cojuhari (IPC), dr. Liliana Platon (UTM), dr. Ludmila Bacumenco-Pîrnău (Institutul de Arheologie, Filiala Academiei Române, Iași), dr. Ludmila Chiciuc (Universitatea de Stat „B.P. Hasdeu” din Cahul), dr. Natalia Mogol (AGEPI), dr. Lidia Pădureac (Universitatea de Stat „Alec Russo” Bălți), dr. hab. Serghei Sprincean (USM), dr. hab. Ana Pascaru (USM), dr. Cristina Spânu-Cîmpeanu (Muzeul Țăranului Român, București), conf. univ., dr. Lăcrămioara Stratulat (Universitatea de Artă „George Enescu”, Iași), mem. cor. al Academiei Române, prof. univ., dr. habil. Rodica Mariana Ion (Universitatea „Valahia”, Târgoviște), dr. Loredana Popa (Complexul Muzeal Național „Moldova”, Iași), dr. hab. Alexandru Ferdohleb (președinte al Consiliului Științific al Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”), prof. univ., dr. habil. Irina Costache Enache (Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași), Silvia Ciubrei (USMF „Nicolae Testemițanu”).

Editori și redactori științifici: Alina Ferdohleb & Liliana Condraticova

Design, concept, copertă, procesare imagini: Liliana Condraticova

Selecție foto: arhiva USMF

Descrierea Camerei Naționale a Cărții

„Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății de mâine” / „Yesterday’s cultural heritage – contribution to the development of tomorrow’s sustainable society”. Editori Alina Ferdohleb & Liliana Condraticova. Supliment al revistei științifice „Authentication and Conservation of Cultural Heritage. Research and Technique” (Iași, România), 2025, volumul 10, 218 p. Bibliografie în subsol.

ISSN 2558-894X

© 2025, Autorii & editorii

**Conferința științifică internațională
„Patrimoniul cultural de ieri –
implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine” /
„Cultural heritage of yesterday –
implications in the development of tomorrow's society”
ediția a XII-a (programul conferinței)
18-22 septembrie 2025**

Ședința plenară

**Moderatori: dr. hab. Liliana CONDRATICOVA (Chișinău)
și dr. habil. Nicoleta VORNICU (Iași)**

Dr. Mihail BĂȚ (Centrul de Arheologie „Ion Niculiță”, Universitatea de Stat din Moldova), **dr. Aurel ZANOCI** (Centrul de Arheologie „Ion Niculiță”, USM), *Note privind apariția și răspândirea vestigiilor de tip La Tène în spațiul est-carpatic / On the emergence and spread of La Tène-type finds in the Eastern Carpathian region*

Dr. Marius-Adrian NICOARĂ (Academia Oamenilor de Știință din România, Buzău, România), *Moștenirea lăsată de Alexandru Marghiloman la Buzău – patrimoniul cultural / The legacy left by Alexandru Marghiloman in Buzău – cultural heritage*

Mem. cor. al AȘM, dr. hab., conf. cerc. Mariana ȘLAPAC (Institutul Patrimoniului Cultural al Ministerului Culturii), *O realizare interbelică remarcabilă – catedrala episcopală din Bălți / A remarkable interwar building – the Episcopal Cathedral in Bălți*

Mem. cor. al Academiei Române, dr. habil., prof. univ. Rodica-Mariana ION (Valahia University of Targoviste; ICECHIM, Bucharest; Academy of Romanian Scientists, Bucharest, Romania), *Exhaustive analytical studies of some consolidants used on architecture monuments surface / Studii analitice exhaustive ale unor consolidanți utilizați pe suprafața monumentelor de arhitectură*

Dr. hab, conf. univ., cercetător științific principal Elena PLOȘNIȚA (Muzeul Național de Istorie a Moldovei), *Istorie și patrimoniu. Ecuația educației / History and heritage. The education equation*

Dr. hab. Rodica CIOBANU (Universitatea de Stat din Moldova; Academia de Științe a Moldovei), *Reforma juridică națională între tradiție, patrimoniu intelectual și noile paradigme europene / National legal reform between tradition, intellectual heritage and new European paradigms*

Nicolae DANDIȘ (Primarul municipiului Cahul), *Monumentele municipiului Cahul: parte a patrimoniului său istoric și cultural / Monuments of the municipality of Cahul: part of its historical and cultural heritage*

Dr. habil., prof. univ. Nicoleta VORNICU (Centrul Mitropolitan de Cercetări T.A.B.O.R., Iași; Expert Ministerul Culturii, România), Cercetător științific I, **dr. Cristina BIBIRE** (Centrul Mitropolitan de Cercetări T.A.B.O.R., Iași (Expert Ministerul Culturii, România), *Historical-technical authentication of the wood from the structure of the historical reliquary of Saint John the New from the Monastery of Saint John the New, Suceava, for the purpose of dating / Autentificarea istorico-tehnică a lemnului din structura raclei istorice a Sfântului Ioan cel Nou de la Mănăstirea Sfântul Ioan cel Nou, Suceava, în vederea datării*

SECȚIUNEA

Sănătate: condiție primordială a dezvoltării durabile a societății
/ Health: a fundamental condition for the sustainable development
of society, moderator dr. Alina FERDOHLEB,
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Drd. Victor ROLLER, dr. hab., prof. univ. Jana BERNIC (Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Refluxul vezico-ureteral la copii. Particularități de diagnostic și tratament / Vesicoureteral Reflux in Children: Peculiarities of Diagnosis and Treatment***

Dr. conf. univ. Argentina SANDROSEAN (Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Malformații luxantă de sold la copii / Hip Dislocation in Children***

Dr. conf. univ. Alexandr JALBA (Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Litiază biliară la copii / Gallstones in children***

Drd. Aliona CATRINESCU; dr. hab., prof. univ. Jana BERNIC (Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Imunodeficiența dobândită la pacientul septic chirurgical / Acquired Immunodeficiency in the Surgical Septic Patient***

Drd. Gabriela LIȘINSCHI-BARANOV; dr., conf. univ. Alina FERDOHLEB; dr., conf. univ. Vitalie CHIOSA; academician, dr. hab., prof. univ. Stanislav GROPPA (USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Epilepsia și stigmatizarea socială – efecte asupra calității vieții / Epilepsy and Social Stigma – Effects on Quality of life***

Dr. conf. univ. Ecaterina PAVLOVSKI; drd. Felicia DARII; dr. hab., prof. univ. Olga TAGADIUC (Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Disfuncția pericitară sub stres hiperglicemic: implicații moleculare în sindromul metabolic / Pericyte Dysfunction Under Hyperglycemic Stress: Molecular Implications in Metabolic Syndrome***

Dr. conf. univ. post-doctorat Sergiu PISARENCO; dr. hab., prof. univ. Gheorghe ANGHELCI (Catedra chirurgie nr. 2); **cerc. șt. Tatiana ZUGRAV** (LCȘ Hepatochirurgie, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Hernioplastia tradițională versus tehnica Lichtenstein în tratamentul herniilor inghinale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită / Traditional Hernioplasty versus Lichtenstein Technique in the Treatment of Inguinal Hernias in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis and Ascites***

Drd. Albina-Mihaela ILIEV (Agenția Națională pentru Sănătate Publică), ***Provocările antibioticorezistenței în infecțiile urinare pediatrice: perspective și măsuri de prevenire / Challenges of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections: perspectives and preventive measures***

Drd. Lucia GALBEN; drd. Oana-Simina IACONI; dr. hab., conf. univ. Greta BALAN (Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”), ***Metode moderne și clasice de izolare a bacteriofagilor din medii naturale: o revizuire a progreselor și provocărilor actuale / Modern and classic methods of isolating bacteriophages from natural environments: a review of current progress and challenges***

Drd. Lucia GALBEN; drd. Oana-Simina IACONI; dr. hab., conf. univ. Greta BALAN (Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Patogenii ESCAPE: mobilitatea perpetuă a rezistenței antimicrobiene în spitalele din Republica Moldova / ESKAPE Pathogens: The Perpetua Mobile of Antimicrobial Resistance in Hospitals in The Republic of Moldova*

Dr. conf. univ. Ion BERDEU; medic-rezident Olga IONCU (Disciplina de epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Perspective actuale în dezvoltarea vaccinurilor împotriva Pseudomonas aeruginosa / Current perspectives in the development of vaccines against Pseudomonas aeruginosa*

Cerc. șt. stag. Daniella LUPAȘCO; dr. hab., cerc. princip. Iulianna LUPAȘCO; cerc. șt. Tatiana GHELMICI (Laborator de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”), *Necesitatea regimului alimentar în bolile hepatice cronice / The Need for Dietary Regimen in chronic liver diseases*

Dr. hab. șt. biol., prof. univ. Victoria GROSU; dr. hab., conf. univ. Angela CIUNTU; dr. hab. Iulianna LUPAȘCO (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Pancreatita pediatrică și pancreatita la adulți: controverse în evaluare și diagnostic / Pediatric pancreatitis and adult pancreatitis: controversies in assessment and diagnosis*

Dr. Elena BEREZOVSICAIA; dr. hab. Iulianna LUPASCO; dr. Liudmila GOLOVATIUC; dr. Inna VENGHER (Laboratorul de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Caracteristici ale echilibrului sistemului nervos simpatic și parasimpatic la pacienții cu hepatopatii cronice / Characteristics of the balance of sympathetic and parasympathetic nervous system in patients with chronic hepatopathies*

Drd. Victoria BOLOGAN; drd. Maria CURTEANU; medic laborant Raisa SCURTU; dr., conf. univ. Elena CIOBANU (Disciplina de igienă, USMF „Nicolae Testemițanu”; Agenția Națională pentru Sănătate Publică), *Calitatea apei potabile în Republica Moldova: provocări și protecția sănătății publice / Drinking water quality in the Republic of Moldova between challenges and public health protection*

Drd. Ana VÎLCOVA; dr., conf. univ. Elena CIOBANU; dr. hab., conf. univ. Alexandru FERDOHLEB (Disciplina de igienă, USMF „Nicolae Testemițanu”; IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”), *Caracteristica indicatorilor stării de sănătate a lucrătorilor din serviciul chirurgical / Characteristics of health status indicators of surgical service workers*

Drd. Olga SOFRONIE (asist. univ., Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Incidența bolilor transmise de căpușe în Europa și Federația Rusă / Incidence of tick-borne diseases in Europe and the Russian Federation*

Drd. Ion COTONEȚ; drd. Ivan CUCU; dr. hab., conf. univ. Alexandru FERDOHLEB (Catedra chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Managementul chirurgical etapizat în angiocolita acută purulentă / Staged surgical management in acute suppurative cholangitis*

Drd. Ivan CUCU; drd. Ion COTONEȚ; dr. hab., conf. univ. Alexandru FERDOHLEB (Catedra chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Evaluarea diagnosticului și tratamentului chirurgical combinat: (minim-invaziv și clasic) în abordarea pacienților cu sindrom Mirizzi / Evaluation of diagnosis and combined surgical treatment: (minimally-invasive and classic) in the approach of patients with syndrome Mirizzi*

Dr. Veronica SARDARI; student Evgheni GRUȘAC; dr. conf. univ. Svetlana PROTOPOP; dr. hab., prof. univ. Olga TAGADIUC (Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Procesele de glicare în cancer și strategii dietetice de contracarare / The glycation processes in cancer and dietary strategies for counteraction*

Dr. hab. șt. biol., prof. Victoria GROSU (Departamentul de Pediatrie), *Factorii de risc și predictorii în diagnosticul sindromului cardiorenal la copii / Risk factors and predictors in the diagnosis of cardio-renal syndrome in children*

Dr. Mariana ZAVTONI; dr., conf. cerc. Vladimir BERNIC; dr. Inga MIRON (Agenția Națională pentru Sănătate Publică), *Pesticides and endocrine diseases / Pesticidele și bolile endocrine*

Dr. hab., conf. univ. Galina GORBUNOV; dr. hab., prof. univ. Ninel REVENCO; (Departamentul de Pediatrie), **dr. hab., prof. univ. Larisa SPINEI** (Catedra de medicină socială și management, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Structura morbidității generale la copiii afectați de migrația de migrația parentală de muncă și factorii de risc medico-sociali pentru sănătatea lor / The structure of overall morbidity in children affected by parental labor migration and the medical-social risk factors for their health*

Student Ana-Maria ZAVTONI; dr. Mariana ZAVTONI (Agenția Națională pentru Sănătate Publică), *Rolul nutriției pentru reducerea riscului de maladii netransmisibile / The role of nutrition in reducing the risk of noncommunicable diseases*

Student Cristian-Adrian BALMUȘ; dr., conf. univ. Alina FERDOHLEB (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Aspectele conduitei pacienților cu diabet zaharat în serviciul stomatologic / Management of patients with diabetes in the dental service*

Dr., conf. Ludmila GOMA (Catedra de medicină socială și management, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Provocări etice și strategii manageriale în marketingul și publicitatea serviciilor stomatologice / Ethical challenges and managerial strategies in the marketing and advertising of dental services*

Drd. Gabriela-Cristina MOLDOVAN-MANOLACHE; dr. conf. univ. Elena STEP-CO (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Impactul factorilor comportamentali nutriționali asupra stării de sănătate orală la adolescenți / The impact of nutritional behavioral factors on oral health status in adolescents*

Dr. conf. univ. Alina FERDOHLEB (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Rezultate preliminare „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)” / Preliminary results “Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)”*

Drd. Mihaela ALBU, dr. conf. univ. Elena STEP-CO (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Aspecte epidemiologice, clinice și medico-sociale ale afecțiunilor stomatologice la adolescenți / Epidemiological, clinical and medico-social aspects of dental diseases in adolescents*

Drd. Irina TONOFA; dr. conf. univ. Elena STEP-CO; dr. conf. univ. Alina FERDOHLEB (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Impactul medico-social al fluoroziei dentare asupra calității vieții asociată cu sănătatea orală / The medico-social impact of dental fluorosis on the quality of life associated with oral health*

Drd. Livia ȚAPU; dr. hab., prof. univ. Larisa SPINEI; dr. conf. univ. Alina FERDOHLEB (USMF „Nicolae Testemițanu”), *Studiul privind CAP al populației la subiectul antibioticorezistenței în Republica Moldova / Study on the CAP of the population on the subject of antibiotic resistance in the Republic of Moldova*

Student Alexandrina FERDOHLEB; dr. hab. conf. univ. Vladimir CAZACOV (Catedra chirurgie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”), *Managementul trombozei portomezenterice postsplenectomie în ciroză / Management of post-splenectomy portomesenteric thrombosis in cirrhosis*

**THE ROLE OF SERUM PARAOXONASE IN CONGENITAL
RENO-URINARY ANOMALIES IN CHILDREN**
Rolul paraoxonazei serice în anomaliiile congenitale renale-urinare la copii

CZU: 616.6-007-053.1-092-053.2
DOI: 10.5281/zenodo.20156418

Jana BERNIC

<https://orcid.org/0000-0001-6991-9814>

dr. hab., prof. univ., Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology „Natalia Gheorghiu” of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, RM; National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery acad. „Natalia Gheorghiu”, Chisinau, RM

E-mail: jana.bernic@usmf.md

Angela CIUNTU

<https://orcid.org/0000-0003-4249-3555>

dr. hab., prof. univ. Department of Pediatrics of „Nicolae Testemițanu”, Chisinau; Institute of Mother and Child, Chisinau

Elena ȚARCĂ

<https://orcid.org/0000-0002-3018-8011>

University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași, Romania

Valentin BERNIC

<https://orcid.org/0000-0003-4644-6721>

University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa”, Iași, Romania

Tatiana BĂLUȚEL

<https://orcid.org/0000-0003-3853-7391>

Department of Pediatrics of „Nicolae Testemițanu” SUMPh, Chisinau; Institute of Mother and Child, Chisinau; National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery acad. „Natalia Gheorghiu”

Cristina POPUȘOI

Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology „Natalia Gheorghiu” of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy; Laboratory of Biochemistry of „Nicolae Testemițanu” SUMPh, Chisinau; Institute of Mother and Child, Chisinau

Victor ROLLER

<https://orcid.org/0000-0002-3003-6886>

Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology „Natalia Gheorghiu” of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy; National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery acad. „Natalia Gheorghiu”, Chisinau

Academician Eva GUDUMAC

<https://orcid.org/0000-0001-8474-4338>

Department of Pediatric Surgery, Orthopedics and Anesthesiology „Natalia Gheorghiu” of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy; Institute of Mother and Child, Chisinau; National Scientific-Practical Center of Pediatric Surgery acad. „Natalia Gheorghiu”, Chisinau

Summary. Recently, impressive progress has been made in understanding the etiology and pathophysiological mechanisms involved in renal diseases in pediatric patients. Research shows that current treatment methods can be useful if they are applied to the early stages of the disease and sensitive early biomarkers are identified. In this regard, an important role would be played by the evaluation of serum paraoxonase family proteins at the onset and clinical-evolutionary stages of the pathology. Purpose of the study: Highlighting the pathogenetic role of PON family proteins in the diagnosis, treatment, medical and surgical resolution of children with congenital reno-urinary anomalies (CRUA). Material and methods: The serum level of paraoxonase family proteins (PON) was evaluated in 60 patients aged 0-18 years with CRUA, including 20 – with congenital hydronephrosis (HN), 20 – with vesicoureteral reflux (VUR) and 20 – with megaureterohydronephrosis (MUH). The comparison group (control) consisted of 20 practically healthy children of the same age. The laboratory examination included the evaluation of specially selected serum biomarkers – the level of PON family proteins (PON phenylacetate and PON pNitroFA). Results: The number of children with ACRU has been shown to increase in recent decades, while the serum level of PON proteins (PON phenylacetate and PON pNitroFA) has shown a tendency to decrease compared to the control group. Conclusions: The data obtained reveal the informativeness and high value of estimating the serum level of PON family proteins and which can be used as sensitive biomarkers, valuable in assessing the activity of the inflammatory process but also the effectiveness of the applied treatment.

Key words: Congenital reno-urinary anomalies, children, proteins of the paraoxonase family.

Introduction

There has been a significant increase in interest in the study of human paraoxonase (PON) – a family of proteins encoded by genes that include paraoxonase 1, 2 and 3 (PON1, PON2 and PON3). Paraoxonase 1 is known for its ability to hydrolyze a wide range of substrates, including organophosphorus compounds, toxic nerve gases and aromatic carboxylic acid esters. Several recent studies have highlighted the involvement of PON1 in modulating the ability of high-density lipoprotein (HDL) to protect against the atherogenesis process and its clinical manifestations. PON1 possesses antioxidant and anti-inflammatory activities, being involved in the regulation of the antiatherogenic activity of HDL, i.e. in the regulation of the reverse cholesterol transport process. Although epidemiological studies have shown that there is an inverse relationship between HDL levels and cardiovascular risk, several studies have emphasized the importance of HDL functionality in protecting against cardiovascular diseases (CVD). Given that PON1 is involved in several atheroprotective functions of HDL, elucidation of the mechanisms by which PON1 modulates HDL functionality, as well as identification of interventions that stimulate PON1 activity and/or increase plasma concentrations of this protein are of great practical interest¹.

Material and methods. The serum level of paraoxonase 1 family proteins (PON1) was assessed in 60 patients aged 0-18 years with congenital reno-urinary anomalies (CRUA), including 20 – with congenital hydronephrosis (HN), 20 – with vesicoureteral reflux (VUR) and 20 – with megaureterohydronephrosis (MUH). The comparison group consisted of 20 practically healthy children of the same age (control). The paraclinical examination included the assessment of specially selected serum biomarkers – the level of PON1 proteins (PON phenylacetate and PON pNitroFA).

¹ Samouilidou, E.C.; Liaouri, A.; Kostopoulos, V.; Nikas, D.; Grapsa, E. The importance of paraoxonase 1 activity in chronic kidney disease, in: *Renal Failure*, 2024, vol. 46, nr. 2. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2376930.

Results. The level of PON phenylacetate and PON pNitroFA indices in malformations and renal diseases in children is presented in table 1 and fig. 1 and 2, from which we deduce the decrease of PON phenylacetate values in all research groups. Regarding PON pNitroFA, the results obtained reveal a more relevant inhibitory effect on this index in children with RVU and MUH (table 1, fig. 1 and 2).

Table 1. Changes in PON protein levels (PON phenylacetate and PON pNitroFA) in children with malformations and renal diseases

Research groups	PON phenylacetate, $\mu\text{M}/\text{min}/\text{L}$	PON (pNitroPhA), $\mu\text{M}/\text{min}/\text{L}$
Control (7.00; 10.40)	8.98 ± 2.30 ; 8.41; IQR 3.40 (3.53; 4.36)	3.97; IQR 0.84 4.12 ± 0.95 ;
HN i/o	8.32 ± 3.16 ; 7.35; IQR 3.65 (6.31; 9.95); $p_1=0.779$	3.12 ± 0.82 ; 2.78; IQR 1.19 (1.93; 4.94); $p_1=0.003$
HN p/o	8.51 ± 1.72 ; 8.03; IQR 3.09 (7.17;10.26); $p_1=0.966$; $p_2=0.856$	3.25 ± 0.56 ; 3.29; IQR 1.13 (2.14; 3.98); $p_1=0.001$; $p_2=0.000$
RVU i/o	8.02 ± 1.53 ; 8.33; IQR 1.84 (7.50; 9.74); $p_1=0.51$	3.32 ± 0.51 ; 3.30; IQR 0.83 (2.89;3.72); $p_1=0.001$
RVU p/o	7.75 ± 1.58 ; 7.53; IQR 2.47 (7.30; 9.74); $p_1=0.102$; $p_2=0.080$	$2.96 \pm 0.69^*$; 2.85; IQR 1.17 (2.28; 3.38); $p_1=0.000$; $p_2=0.040$
MUH i/o	7.32 ± 1.60 ; 7.70; IQR 2.46 (6.16; 8.62); $p_1=0.031$	$2.76 \pm 0.44^{**}$; 2.80; IQR 0.63 (2.41; 3.02); $p_1=0.000$
MUH p/o	7.72 ± 2.61 ; 7.56; IQR 5.27 (5.34; 10.62); $p_1=0.433$; $p_2=0.48$	$3.02 \pm 0.88^*$; 2.96; IQR 1.45 (2.18; 3.63); $p_1=0.000$; $p_2=0.455$

Legend: HN, hydronephrosis; RVU, reflux vesicoureteral; MUH, megaureterohydronephrosis; i/o, intraoperative; p/o, postoperative; **PON phenylacetate**, phenylacetate paraoxonase/arylesterase activity; **PON (pNitroPhA)**, phenylacetate paraoxonase/arylesterase activity; Statistical significance, p_1 -compared to control; p_2 – compared to i/o group

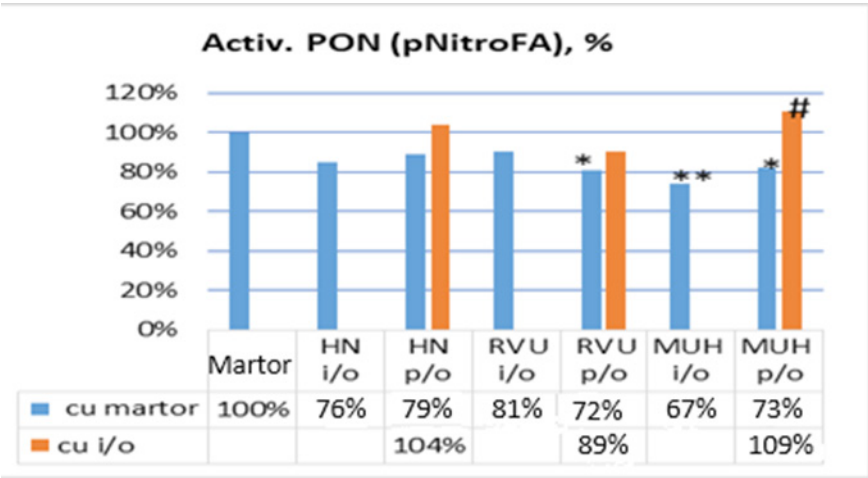


Fig. 1. Activity of PON phenylacetate (phenylacetate paraoxonase/arylesterase activity) in blood serum in children with malformations and renal diseases depending on the form of the disease (%).

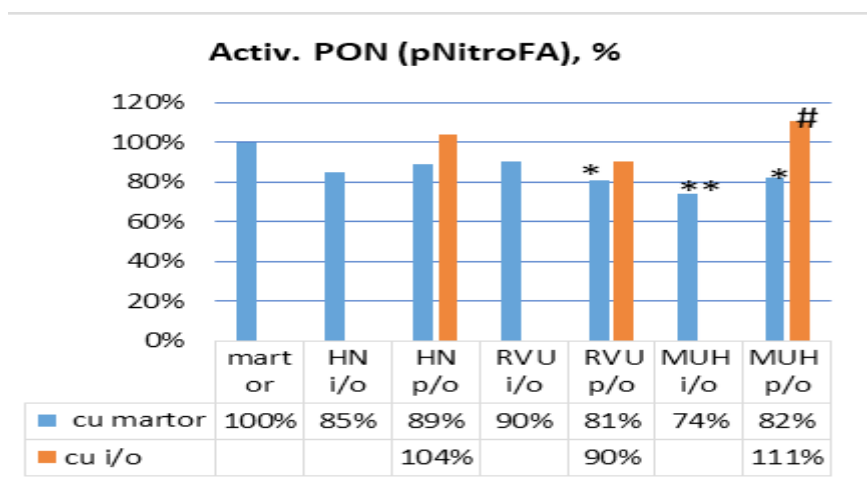


Fig. 2. PON p-Nitrophenyl acetate activity (phenylacetate paraoxonase/arylesterase activity) in blood serum in children with malformations and renal diseases depending on the form of the disease (%).

Discussion. Paraoxonase 1 (PON1) is an important antioxidant enzyme associated with high-density lipoproteins (HDL), being involved in the pathogenesis of many diseases, including chronic kidney disease (CKD). The decrease in serum PON1 activity observed in CKD patients is linked to an increased vulnerability to atherosclerosis. Of note is the association of PON1 activity with oxidative stress, the impact of genetic polymorphism on disease development, the effect of drugs and nutritional status. In addition, there is strong evidence supporting the involvement of reduced PON1 activity in the incidence of cardiovascular disease in CKD patients. PON1 is a valuable biomarker for assessing antioxidant status with a prognostic benefit on clinical outcomes in different stages of CKD². In order to clarify the involvement of the PON protein family, especially PON phenylacetate and PON pNitroFA in modulating the ability of HDL to protect against the atherogenesis process, we have performed for the first time a study of the changes in the level of these indices in children with malformations and reno-urinary diseases. The data obtained reveal a decrease in PON-1 activity in these patients.

PON1 is a calcium-dependent arylalkyl phosphatase and a component of HDL, associated with apolipoprotein A_i (apo A-i) and apolipoprotein J (apo-J), also known as clusterin (CLU), a multifunctional glycoprotein that plays a crucial role in various biological processes³, being synthesized predominantly in the liver, then secreted into the circulation and delivered to target tissues by binding to HDL⁴.

² Roller, V.; Ciuntu, A.; Țarcă, E.; et al. Prenatal Diagnosis of Reno-Urinary Malformations in a Tertiary Center of Republic of Moldavia, in: *Diagnostics*, 2024, vol. 14, nr. 19, art. 2243. DOI: 10.3390/diagnostics14192243.

³ Mackness, M.; Mackness, B. Human paraoxonase-1 (PON1): gene structure and expression, promiscuous activities and multiple physiological roles, in: *Gene*, 2015, vol. 567, nr. 1, pp. 12–21; James, R.; Deakin, S. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability, and activity, in: *Free Radic Biol Med*, 2004, vol. 37, nr. 12, pp. 1986–1994; Kelso, G.; Stuart, W.; Richter, R.; et al. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma, in: *Biochemistry*, 1994, vol. 33, nr. 3, pp. 832–839.

⁴ Précourt, L.P.; Amre, D.; Denis, A.M.; et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation, in: *Atherosclerosis*, 2011, vol. 214, nr. 1, pp. 20–36.

The CLU protein is widely distributed in the body, including peripheral organs, brain and fluids such as plasma, urine, cerebrospinal fluid, seminal fluid and tears. The functions of CLU in peripheral tissues have been well studied and include the clearance of misfolded proteins, lipid transport, inhibition of the complement system, and regulation of oxidative stress and cell death⁵.

PON1 can hydrolyze a wide variety of substrates, thus having multiple important physiological activities and functions:

i) PON1 can hydrolyze organophosphorus compounds such as paraoxon (paraoxonase activity), which explains its ability to hydrolyze organophosphorus insecticides,

ii) PON1 can hydrolyze aromatic carboxylic acid esters such as phenyl acetate (arylesterase activity),

iii) PON1 is involved in the metabolism of homocysteine (Hcy) – a non-proteinogenic AA formed upon demethylation of methionine, and hyperhomocysteinemia is responsible for a range of toxic effects such as neurotoxicity, homocysteinylolation of proteins which is detrimental to their structure and function. The links between PON1 and Hcy with pathological conditions such as atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, diabetes mellitus, renal failure and Alzheimer's disease are described in a number of studies, including recent ones⁶.

iv) On the other hand, PON1 hydrolyzes phospholipid hydroperoxides, contributing largely to the detoxification of oxidative stress mediators and explaining the antioxidant and anti-inflammatory potential of the enzyme^{3,4}. Most often in renal diseases, paraoxonase and arylesterase activities are evaluated⁷. PON1 is located in the proximal renal tubules, which are particularly susceptible to the toxic effects of endotoxins, xenobiotics, which are filtered by the glomeruli and reabsorbed in the renal tubules into the extracellular fluid, from where they then enter the blood serum again⁸. PON1 plays a cardinal role in the regulation of renal inflammation and fibrosis⁹.

v) Atherosclerosis – the leading cause of morbidity and mortality in the world, is a chronic multifactorial inflammatory disease that involves a complex interaction of circulating cells and blood factors with blood vessels. The disease begins with endothelial dysfunction, which leads to the accumulation of oxidized lipids in the arterial wall, and oxidized lipids in turn play a central role in atherogenesis by inducing a proinflammatory phenotype in the arterial wall and which underlies the development and progression of atherosclerosis¹⁰.

vi) There are a number of factors that oppose the development of atherogenesis. One of these antiatherogenic protective factors is high-density lipoprotein (HDL) due to its ability

⁵ Khalil, A.; Fulop, T.; Berrougui, H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection, in: *Antioxid Redox Signal*, 2021, vol. 34, nr. 3, pp. 191–200.

⁶ Humphreys, D. T.; Carver, J. A.; et al. Clusterin Has Chaperone-like Activity Similar to That of Small Heat Shock Proteins, in: *J Biol Chem*, 1999, vol. 274, nr. 11, pp. 6875–6881.

⁷ Perla-Kaján, J.; Jakubowski, H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism, in: *Amino Acids*, 2012, vol. 43, nr. 4, p. 1405–1417; Durrington, P. N.; Bashir, B.; Soran, H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis, in: *Front Cardiovasc Med*, 2023, vol. 10, art. 1065967. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1065967.

⁸ Khersonsky, O.; Tawfik, D. S. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase, in: *Biochemistry*, 2005, vol. 44, nr. 16, pp. 6371–6382.

⁹ Yilmaz, N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases, in: *Arch Med Sci*, 2012, vol. 8, nr. 1, pp. 138–153.

¹⁰ Rodrigo, I.; Hernández, A.; López-Caballero, J.; et al. Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney and brain tissue. Implications for its physiological role, in: *Chem Biol Interact*, 2001, vol. 137, nr. 2, pp. 123–137.

to mediate reverse cholesterol transport, as well as its antioxidant, anti-inflammatory and endothelial protective functions¹¹.

vii) HDL can inhibit endothelial cell adhesion molecules, such as vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and E-selectin, which allow monocytes to adhere to sites of atherosclerosis⁷.

viii) HDL can remove peroxidized lipids from low-density lipoproteins (LDL) and subsequently reduce them by a reaction with the methionine residues of apolipoprotein A1.

ix) A number of HDL-associated enzymes, including paraoxonase 1 (PON1), are also involved in the anti-oxidative, anti-inflammatory and endothelial protective functions of HDL.

The anti-inflammatory activity of PON1 is determined by: a) attenuation of endothelial secretion of chemoattractant protein-1 (MCP-1), responsible for the recruitment of monocytes into the subendothelial space and migration to the site of inflammation where they transform into macrophages and, subsequently, foam cells; b) inhibition of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), an inflammatory factor, which determines the oxidation of LDL; c) hydrolysis of platelet-activating factor (PAF), a proinflammatory mediator, which stimulates monocyte migration and their transformation into macrophages; d) inhibition of the secretion of proinflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1; IL-6) by macrophages. It has been shown that PON1 could have beneficial effects on numerous multifactorial diseases, such as atherosclerosis, CVD, diabetes mellitus and neurodegenerative diseases by modulating relevant signaling pathways involved in inflammation and oxidative stress (OS). These pathways include the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) and the protein kinase B/nuclear factor kappa-enhancer of activated B cells light chains (AKT/NF-kB)-dependent signaling pathways.

In the pathogenesis and progression of chronic kidney disease (CKD), a decisive role is played by the exacerbation of OS, caused by elevated plasma homocysteine (Hcy) levels and low antioxidant levels. Folic acid treatment significantly improves the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and these effects are mediated by increased PON1 activity.

PON1, a calcium-dependent hydrolytic enzyme, is expressed in the liver, kidney, colon and brain¹² and then enters the bloodstream attached to HDL. Transcriptomic and proteomic analyses have provided new insights into PON1 function by identifying proteins and molecular pathways affected by PON1 depletion or PON1 overexpression. Accumulating evidence shows that changes in PON1 expression/activity influence both extracellular and cellular proteostasis (proteostasis is the process of maintaining the conformational and functional integrity of the proteome) by affecting epigenetic regulation, upregulation of target of rapamycin (mTOR) signaling, and inhibition of autophagy. Changes in gene expression caused by low levels of PON1 expression/activity are exacerbated by the metabolic stress of hyperlipidemia or hyperhomocysteinemia. Although these changes are linked to CVD, Alzheimer's disease, and cancer, the molecular mechanisms by which PON1 affects gene expression remain to be elucidated in future studies¹³.

¹¹ Khalaf, F. K.; Mohammed, C. J.; Dube, P.; et al. Paraoxonase-1 Regulation of Renal Inflammation and Fibrosis in Chronic Kidney Disease, in: *Antioxidants*, 2022, vol. 11, art. 900. DOI: 10.3390/antiox11050900.

¹² Jebari-Benslaiman, S.; Galicia-García, U.; Larrea-Sebal, A.; et al. Pathophysiology of Atherosclerosis, in: *Int J Mol Sci*, 2022, vol. 23, nr. 6, art. 3346. DOI: 10.3390/ijms23063346.

¹³ Jakubowski, H. The Molecular Bases of Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Properties of Paraoxonase 1, in: *Antioxidants*, 2024, vol. 13, nr. 11, art. 1292. DOI: 10.3390/antiox13111292;



Conclusions

The data obtained reveal the informativeness and high value of estimating the serum level of PON family proteins and which can be used as sensitive biomarkers, valuable in assessing the activity of the inflammatory process but also the effectiveness of the applied treatment.

Matsumoto, A.; Maes, M.; Michelin, A. P.; et al. Treatment With Folic Acid Increases Paraoxonase 1 Activity Thereby Improving Chronic Kidney Disease, in: *Preprints*, 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0472.v1

**PERSPECTIVE ACTUALE ÎN DEZVOLTAREA VACCINURILOR
ÎMPOTRIVA PSEUDOMONAS AERUGINOSA**
Current prospects in the development of vaccines against pseudomonas aeruginosa

CZU: 615.371.012/.014:579.841.11

DOI: 10.5281/zenodo.20156136

Ion BERDEU

<https://orcid.org/0000-0001-7526-7306>

dr. științe medicale, conf. univ., Disciplina de epidemiologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: ion.berdeu@usmf.md

Olga IONCU

<https://orcid.org/0000-0001-7526-7306>

medic-rezident, Disciplina de epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: oleaioncu@gmail.com

Summary. *Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen with a multidrug-resistant profile that has become a critical threat to global public health. It is one of the leading causes of severe healthcare-associated infections, including ventilator-associated pneumonia, chronic infections in patients with cystic fibrosis, and bloodstream infections in immunosuppressed individuals. The development of vaccines against *P. aeruginosa* represents a major challenge due to the high capacity of this bacterium to form biofilms, its broad arsenal of virulence factors, and its ability to evade the host's immune system. Producing a successful vaccine against *P. aeruginosa* may be possible in the near future through the use of multivalent strategies, including advanced technologies such as nanotechnology and RNA-based platforms, and by acquiring more detailed knowledge regarding host-pathogen interactions..

Key words: *Pseudomonas*, vaccines, mRNA, virulence factors, antigen.

Introducere

Pseudomonas aeruginosa este unul dintre cei mai răspândiți agenți patogeni care provoacă infecții acute și cronice la nivelul rănilor, plămânilor și tractului urinar¹. Speciile de *Pseudomonas* au fost a treia cauză cea mai frecventă a infecțiilor Gram-negative și au reprezentat 4% din cazuri într-o analiză prospectivă a bazei de date SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) care a cuprins 24.179 de infecții nosocomiale apărute în 49 de spitale din Statele Unite între 1995 și 2002². În ultimii ani, s-a înregistrat o creștere a ratei infecțiilor cu *P. aeruginosa* în rândul pacienților spitalizați, în special în cazul infecțiilor nosocomiale, infecțiilor tractului respirator inferior și infecțiilor

¹ Al-Hasan, M.N.; Wilson, J.W.; Lahr, B.D.; Eckel-Passow, J.E.; Baddour, L.M. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: A population-based study, in: *The American Journal of Medicine*, 2008, vol. 121, p. 702–708; Peleg, A.Y.; Hooper, D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria, in: *The New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, pp. 1804–1813.

² Wisplinghoff, H.; Bischoff, T.; Tallent, S.M.; Seifert, H.; Wenzel, R.P.; Edmond, M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study, in: *Clinical Infectious Diseases*, 2004, vol. 39, pp. 309–317.

sanguine. În plus, apariția speciilor de *P. aeruginosa* multirezistente la antibiotice reprezintă un risc de morbiditate și mortalitate la scară globală³.

Materiale și metode. A fost analizată literatura de specialitate prin explorarea bazelor de date în PubMed, OMS, CDC. Criteriile de selecție au inclus: relevanța tematică și calitatea metodologică a studiilor. Au fost selectate și apoi utilizate 38 de publicații, aplicând cuvinte cheie: *Pseudomonas*, vaccinuri, ARNm, factori de virulență, antigen.

Rezultate. Succesele istorice, precum eradicarea variolei și dezvoltarea vaccinului împotriva SARS-Cov-2 în timp record, au inspirat eforturile trecute și viitoare de a dezvolta un vaccin împotriva *P. aeruginosa*. De peste 50 de ani au fost explorate diferite strategii care vizează VF, dar până în prezent nu a fost aprobat niciun vaccin eficient împotriva acestui agent patogen pentru uz uman⁴. În figura 1 sunt reprezentate numărul de studii efectuate utilizând diferite tehnologii pentru dezvoltarea vaccinurilor împotriva *P. aeruginosa*, inclusiv cele aflate în stadii preclinice și cele care au avansat în fazele clinice.

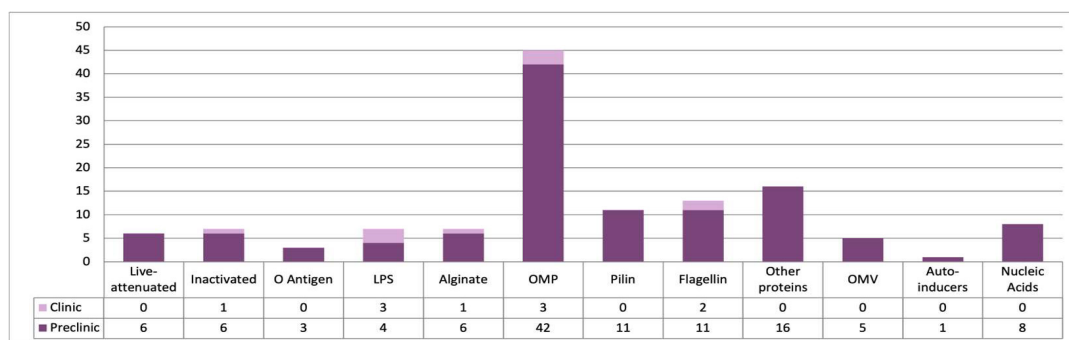


Figura 1. Distribuția modelelor de vaccinuri în funcție de componentele de bază.

Reprezentare grafică a numărului de modele de vaccinuri clasificate în funcție de componentele lor de bază principale. LPS – lipopolizaharidă; OMP – proteină de membrană externă; OMV – veziculă de membrană externă.

Vaccinurile vii atenuate utilizează tulpini patogene cu virulență redusă, păstrând în același timp imunogenitatea pentru a induce un răspuns imunitar eficient. Mai mult, aceste potențiale vaccinuri conțin multiple componente antigenice, care stimulează multipli factori imunitari în gazdă, reducând astfel presiunea selectivă pentru apariția tulpinilor rezistente. Dezvoltarea rezistenței ar putea avea loc atunci când potențialele vaccinuri includ antigene care nu sunt esențiale pentru apariția pneumoniei acute sau a invaziei sistemice⁵. Din păcate,

³ Telling, K.; Laht, M.; Brauer, A.; Remm, M.; Kisand, V.; Maimets, M.; Tenson, T.; Lutsar, I. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Estonian hospitals, in: *BMC Infectious Diseases*, 2018, vol. 18, p. 513.

⁴ Hajj Hussein, I.; Chams, N.; Chams, S.; El Sayegh, S.; Badran, R.; Raad, M.; Gerges-Geagea, A.; Leone, A.; Jurjus, A. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health, in: *Front. Public Health*, 2015, vol. 3, p. 269; Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; Absalon, J.; Gurtman, A.; Lockhart, S.; Perez, J.L.; Marc, G.P.; Moreira, E.D.; Zerbini, C.; et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine, in: *The New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 383, pp. 2603–2615; Corbett, K.S.; Edwards, D.K.; Leist, S.R.; Abiona, O.M.; Boyoglu-Barnum, S.; Gillespie, R.A.; Himansu, S.; Schafer, A.; Ziwawo, C.T.; DiPiazza, A.T.; et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled by Prototype Pathogen Preparedness, in: *Nature*, 2020, vol. 586, pp. 567–571.

⁵ Mak, T.W.; Saunders, M.E.; Jett, B.D. (Eds.) Chapter 14–Vaccination, in: *Primer to the Immune Response*, 2nd ed.; Academic Cell: Burlington, MA, USA, 2014; pp. 333–375; Kamei, A.; Coutinho-

această strategie de vaccinare este foarte reactogenă și este asociată cu efecte secundare, cum ar fi pierderea în greutate și leziuni la locul injectării la șoareci. Deși aceste vaccinuri provoacă adesea răspunsuri imune celulare mai puternice decât vaccinurile inactivate, oferind o protecție de lungă durată, preocupările legate de siguranță, cum ar fi potențiala revenire a virulenței, necesită o evaluare și o optimizare atentă⁶.

O altă abordare care implică inactivarea fotochimică a tulpinilor de *P. aeruginosa* care nu provoacă afecțiune, dar păstrează activitatea metabolică pentru a provoca un răspuns imunitar puternic. Un potențial vaccin împotriva *P. aeruginosa* a generat titruri ridicate de anticorpi și activarea specifică a celulelor T (Th17, Th1 și Th2). Administrarea intranasală în modele de pneumonie letală a dus la o rată de supraviețuire de 58,3% la șoarecii imunizați, comparativ cu șoarecii neimunizați⁷.

Spre deosebire, vaccinurile inactivate utilizează celule patogene moarte, obținute prin diferite tehnici, cum ar fi inactivarea prin tratament cu formaldehidă, căldură sau peroxid de hidrogen. Aceste vaccinuri sunt, în general, mai sigure decât vaccinurile vii, dar tind să genereze răspunsuri imunitare mai slabe și sunt adesea necesare doze de rapel.

Pseudostat® este un prototip de vaccin compus din *P. aeruginosa* inactivat cu paraformaldehidă, care a fost testat în modele de infecții respiratorii acute utilizând diverse căi de administrare, inclusiv per oral, intratraheal, intra-Peyer și subcutanat⁸. Cea mai eficientă metodă a fost administrarea intra-Peyer, care a dus la eliminarea a până la 96% din bacteriile din lichidul bronhoalveolar și la o creștere asociată a ratelor de supraviețuire. Nivelurile ridicate de anticorpi au fost corelate cu eliminarea bacteriilor, dar titrurile excesive au fost asociate cu un prognostic slab în unele studii. În mod remarcabil, imunizarea mucoasei intestinale a oferit o anumită protecție împotriva infecțiilor respiratorii. Pseudostat® a ajuns de două ori în faza I a studiilor clinice, reflectând interesul științific pentru acest potențial vaccin. Studiul inițial a demonstrat o reducere a încărcăturii bacteriene în spută și o îmbunătățire a imunității limfocitare. Studii ulterioare efectuate pe voluntari sănătoși au arătat dezvoltarea de răspunsuri specifice IgA și IgG. Deși unele efecte adverse detectate în timpul studiului, cum ar fi durerile de cap, tulburări gastrointestinale sau infecții ale căilor respiratorii superioare nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic, dezvoltarea ulterioară a acestui vaccin a fost limitată⁹.

Sledge, Y.S.; Goldberg, J.B.; Priebe, G.P.; Pier, G.B. Mucosal Vaccination with a Multivalent, Live-Attenuated Vaccine Induces Multifactorial Immunity against *Pseudomonas aeruginosa* Acute Lung Infection, in: *Infection and Immunity*, 2011, vol. 79, pp. 1289–1299.

⁶ Fuentes-Valverde, V.; Garcia, P.; Moscoso, M.; Bou, G. Double Auxotrophy to Improve the Safety of a Live Anti-*Pseudomonas aeruginosa* Vaccine, in: *Vaccines*, 2022, vol. 10, p. 1622; Cabral, M.P.; Correia, A.; Vilanova, M.; Gartner, F.; Moscoso, M.; Garcia, P.; Vallejo, J.A.; Perez, A.; Francisco-Tome, M.; Fuentes-Valverde, V.; et al. A Live Auxotrophic Vaccine Confers Mucosal Immunity and Protection against Lethal Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*, in: *PLoS Pathogens*, 2020, vol. 16, p. e1008311

⁷ Dubensky, T.W.; Skoble, J.; Lauer, P.; Brockstedt, D.G. Killed but Metabolically Active Vaccines, in: *Current Opinion in Biotechnology*, 2012, vol. 23, pp. 917–923; Meynet, E.; Laurin, D.; Lenormand, J.L.; Camara, B.; Toussaint, B.; Le Gouellec, A. Killed but Metabolically Active *Pseudomonas aeruginosa*-Based Vaccine Induces Protective Humoral- and Cell-Mediated Immunity against *Pseudomonas aeruginosa* Pulmonary Infections, in: *Vaccine*, 2018, vol. 36, pp. 1893–1900.

⁸ Cripps, A.W.; Dunkley, M.L.; Clancy, R.L. Mucosal and Systemic Immunizations with Killed *Pseudomonas aeruginosa* Protect against Acute Respiratory Infection in Rats, in: *Infection and Immunity*, 1994, vol. 62, pp. 1427–1436.

⁹ Cripps, A.W.; Dunkley, M.L.; Clancy, R.L.; Kyd, J. Vaccine Strategies against *Pseudomonas ae-*

Un vaccin heptavalent, conceput în anii 1970, se baza pe șapte imunotipuri de antigene capabile să inducă protecție încrucișată¹⁰. Studiile inițiale privind siguranța și antigenicitatea efectuate pe voluntari din închisori au condus la studii clinice sub denumirea Pseudogen®, care a fost utilizat pentru imunizarea pacienților cu fibroză chistică sau arsuri. În ciuda faptului că a determinat creșterea nivelului de anticorpi specifici lipopolizaharidici, acest vaccin a provocat un nivel ridicat de toxicitate, fără îmbunătățiri clinice¹¹. Studiile de fază I și II, inițial cu voluntari din rândul deținuților și ulterior cu pacienți cu arsuri (peste 20% din suprafața totală a corpului arsă), au sugerat o corelație între titrurile de anticorpi și rezistența la infecții. Cu toate acestea, nu s-au obținut rezultate pozitive în cazul infecțiilor severe¹². Studii ulterioare au demonstrat că Pseudogen® a prevenit sepsisul și a redus mortalitatea cauzată de *P. aeruginosa*, evidențiind rolul critic al neutrofilelor și al IgG în rezistența la infecții¹³. Dozarea optimizată a redus și mai mult mortalitatea, chiar și în cazul arsurilor severe (peste 40% din suprafața corpului), cu o reducere totală de 15,7% și de 86% pentru sepsisul asociat cu *P. aeruginosa*¹⁴. În ciuda acestor descoperiri, rezultatele neconcludente la pacienții cu cancer și mai multe reacții adverse raportate au ridicat îngrijorări cu privire la siguranță. În plus, studiile efectuate pe copii și adulți cu leucemie acută și fibroză chistică au dat, de asemenea, rezultate dezamăgitoare din cauza preocupărilor legate de toxicitate¹⁵.

Exopolizaharidul mucoid sau alginatul produs de *P. aeruginosa* protejează împotriva antibioticelor, inhibă sistemul complementului și reduce fagocitoza¹⁶. Aceste descoperiri sugerează că alginatul ar putea fi o țintă potențială pentru vaccinuri. Pier et al. (1990) au descoperit că anticorpii opsonizanți împotriva exopolizaharidului mucoid erau eficienți în modelele de infecții endobronșice și cronice, ajutând fagocitoza și reducând încărcătura bacteriană din plămânii șoarecilor imunizați¹⁷. Cu toate acestea, vaccinul a demonstrat o eficacitate limitată împotriva tulpinilor care induc anticorpi neopsonizanți. Două vaccinuri pe bază de alginat din tulpina mucoidă *P. aeruginosa* 2192, care diferă în ceea ce privește

ruginea Infection in the Lung, in: *Behring Institute Mitteilungen*, 1997, pp. 262–268; Cripps, A.W.; Peek, K.; Dunkley, M.; Vento, K.; Marjason, J.K.; McIntyre, M.E.; Sizer, P.; Croft, D.; Sedlak-Weinstein, L. Safety and Immunogenicity of an Oral Inactivated Whole-Cell *Pseudomonas aeruginosa* Vaccine Administered to Healthy Human Subjects, in: *Infection and Immunity*, 2006, vol. 74, pp. 968–974.

¹⁰ Fisher, M.W.; Devlin, H.B.; Gnabaisik, F.J. New Immunotype Schema for *Pseudomonas aeruginosa* Based on Protective Antigens, in: *Journal of Bacteriology*, 1969, vol. 98, pp. 835–836.

¹¹ Hanessian, S.; Regan, W.; Watson, D.; Haskell, T.H. Isolation and Characterization of Antigenic Components of a New Heptavalent *Pseudomonas* Vaccine, in: *Nature Cell Biology*, 1971, vol. 229, pp. 209–210.

¹² Alexander, J.W.; Fisher, M.W.; MacMillan, B.G.; Altemeier, W.A. Prevention of Invasive *Pseudomonas* Infection in Burns with a New Vaccine, in: *Archives of Surgery*, 1969, vol. 99, pp. 249–256.

¹³ Alexander, J.W.; Fisher, M.W. Immunological Determinants of *Pseudomonas* Infections of Man Accompanying Severe Burn Injury, in: *The Journal of Trauma*, 1970, vol. 10, pp. 565–574.

¹⁴ Alexander, J.W.; Fisher, M.W.; MacMillan, B.G. Immunological Control of *Pseudomonas* Infection in Burn Patients: A Clinical Evaluation, in: *Archives of Surgery*, 1971, vol. 102, pp. 31–35.

¹⁵ Pennington, J.E. Preliminary Investigations of *Pseudomonas aeruginosa* Vaccine in Patients with Leukemia and Cystic Fibrosis, in: *The Journal of Infectious Diseases*, 1974, vol. 130, pp. S159–S162.

¹⁶ Tuon, F.F.; Dantas, L.R.; Suss, P.H.; Tasca Ribeiro, V.S. Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm: A Review, in: *Pathogens*, 2022, vol. 11, p. 300.

¹⁷ Pier, G.B.; Small, G.J.; Warren, H.B. Protection against Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in Rodent Models of Endobronchial Infections, in: *Science*, 1990, vol. 249, pp. 537–540.

dimensiunea moleculară a exopolizaharidului mucoid, au ajuns în faza I de testare, dar au provocat răspunsuri slabe ale anticorpilor opsonizanți la indivizi sănătoși. În plus, dozele de rapel nu au reușit să îmbunătățească imunitatea, limitând potențialul lor de utilizare¹⁸.

Vaccinurile candidate bazate pe proteine de membrană externă (PME) includ de obicei antigene cu domenii imunogene foarte conservate și expuse la suprafață. Spre deosebire de vaccinurile vii atenuate, vaccinurile bazate pe OMP sunt considerate mai sigure, deoarece generează mai puține efecte adverse, care, atunci când sunt prezente, tind să fie mai ușoare. Cu toate acestea, ele prezintă o imunogenitate mai scăzută în comparație cu vaccinurile cu celule întregi atenuate și sunt mai susceptibile la degradarea enzimatică și/sau la eliminarea mucociliară de pe suprafețele mucoase¹⁹.

Pilii și moleculele asociate au fost studiate ca potențiale vaccinuri în modele de pneumonie acută. Un vaccin recombinant bazat pe PilA, o proteină pilus de tip IV și cu adjuvantat cu aluminiu și naloxonă, a stimulat răspunsuri imune umorale și celulare puternice, crescând producția de IL-4, INF- γ și IL-17 după administrarea subcutanată. Ratele de supraviețuire au fost mai mari la șoarecii imunizați, iar numărul de bacterii din plămâni a scăzut, cu niveluri ridicate de IgG și IgG1, sugerând un răspuns imunitar Th2. Un vaccin similar bazat pe epitopul PilY1 administrat printr-o formulă PLGA acoperită cu membrană de macrofage, a crescut titrurile de anticorpi specifici epitopului, după administrarea intramusculară, fără toxicitate *in vitro*²⁰.

Mai multe ținte mai puțin explorate pentru vaccinuri împotriva *P. aeruginosa* includ proteine precum elastaza, catalaza și altele. Sokol și colegii săi au investigat epitopii elastazei (15 și 42) conjugați cu hemocianina din melcul de mare (KLH) sau toxoid tetanic (TT) ca proteine purtătoare. Ambele formule au generat titruri similare de IgG și IgA, dar nu s-a observat o reducere semnificativă a încărcăturii bacteriene pulmonare în modelele de pneumonie acută la șobolani, ceea ce sugerează o protecție împotriva activității proteolitice a elastazei, mai degrabă decât împotriva bacteriei în sine. Elastazele mutante cu activitate proteolitică redusă, dezvoltate de Kawamoto et al., au demonstrat efecte protectoare promițătoare într-un model de sepsis²¹.

¹⁸ Pier, G.B.; DesJardin, D.; Grout, M.; Garner, C.; Bennett, S.E.; Pekoe, G.; Fuller, S.A.; Thornton, M.O.; Harkonen, W.S.; Miller, H.C. Human Immune Response to *Pseudomonas aeruginosa* Mucoid Exopolysaccharide (Alginate) Vaccine, in: *Infection and Immunity*, 1994, vol. 62, pp. 3972–3979.

¹⁹ Killough, M.; Rodgers, A.M.; Ingram, R.J. *Pseudomonas aeruginosa*: Recent Advances in Vaccine Development. In: *Vaccines*, 2022, vol. 10, p. 1100; Moyle, P.M.; Toth, I. Modern Subunit Vaccines: Development, Components, and Research Opportunities, in: *ChemMedChem*, 2013, vol. 8, pp. 360–376.

²⁰ Banadkoki, A.Z.; Keshavarzmehr, M.; Afshar, Z.; Aleyasin, N.; Fatemi, M.J.; Behrouz, B.; Hashemi, F.B. Protective Effect of Pilin Protein with Alum+naloxone Adjuvant against Acute Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection, in: *Biologicals*, 2016, vol. 44, pp. 367–373; Gao, C.; Chen, Y.; Cheng, X.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Cui, Z.; Liao, Y.; Luo, P.; Wu, W.; et al. A Novel Structurally Identified Epitope Delivered by Macrophage Membrane-Coated PLGA Nanoparticles Elicits Protection against *Pseudomonas aeruginosa*, in: *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, vol. 20, pp. 1–14.

²¹ Sokol, P.A.; Kooi, C.; Hodges, R.S.; Cachia, P.; Woods, D.E. Immunization with a *Pseudomonas aeruginosa* Elastase Peptide Reduces Severity of Experimental Lung Infections Due to *P. aeruginosa* or *Burkholderia cepacia*, in: *The Journal of Infectious Diseases*, 2000, vol. 181, pp. 1682–1692; Kawamoto, S.; Shibano, Y.; Fukushima, J.; Ishii, N.; Morihara, K.; Okuda, K. Site-Directed Mutagenesis of Glu-141 and His-223 in *Pseudomonas aeruginosa* Elastase: Catalytic Activity, Processing, and Protective Activity of the Elastase against *Pseudomonas* Infection, in: *Infection and Immunity*,

Veziculele de membrană externă (VME) sunt studiate ca platforme vaccinale pentru inducerea răspunsurilor imune. Studii recente au evaluat VME-urile recombinante (rOMV) din *Yersinia pseudotuberculosis* care transportă antigeni *P. aeruginosa*, precum PcrV și HitA. Atunci când au fost administrate prin injecție intramusculară în modele murine, aceste vaccinuri au generat anticorpi IgG și IgM specifici, au îmbunătățit răspunsurile celulelor T (Th1 și Th17) și au crescut producția de TNF- α , IL-17A și INF- γ ²². În plus, colonizarea bacteriană în organe (plămâni, ficat și splină) a fost redusă, în special în fluxul sanguin²³. În modelele de infecție cu arsuri, un vaccin similar care combina VME-urile ale *P. aeruginosa* cu toxoidul difteric și aluminiu, administrat subcutanat, a obținut o rată de supraviețuire de 100% la șoarecii imunizați²⁴. De asemenea, a redus semnificativ încărcătura bacteriană în organe (ficat, splină, sânge, piele), reducând în același timp infiltrarea celulelor inflamatorii de opt ori. Cu toate acestea, au fost necesare trei doze de vaccin pentru a induce răspunsul imun optim. Odată cu progresele înregistrate în nanotehnologie, Noh și colegii săi au dezvoltat nanodiscuri celulare derivate din VME-uri de *P. aeruginosa*, care au îmbunătățit atât răspunsul imun celular, cât și cel umoral, protejând împotriva pneumoniei prin reducerea încărcăturii bacteriene pulmonare și a citokinelor proinflamatorii (IL-12, IL-17A și TNF- α)²⁵.

Vaccinurile cu acid nucleic au câștigat importanță în ultimii ani, în special în timpul pandemiei SARS-Cov2, datorită profilului lor de siguranță și capacității de a provoca răspunsuri imune atât umorale, cât și celulare. OprF (proteine ale membranei externe) a fost investigat ca vaccin ADN împotriva *P. aeruginosa* prin testarea plasmidei pVR1020 în modele de pneumonie cronică. Imunizarea a redus leziunile pulmonare și încărcătura bacteriană, cu anticorpi opsonizanți puternici și un răspuns predominant Th2. Administrarea prin pistol genetic a produs răspunsuri anticorpale mai puternice și mai rapide decât injecția intramusculară²⁶. Un vaccin ADN multivalent care combină OprF, OprI, PcrV și PilA, administrat prin electroporare intramusculară, a redus încărcătura bacteriană din plămâni și fluxul sanguin în modele de pneumonie acută, generând un răspuns imunitar Th1 cu niveluri ridicate de IFN- γ și proteina inflamatorie microfagică 2 (MIP-2), precum și o infiltrare crescută a celulelor fagocitare. În acest caz, administrarea cu pistolul genetic a dat rezultate suboptimale, subliniind importanța metodelor de administrare în eficacitatea vaccinului²⁷.

1993, vol. 61, p. 1400.

²² Li, P.; Wang, X.; Sun, X.; Guan, Z.; Sun, W. Outer Membrane Vesicles Displaying a Heterologous PcrV-HitA Fusion Antigen Promote Protection against Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection, in: *mSphere*, 2021, vol. 6, e00699-21.

²³ Li, P.; Wang, X.; Sun, X.; Cimino, J.; Guan, Z.; Sun, W. Recombinant *Pseudomonas* Bionanoparticles Induce Protection against Pneumonic *Pseudomonas aeruginosa* Infection, in: *Infection and Immunity*, 2021, vol. 89, e0039621.

²⁴ Zare Banadkoki, E.; Rasooli, I.; Ghazanfari, T.; Siadat, S.D.; Shafiee Ardestani, M.; Owlia, P. *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 Outer Membrane Vesicles-Diphtheria Toxoid Conjugate as a Vaccine Candidate in a Murine Burn Model, in: *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, p. 22324.

²⁵ Noh, I.; Guo, Z.; Zhou, J.; Gao, W.; Fang, R.H.; Zhang, L. Cellular Nanodiscs Made from Bacterial Outer Membrane as a Platform for Antibacterial Vaccination, in: *ACS Nano Journal*, 2022, vol. 17, pp. 1120–1127.

²⁶ Price, B.M.; Galloway, D.R.; Baker, N.R.; Gilleland, L.B.; Staczek, J.; Gilleland, H.E. Protection against *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Lung Infection in Mice by Genetic Immunization against Outer Membrane Protein F (OprF) of *P. aeruginosa*, in: *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, pp. 3510–3515.

²⁷ Saha, S.; Takeshita, F.; Sasaki, S.; Matsuda, T.; Tanaka, T.; Tozuka, M.; Takase, K.; Matsumoto, T.; Okuda, K.; Ishii, N.; et al. Multivalent DNA Vaccine Protects Mice against Pulmonary Infection

Un vaccin ADN bivalent conținând epitopi OprF și PcrV, administrat cu un hidrogel poli-aspartamidă/polietilenglicol dialdehidă (PSIH/PEG DA), a permis eliberarea controlată a antigenului, titruri IgG specifice mai mari și niveluri de citokine (INF- γ , IL-4, TNF- α , IL-2 și IL-17) și o rată de supraviețuire îmbunătățită (83%) cu încărcături bacteriene și inflamații reduse într-un model de pneumonie²⁸.

Concluzii. Dezvoltarea unui vaccin eficient împotriva *Pseudomonas aeruginosa* rămâne o provocare majoră, în ciuda progreselor substanțiale realizate de-a lungul ultimelor decenii. Studiile au explorat o gamă variată de strategii – de la vaccinuri vii atenuate și inactivate, la vaccinuri bazate pe proteine de membrană externă, exopolizaharide, pili, vezicule de membrană externă și chiar vaccinuri ADN sau ARNm. Fiecare categorie a adus rezultate promițătoare în anumite modele experimentale, demonstrând fie reducerea încărcăturii bacteriene, fie îmbunătățirea supraviețuirii și stimularea unor răspunsuri imunitare complexe. Totuși, aspectele legate de siguranță, reactogenitate, imunogenitate insuficientă sau lipsa eficienței clinice consistente au împiedicat aprobarea vreunui vaccin pentru utilizarea umană.

În prezent, cercetările se concentrează pe combinarea mai multor antigene și pe utilizarea unor tehnologii inovatoare, precum nanotehnologia și platformele de vaccinuri cu acid nucleic, care au demonstrat un potențial ridicat în alte domenii (ex. pandemia de COVID-19). Având în vedere complexitatea mecanismelor de patogenitate și adaptabilitatea ridicată a *P. aeruginosa*, este probabil că un vaccin eficient va necesita o abordare multivalentă și personalizată, capabilă să inducă atât răspunsuri imune umorale, cât și celulare robuste. În concluzie, deși drumul spre un vaccin aprobat este încă lung, experiențele acumulate și noile platforme tehnologice oferă perspective promițătoare pentru viitor.

Caused by *Pseudomonas aeruginosa*, in: *Vaccine*, 2006, vol. 24, pp. 6240–6249.

²⁸ Zhang, Y.; Tian, L.; Zhao, X.; Jiang, X.; Qin, J.; Wang, Y.; Yu, X. Enhanced Protective Efficacy of an OprF/PcrV Bivalent DNA Vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* Using a Hydrogel Delivery System, in: *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2024, vol. 172, p. 116264.

MALFORMAȚIA LUXANTĂ A ȘOLDULUI – ABORDĂRI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT LA COPIII PRIMULUI AN DE VIAȚĂ

Dislocating hip malformation – diagnostic and treatment approaches in infants during the first year of life

CZU: 616.728.2-007.17-053.3

DOI: 10.5281/zenodo.20155647

Argentina SANDROSEAN

<https://orcid.org/0000-0002-7638-9767>

dr. științe medicale, conferențiar universitar, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: argentina.sandrosean@usmf.md

Iurii SANDROSEAN

dr. științe medicale, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică

„Acad. Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului

Petru MOROZ

<https://orcid.org/0000-0002-6967-9897>

dr. hab. științe medicale, profesor universitar, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: petru.moroz@usmf.md

Summary. Developmental dysplasia of the hip – diagnostic and treatment approaches in infants during the first year of life. The paper reflects the author’s personal experience in treating children with the congenital dysplasia of the hip in the first year of life. The study included 258 children treated in the period 2022–2025, of which 67.8% (175 children) – were female, 32.2% (83 children) – male. The treatment in dysplasia and subluxation was exclusively orthopedic, with a good outcome in 100% of cases. In 8.9% (23 children) with congenital dislocation of the hip the diagnosis was made late – after the age of 3 months, despite the fact that the clinical signs were conclusive and typical. The initiated treatment was orthopedic, with a good result in 87% (20 children). In 13% (3 children) – the definitive treatment was surgical.

Key words: developmental dysplasia of the hip, orthopedic treatment.

Introducere

Malformația luxantă de șold reprezintă una din cele mai frecvente patologii ortopedice, întâlnite la copii. Ea reprezintă o afecțiune congenitală cu schimbări morfologice ale articulației de șold, care în dependență de gradul de afectare, poate fi determinată de o simplă imaturitate și cotil displazic până la deplasarea femurului în afara cavității cotiloide. Necâtând la faptul că patologia este bine cunoscută, până la moment ridică discuții cu referire la denumire, algoritmul de evaluare clinică și imagistică a copiilor, metodele de tratament ortopedic, cât și termenii pentru tratamentul chirurgical. În secolul al XIX-lea afecțiunea era cunoscută sub denumirea de luxație congenitală de șold, termen introdus de Dupuytren, care a descris primele semne clinice ale luxației de șold. Noțiunea de „displazie de șold”, a fost introdusă de Hilgenreiner în 1935, care a descris patologia nu doar prin deplasarea femurului din articulație, dar și prin schimbările displazice ale cotilului. Această denumire a

fost reformulată în ultimele decenii în displazie de dezvoltare a articulațiilor de șold, presupunând o evoluție dinamică a proceselor patologice – de la șold imatur la luxație.

Noțiunea de „malformație luxantă de șold” a fost introdusă de Lance și denotă toate componentele patologice în această patologie:

- displazia acetabulară, caracterizată prin imaturitatea și oblicitatea cotilului
- schimbările patologice ale regiunii proximale de femur – poziția lui în valgus și antetorsie
- hiperlaxitatea capsulară.

În dependență de schimbările apreciate, patologia poate fi clasificată în 3 grade:

- Malformație luxantă de șold gr. I (displazie de șold gr. I sau preluxație) – caracterizat prin cotil displazic și/sau absența nucleilor de osificare.
- Malformație luxantă de șold gr. II (displazie de șold gr. II sau subluxație) – la schimbările existente în gr. I se ajustează modificări din partea proximală a femurului: valgizare, deplasarea lui laterală.
- Malformație luxantă de șold gr. III (displazie de șold gr. III sau luxație) – caracterizat prin deplasarea femurului lateral și/sau superior, valgizarea și antetorsia lui, în prezența unui cotil critic displazic.

„Șoldul cu risc” este acel șold care la naștere este aparent normal, dar care asociază niște factori care fac posibilă existența malformației luxante a șoldului¹.

Factorii de risc care pot provoca apariția acestei malformații sunt:

antenatali

- antecedente familiale de patologie ortopedică congenitală
- prezența pelvină
- oligohidramnios generat de o malformație renală a fătului
- retard în creșterea intrauterină

postnatali

- picior strâmb congenital
- torticolis muscular
- limitarea de abducție în articulațiile de șold

Prezența factorilor de risc este un semnal de alarmă și necesită examinare riguroasă a copilului, atât clinică, cât și imagistică. Semnele clinice în această patologie sunt de bază pentru stabilirea diagnosticului, dar cu condiția că primul examen clinic este efectuat în prima lună sau cel târziu la 3 luni de viață a copilului. Depășind această vârstă examenul imagistic deja devine net superior celui clinic.

Ecografia șoldului se efectuează începând cu vârsta de 4-6 săptămâni, obligatoriu la toți nou-născuții. Radiografia de bazin poate fi efectuată după vârsta de 3 luni². Tratamentul profilactic este necesar fiecărui nou-născut și constă în înfășatul pe larg, în poziție de abducție a membrelor inferioare și în gimnastica medicală cu mișcări de abducție și rotații la șold³. Luxația congenitală de șold este o patologie tratamentul căreia trebuie să fie ortopedic definitiv, pe parcursul primului an de viață al copilului⁴. Diagnosticul tardiv duce la tergiver-

¹ Goția, D. Patologia ortopedică a șoldului la copil. Iași: UMF „Gr. T. Popa”, 2005, 415 p.

² Moroz, P.; Sandrosean, I.; Sandrosean, A. Malformația luxantă a șoldului la copil, în: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2008, vol. 16, nr. 2, Chișinău, pp. 184–186.

³ Moroz, P.; Sandrosean, I.; Sandrosean, A. Malformația luxantă a șoldului: Protocol Clinic Național (ediția II), PCN-71. Chișinău: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2024, 6 p.

⁴ Moroz, P.; Sandrosean, I.; Sandrosean, A. Luxația congenitală de șold la copiii primului an de

sarea tratamentului și în cazul luxației de șold – la consecințe grave, precum coxartroza. Problema coxartrozei este una nu doar medicală, dar și socială, afectând tot mai frecvent persoanele de vârstă medie.

Material și metode

Studiul a inclus 258 copii tratați în perioada anilor 2022–2025. Sexul feminin a fost afectat în 67,8% (175 copii), iar cel masculin – în 32,2% cazuri (83 pacienți). Examenul clinic a fost efectuat la toți copiii, dar la diferite vârste. În 8,1% cazuri a fost efectuată USG art. de șold. Toți copiii (100%) au fost examinați prin radiografia bazinului, unde s-a fost confirmat diagnosticul de malformație luxantă a șoldului de diferit grad. Indicii radiologici utilizați au fost: unghiul acetabular, prezența sau absența nucleilor de osificare, schemele Hilgenreiner și Ombredanne. La copiii mai mari de 1 an, în 1,2% (3 cazuri) au fost apreciate și gradele de valgizare și antetorsie. În 22,9 % (59 copii) au fost efectuate examinări biochimice prin determinarea fosfatazei alcaline totale (FAT), fosfatazei alcaline termolabile de natură osoasă (FATL) și fosfatazei acide tartratrezistentă de natură osoasă (FATR). Tratamentul în gradul I și II a inclus kinetoterapie, proceduri fizioterapeutice, curelușe Pavlik, atele de abducție, pernuța Frejca. În gradul II a fost utilizată și metoda Lange (cizmulite gipsate mai sus de genunchi, în poziție de abducție și rotație internă a șoldurilor). În gradul III a fost utilizat tratamentul ortopedic prin reducerea închisă a luxației de șold în secția de ortopedie Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Datorită faptului că vârsta copiilor la care a fost diagnosticată luxația de șold era mai mare de 3 luni, toți copiii (100%) au suportat preventiv tracție cutanată Sommerville, urmată de reducerea închisă a luxației de șold cu aplicarea aparatului gipsat Lorenz I.

Rezultate și discuții

Examinarea clinică până la vârsta de 3 luni a fost efectuată de ortoped doar în 8,1% (21 copii). În 76% cazuri (196 copii) examinarea primară de ortoped a fost efectuată în perioada de 3-6 luni, în 15,1% (39 copii) – după vârsta de 6 luni. La toți copiii diagnosticul de luxație congenitală de șold a fost stabilit după vârsta de 3 luni, necâtând la faptul că semnele clinice tipice pentru această patologie erau prezente. În 100% cazuri, în toate gradele a fost prezent semnul de asimetrie a pliurilor cutanate ale coapselor (semnul Bade). Limitarea de abducție în articulația de șold afectată, de diferit grad, de asemenea a fost apreciată în 100% cazuri. În 36,4 % s-a apreciat rotația externă a membrului inferior afectat. Semnul de „click” sau semnul Ortolani, caracteristic pentru luxația congenitală de șold a fost determinat în 8,1 % din numărul total și în 91,3% din numărul copiilor cu gradul III al patologiei. Trebuie de menționat că odată cu creșterea copilului acest semn nu poate fi determinat atât de facil ca în primele 3 luni de viață. Semnele clinice în malformația luxantă de șold, în toate gradele, sunt prezente de la naștere. Este foarte importantă stabilirea diagnosticului în termenii cât mai precoce după naștere. Cu părere de rău, la niciun copil cu luxație congenitală de șold nu s-a efectuat USG a articulațiilor de șold la vârsta de 4-6 săptămâni, în pofida faptului că erau prezente semnele clinice. Radiografia de bazin efectuată la toți copiii a permis stabilirea definitivă și precisă a diagnosticului. Gradul I al patologiei a fost apreciat în 71,3% (184 copii), gradul II – în 19,8 % (51 copii), iar gradul III – în 8,9% (23 copii). Alte examene imagistice pentru stabilirea diagnosticului în patologia dată nu sunt necesare. Rezultatele biochimice au arătat mărimi semnificative ale FAT – de 3 ori: $430,8 \pm 114,9$, $p < 0,05$. Pentru

viață, în: *Anomaliile congenitale și afecțiunile chirurgicale la copii*. Probleme. Perspective: 110 ani de la nașterea acad. Natalia Gheorghiu. Chișinău: „Print-Caro” SRL, 2025, pp. 37–40.

FATL – mărire de 3 ori: $290,4 \pm 50,0$, $p < 0,01$. Pentru FATR – mărire de 1,5 ori: $143,2 \pm 17,5$, $p < 0,05$. Tratamentul a fost efectuat în funcție de gradul patologiei. În malformația luxantă de șold gr. I, cu unghi acetabular între 25 și 30 grade, absența nucleilor de osificare și lipsa schimbărilor din partea femurului proximal a fost indicat tratament care includea kinetoterapie, fizioterapie și poziție de abducție în articulațiile de șold. În același grad al patologiei, dar cu unghi acetabular mai mare de 30 grade la tratamentul sus-indicat s-a ajustat și cel cu curelușe Pavlik. Tratamentul indicat a fost efectuat pe parcurs a 3 luni, cu examen radiologic repetat cu scopul aprecierii corecției indicilor radiologici. În 100% cazuri s-a obținut rezultat bun al tratamentului. În malformația luxantă a șoldului gr. II tratamentul a inclus obligatoriu dispozitive de abducție. Cel mai frecvent – în 92,2% (47 copii) au fost utilizate curelușe Pavlik, în 5,9% (3 copii) – atelă de abducție și în 2% (1 copil) s-a utilizat pernuța Frejca. În 80,3% cazuri (41 de copii) – tratamentul a fost definitiv, cu rezultat bun. În 7,8% cazuri (4 copii) indicele acetabular nu era restabilit, deci cotilul mai avea semne de displazie. Tratamentul în abducție a mai fost continuat timp de o lună. În 11,8% cazuri (6 copii) – tratamentul indicat a fost neglijat și nu a fost efectuat, astfel dinamica procesului fiind negativă. În aceste cazuri s-a recurs la imobilizare gipsată, tip Lange. Peste 3 luni de tratament, la examenul radiologic repetat s-a confirmat rezultatul bun. În luxația congenitală de șold (8,9% cazuri), diagnosticul a fost efectuat tardiv, după vârsta de 3 luni, iar tratamentul a debutat cu tracție Sommerville. Durata medie a tracției a fost de 8 zile. Scopul tracției este de a înlătura redoarea de abducție, astfel manevra de reducere închisă a luxației de șold se efectuează ușor, fără presiune asupra capului femurului. Anestezia inhalatorie folosită la efectuarea manevrei are ca scop liniștirea copilului și aplicarea calitativă a imobilizării gipsate, tip Lorenz I. După efectuarea reducerii luxației de șold sau, cel târziu, a 2 zi s-a efectuat radiografia de bazin pentru confirmare. Pacienții au fost externați la domiciliu a doua zi cu recomandări pentru tratament ulterior. Peste 4 săptămâni s-a modificat poziția tip Goječki pentru 4 săptămâni și ulterior s-a aplicat atelă de abducție sau metoda Lange. Tratamentul a fost finisat doar la restabilirea indicilor, prin confirmare radiologică. În 87% cazuri (20 copii) tratamentul ortopedic în luxația congenitală de șold a fost definitiv, cu rezultat bun. Iar, 10% din aceste cazuri (2 copii) – au fost cu diagnostic tardiv, după vârsta de 1 an. În 13% cazuri (3 copii), când diagnosticul a fost stabilit după vârsta de 1 an, tentativa de tratament ortopedic nu a fost cu succes și s-a recurs la tratamentul chirurgical.

Concluzii

Tratamentul ortopedic a fost definitiv și cu rezultat bun în malformația luxantă de șold de gr. I și II – în 100% de cazuri. În gr. III tratamentul ortopedic a fost definitiv în 87% cazuri.

Examinările imagistice: USG la vârsta de 4-6 săptămâni și radiografia de bazin după vârsta de 3 luni sunt absolut necesare pentru confirmarea gradului patologiei și aprecierea dinamicii tratamentului. Diagnosticul și tratamentul ortopedic precoce, în primele 3 luni, reprezintă factorii esențiali pentru obținerea unui rezultat bun în malformația luxantă de șold la copiii primului an de viață.

LITIAZA BILIARĂ LA COPII

Pediatric cholelithiasis

CZU: 616.366-003.7-053.2

DOI: 10.5281/zenodo.20155308

Alexandru JALBĂ

<https://orcid.org/0009-0005-3051-4453>

dr. în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

E-mail: alexandr.jalba@usmf.md

Igor AMBROS

<https://orcid.org/0000-0001-9194-9032>

Vice-director medical, Institutul Mamei și Copilului

E-mail: ambrosigor1987@gmail.com

Summary. Pediatric cholelithiasis, once considered rare, is increasingly diagnosed due to improved imaging and changing metabolic factors. This retrospective study analyzed 70 children with gallstone disease treated between 2018–2025 in the “Academician Natalia Gheorghiu” National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery. The mean age was 14.5 years, with a female-to-male ratio of 2.6:1. Familial predisposition (27.1%) and obesity (11.4%) were major risk factors, followed by hereditary spherocytosis (8.6%). All patients were symptomatic, with 74% presenting biliary colic and 26% acute cholecystitis. Laparoscopic cholecystectomy was performed in 98.5% of cases with minimal complications (1.4%). Ursodeoxycholic acid therapy proved ineffective. The findings confirm the growing incidence of pediatric gallstone disease and highlight laparoscopic surgery as a safe, effective treatment.

Key words: pediatric cholelithiasis; gallstone disease; risk factors; obesity; laparoscopic cholecystectomy; children.

Litiază biliară la copii

Introducere. Litiază biliară reprezintă o unitate nozologică caracteristică mai mult pentru vârsta adultului, totodată, la nivel mondial, morbiditatea prin colelitiază la copii este în continuă creștere. Studiul populațional bazat pe ecografie a pus în evidență o prevalență de 1,9% de calculi biliari și 1,46% de sludge biliar în vârstă pediatrică¹. Studiul recent global meta-analitic al litiazei biliare la adulți a relevat o prevalență a litiazei biliare de 6% în populația generală². Actualmente, în literatura de specialitate există o penurie de date științifice, referitor la evoluția naturală și managementul litiazei biliare la copii. Mecanismul de producere a calculilor biliari la copii este diferit de cel la adulți, în vârstă pediatrică predominând calculii pigmentari, cei colesterolici fiind mai rar răspândiți, în special la vârsta mai mică de 10 ani³.

¹ Matuszczak, E.; Dębek, W.; Oksiuta, M.; Dzienis-Koronkiewicz, E.; Hermanowicz, A. Epidemiology, risk factors, and management of cholelithiasis in children: A review of the literature. 2013.

² Shaffer, E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: Has the paradigm changed in the 21st century?, in: *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, vol. 20, nr. 12, art. 59.

³ Danci, A.; Jalbă, A.; Ambros, I. Iatrogenic injury of the common bile duct during laparoscopic cholecystectomy in children, in: *Moldavian J Pediatr Surg*, 2018, nr. 3, pp. 35–38.

Scopul studiului. Evaluarea factorilor de risc și a rezultatelor managementului litiazei biliare la copii.

Material și metode. Lucrarea este bazată pe un studiu retrospectiv a unui lot de 70 de copii cu litiază biliară tratați în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, Chișinău, Republica Moldova, în perioada anilor 2018–2025. În cadrul cercetării au fost analizate fișele de observație, în special aspectele legate de vârstă, sex, manifestările clinice ale litiazei biliare, factorii de risc, indicii funcționali de bază hepatici și pancreatici, semnele ecografice și tratamentul aplicat. Pentru analiza statistică s-a utilizat testul χ^2 .

Rezultate. În perioada anilor 2018–2025, 70 de copii cu litiază biliară au fost spitalizați în Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu”, instituție medico-sanitară de nivel terțiar, responsabilă de acordarea asistenței chirurgicale specializate copiilor din Republica Moldova, populația pediatrică, conform Biroului Național de Statistică, la 1 ianuarie 2025 constituind 497,1 mii. Diagnosticul de litiază biliară a fost stabilit în baza tabloului clinic și confirmat prin examen ecografic în baza criteriilor de apreciere ultrasonografică a calculilor cu con de umbră în căile biliare. În cazurile suspecte pentru colelitiază diagnosticul a fost confirmat sau infirmat prin rezonanță magnetică nucleară în regim de colangiografie.

Vârsta medie a pacienților a fost de $14,51 \pm 3,19$ ani. Raportul pe sexe a fost de 2,6/1 (51 fete și 19 băieți). 37 de copii (53%) au prezentat în anamneză factori de risc pentru dezvoltarea litiazei biliare. La 33 de pacienți (47%) factori de risc nu s-au depistat, iar litiază biliară a fost clasificată ca idiopatică. Drept factori de risc au fost luate în considerație prezența rudelor cu litiază biliară, obezitatea, maladiile hematologice și cele asociate cu risc crescut de dezvoltare a litiazei biliare și prezența în anamneză a nutriției parenterale. Cel mai răspândit factor de risc a fost prezența în anamneza familială a rudelor cu litiază biliară (19 copii, 27,1%, $p < 0,05$). Al doilea ca frecvență factor de risc a fost obezitatea, depistată la 8 copii (11,4%). Sferocitoza ereditară a fost diagnosticată în 6 cazuri (8,6%). Un pacient a dezvoltat calculi în contextul nutriției parenterale după traumatism cranio-cerebral, 1 pacient în cursul tratamentului cu valproat de sodiu, 1 pacient a fost cu diabet zaharat tip 1 și 1 pacient – cu artrită reumatoidă, care, deși rar, sunt asociate cu riscul de dezvoltare a litiazei biliare. În toate cazurile pacienții au fost simptomatici. Durata simptomelor la momentul diagnosticului a variat între 1 și 7 luni (media 4,3 luni). În 52 (74%) de cazuri copiii s-au prezentat cu colici biliare, iar 18 (18%) pacienți au manifestat semne clinice de colecistită acută la internare. 49 (70%) copii în perioada asimptomatică au beneficiat de tratament cu acid ursodeoxicolic timp de 2 luni, dar fără efect terapeutic. La 8 pacienți (11,4%) bilirubina totală a fost majorată; de asemenea, 4 pacienți (5,7%) aveau transaminazele crescute. În 2 cazuri (2,85%) copiii s-au prezentat cu amilază serică crescută. 69 de copii au fost tratați prin colecistectomie laparoscopică și într-un caz s-a recurs la conversie pentru o leziune iatrogenă de cale biliară comună, care s-a rezolvat prin anastomoză bilio-biliară primară cu drenarea căilor biliare.

Pentru a exclude coledocolitiază la pacienții cu bilirubinemie și amilazemie s-a utilizat colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică. Complicații legate de colecistectomia laparoscopică au fost notate la 1 pacient (1,42%) cu leziune iatrogenă de cale biliară comună, care s-a rezolvat prin anastomoză bilio-biliară primară cu drenarea căilor biliare. Sindromul post-colecistectomic nu a fost observat la niciun pacient din grupul de studiu. Timpul mediu de spitalizare a fost de $8,43 \pm 5,3$ zile, luând în considerație că pacientul cu leziune iatrogenă de cale biliară comună s-a aflat în spital 46 de zile.

Discuții. Rezultatele obținute în studiul nostru confirmă tendința globală de creștere a incidenței litiazei biliare în populația pediatrică. În ultimele două decenii, colelitiaza la copil a trecut din categoria unei patologii excepționale în cea a bolilor cu semnificație clinică tot mai frecvent întâlnită, fapt explicat prin perfecționarea tehnicilor imagistice (ecografie, colangio-RMN) și prin modificarea stilului de viață și a factorilor metabolici⁴. Distribuția pe sexe observată în studiul nostru, cu predominanță a fetelor (raport 2,6:1), este în concordanță cu datele din literatura internațională, unde incidența litiazei biliare este mai mare la sexul feminin, fenomen explicat parțial prin influența hormonilor estrogeni asupra metabolismului lipidic și a secreției biliare⁵.

În ceea ce privește factorii etiopatogenici, prezența unei anomalii familiale de litiază biliară la 27,1% dintre copii confirmă importanța predispoziției genetice în formarea calculilor biliari. Studii genetice recente au evidențiat mutații la nivelul transportorilor hepatobiliari (precum ABCB4 și ABCB11) care pot crește riscul de precipitare a colesterolului în bilă și de formare a calculilor pigmentari⁶.

Obezitatea a fost identificată drept al doilea factor de risc important în lotul nostru (11,4%), în concordanță cu literatura actuală, care subliniază rolul dislipidemiei, al creșterii secreției de colesterol în bilă și al stazei biliare în contextul obezității⁷. În mod similar, pacienții cu afecțiuni hematologice (sferocitoză, talasemie, anemii hemolitice) prezintă un risc major de formare a calculilor pigmentari prin hiperbilirubinemie cronică⁸. În studiul nostru, 6 pacienți (8,6%) prezentau sferocitoză, iar asocierea acestei patologii cu litiaza biliară este bine documentată. De asemenea, cazurile izolate de litiază secundară tratamentului cu valproat de sodiu (Depakine), nutriției parenterale sau asocierea cu diabet zaharat tip 1 și artrită reumatoidă confirmă observațiile din literatura de specialitate, care menționează aceste entități ca factori de risc rari, dar importanți, pentru formarea calculilor biliari⁹. Majoritatea copiilor din lotul nostru (74%) s-au prezentat cu colici biliare tipice, ceea ce confirmă că litiaza biliară pediatrică este adesea simptomatică. Doar 18 pacienți (26%) au avut semne de colecistită acută la internare, proporție ușor mai mică decât cea raportată în alte serii pediatriche, unde colecistita acută apare la 30–35% dintre cazuri¹⁰. Aceasta poate reflecta o diagnosticare precoce datorită utilizării frecvente a ecografiei abdominale. Tratamentul chirurgical prin colecistectomie laparoscopică a fost metoda de elecție în 98,5% dintre cazuri, confirmând faptul că această abordare este sigură și eficientă în populația pediatrică.

⁴ Jalbă, A.; Danci, A.; Ambros, I. Managementul laparoscopic al litiazei biliare la copii, in: *Arta Med*, 2019, nr. 3(72), p. 60; Fradin, K.; Racine, A.; Belamarich, P.F. Cholelithiasis in children: A shifting spectrum, in: *Pediatrics*, 2014, vol. 134, nr. 5, pp. 1033–1038.

⁵ Walker, T.M.; Maclennan, S.; Padidela, R. Gallstones in children: Changing epidemiology and management, in: *Arch Dis Child*, 2020, vol. 105, nr. 11, pp. 1045–1050.

⁶ Zuo, L.; Chen, L.; Guo, W.; et al. Genetic predisposition to pediatric gallstone disease, in: *Hepatology*, 2022, vol. 76, nr. 3, pp. 843–856.

⁷ Koebnick, C.; Smith, N.; Black, M.H.; et al. Childhood obesity and gallstone risk, in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, vol. 55, nr. 3, pp. 328–333.

⁸ Bogue, C.O.; O'Sullivan, M.J.; Murphy, A.J. Gallstones in hereditary spherocytosis: An update, in: *Pediatr Blood Cancer*, 2019, vol. 66, nr. 7, e27699.

⁹ Dabbaghmanesh, M.H.; et al. Valproate-induced cholelithiasis: A rare adverse effect, in: *Epilepsy Behav Case Rep*, 2016, vol. 6, pp. 61–63; Beau, P.; Cadranel, J.F.; et al. Total parenteral nutrition-associated gallstones in children, in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997, vol. 24, nr. 3, pp. 321–326.

¹⁰ Mehta, S.; Lopez, M.E.; Chumpitazi, B.P.; et al. Clinical characteristics and outcomes of children with gallstone disease, in: *J Pediatr Surg*, 2018, vol. 53, nr. 8, pp. 1593–1598.

Rata scăzută a complicațiilor postoperatorii (1,4%) este comparabilă cu cea raportată în studiile internaționale¹¹. Pacientul care a necesitat conversie pentru leziune iatrogenă de cale biliară comună a avut o evoluție favorabilă după corecția chirurgicală și drenajul biliar.

De menționat este faptul că tratamentul cu acid ursodeoxicolic administrat preoperator la 70% dintre pacienți nu a avut efect terapeutic semnificativ, confirmând observațiile altor autori, conform cărora acest tratament are eficiență limitată în litiaza biliară deja constituită¹². Durata medie de spitalizare în studiul nostru ($8,43 \pm 5,3$ zile) a fost influențată de cazul complicat cu leziune iatrogenă, însă se încadrează în valorile medii raportate pentru intervențiile laparoscopice pediatrice (5–9 zile). Lipsa sindromului post-colecistectomic în perioada de urmărire confirmă recuperarea completă și calitatea bună a managementului chirurgical¹³.

Concluzii. Factorii de risc principali sunt antecedentele familiale și obezitatea, urmate de afecțiuni hematologice. Colecistectomia laparoscopică rămâne metoda de tratament standard, sigură și eficientă. Tratamentul medicamentos cu acid ursodeoxicolic are o valoare limitată.

¹¹ Kaechele, V.; et al. Outcomes after laparoscopic cholecystectomy in children: A multicenter study, in: *Surg Endosc*, 2020, vol. 34, nr. 3, pp. 1235–1242; Al-Salem, A.H. Laparoscopic cholecystectomy in children: Indications and outcome, in: *J Pediatr Surg*, 2020, vol. 55, nr. 10, pp. 2041–2046.

¹² Fracchia, M.; Pellegrino, S.; Seidita, A. Medical therapy of gallstones: Ursodeoxycholic acid revisited, in: *World J Gastroenterol*, 2019, vol. 25, nr. 25, pp. 3178–3186.

¹³ Fradin, K.; Racine, A.; Belamarich, P.F. Cholelithiasis in children: A shifting spectrum, in: *Pediatrics*, 2014, vol. 134, nr. 5, pp. 1033–1038.

**ROLUL NUTRIȚIEI PENTRU REDUCEREA RISCULUI
DE MALADII NETRANSMISIBILE**
The role of nutrition in reducing the risk of noncommunicable diseases

CZU: 613.2+616.1/.8-084

DOI: 10.5281/zenodo.20156416

Ana-Maria ZAVTONI

<https://orcid.org/0009-0005-1365-3806>

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

E-mail: zavtoni2002@gmail.com

Mariana ZAVTONI

<https://orcid.org/0000-0001-8402-3768>

dr. în științe medicale, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Chișinău

E-mail: zavtoni.mariana@mail.ru

Summary. Proper nutrition plays a key role in reducing the global burden of non-communicable diseases (NCDs), such as cardiovascular disease, diabetes, and certain cancers. Diets rich in fruits, vegetables, whole grains, and healthy fats, while low in added sugars, salt, and trans fats, have been linked to decreased risk of NCDs. Evidence from WHO and peer-reviewed studies highlights that dietary improvements can prevent up to 80% of heart disease and type 2 diabetes cases. Nutritional deficiencies during childhood can increase susceptibility to NCDs later in life, emphasizing the need for early intervention. Moreover, adopting evidence-based dietary patterns, such as the Mediterranean diet, is associated with lower chronic inflammation and premature mortality. Public health strategies promoting balanced diets are essential for long-term disease prevention and healthcare cost reduction.

Key words: noncommunicable diseases, nutrition, prevention, risk factors, diet.

Introducere

Bolile netransmisibile (BNT), cum ar fi bolile cardiovasculare, cancerul, bolile respiratorii cronice, diabetul, obezitatea și deficiențele cognitive, se numără printre principalele cauze de deces și dizabilitate în întreaga lume. Alegerile alimentare contribuie la riscul de a dezvolta hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, supraponderalitate/obezitate și inflamație, care, la rândul lor, cresc riscul de boli asociate cu morbiditate și mortalitate semnificative în rândul populației¹.

Povara globală a BNT reprezintă o criză de sănătate publică în creștere, care necesită atenție și acțiuni din partea comunității internaționale. Fiind principala cauză de mortalitate, această clasă de boli este responsabilă pentru 38 de milioane din cele 57 de milioane de decese anuale, 85% dintre aceste decese apărând în țările cu venituri mici și medii².

¹ Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease, in: *Nutrients*. 2020 Jan 27;12(2):334. doi: 10.3390/nu12020334. PMID: 32012681; PMCID: PMC7071223.

² Akseer N, Mehta S, Wigle J, Chera R, Brickman ZJ, Al-Gashm S, Sorichetti B, Vandermorris A, Hipgrave DB, Schwalbe N, Bhutta ZA. Non-communicable diseases among adolescents: current status, determinants, interventions and policies, in: *BMC Public Health*. 2020 Dec 14;20(1):1908.

Se estimează că aproximativ 70% din decesele premature care apar în timpul vieții adulte sunt rezultatul unor comportamente legate de sănătate, inițiate în copilărie și adolescență³. Un număr tot mai mare de dovezi științifice sugerează că, în primele o mie de zile de viață, nutriția, stilul de viață și alți factori de mediu exercită un rol important asupra fiziologiei, funcției, sănătății și performanței în fazele ulterioare ale vieții. Ceea ce se întâmplă în primele o mie de zile de viață poate influența sănătatea pe termen lung, determinând riscul de apariție a excesului de greutate, obezității și a altor boli netransmisibile ca hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare și diabetul de tip 2. Astfel supraponderalitatea/obezitatea, inactivitatea fizică, consumul de substanțe și nutriția deficitară, contribuie substanțial la dezvoltarea bolilor și la o sănătate precară mai târziu în viață.

Îmbunătățirile în ceea ce privește longevitatea au crescut probabilitatea ca o persoană să dezvolte două sau mai multe boli, un fenomen denumit în mod obișnuit multimorbiditate. Bolile cardiovasculare, inclusiv bolile de inimă și accidentul vascular cerebral, diabetul de tip 2 și cancerul sunt cele mai frecvente boli netransmisibile și reprezintă cauze majore de morbiditate, dizabilitate și afectare a calității vieții⁴.

Incidența afecțiunilor cronice degenerative este în creștere. Îmbătrânirea populației crește șansele de boli cronice netransmisibile, permițând o expunere mai lungă la factorii de risc pentru aceste afecțiuni invalidante⁵. Astfel, bolile cardiovasculare, bolile neurodegenerative, cancerul și diabetul reprezintă aproape 70% din mortalitatea globală anuală, inclusiv și din decesele premature (care apar la 30-70 de ani).

Numeroase studii epidemiologice au arătat că riscul de deces din cauza bolilor cardiovasculare și a cancerului crește progresiv pe măsură ce supraponderalitatea și obezitatea cresc, cel mai frecvent după vârsta de 50 de ani⁶. Factorii care contribuie la procesul complex al îmbătrânirii, care definesc în cele din urmă dacă o persoană va dezvolta sau nu boli cronice asociate vârstei la o vârstă înaintată includ susceptibilitatea genetică, precum și diverși factori comportamentali, de mediu și alimentari, toți demonstrând că influențează procesul de îmbătrânire și prelungirea vieții.

O alimentație neechilibrată duce la obezitate, care în consecință reduce speranța de viață și crește riscul pentru numeroase boli cronice ca diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială și alte boli cardiovasculare, steatoza hepatică non-alcoolică, diverse tipuri de cancer, apneea în somn și osteoartrita⁷. Supraalimentarea, dietele nesănătoase, sedentarismul și fumatul vor explica incidența crescută a obezității, diabetului, metabolismului lipidic

doi: 10.1186/s12889-020-09988-5. PMID: 33317507; PMCID: PMC7734741.

³ D'Auria, E.; Borsani, B.; Pendergast, E. et al., Complementary Feeding: Pitfalls for Health Outcomes, in: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, vol. 17, nr. 21, art. 7931. DOI: 10.3390/ijerph17217931..

⁴ Freisling, H.; Viallon, V.; Lennon, H. et al., Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study, in: *BMC Medicine*, 2020, vol. 18, nr. 1, art. 5. DOI: 10.1186/s12916-019-1474-7.

⁵ Dominguez, L.J.; Veronese, N.; Baiaumont, E. et al., Healthy Aging and Dietary Patterns, in: *Nutrients*, 2022, vol. 14, nr. 4, art. 889. DOI: 10.3390/nu14040889..

⁶ Dominguez L.J.; Veronese, N.; Di Bella, G. et al., Mediterranean diet in the management and prevention of obesity, in: *Experimental Gerontology*, 2023, vol. 174, art. 112121. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112121.

⁷ Suri, S.; Kumar, V.; Kumar, S. et al., DASH Dietary Pattern: A Treatment for Non-communicable Diseases, in: *Current Hypertension Reviews*, 2020, vol. 16, nr. 2, pp. 108–114. DOI: 10.2174/1573402115666191007144608.

alterat și hipertensiunii arteriale, care sunt factori de risc puternici pentru bolile cardiovasculare și cresc șansele de a dezvolta anumite tipuri de cancer⁸.

Schimbarea obiceiurilor alimentare au dus la un consum scăzut de fructe și legume și este considerat un factor semnificativ pentru prevalența pe scară largă a bolilor cardiovasculare. Motivul invocat este că populația cu straturi socioeconomice scăzute este mai susceptibilă de a fi afectată de boli cardiovasculare, deoarece aceste persoane nu pot include fructe și legume în dieta lor zilnică din cauza costului ridicat al acestora. Mai mult, din cauza metodelor tradiționale de gătit, alimentele sunt de obicei gătită prea mult, ceea ce duce la pierderea micronutrienților esențiali. În plus, consumul excesiv de alimente cu densitate energetică mare, cum ar fi alimentele prăjite, cârnații, dulciurile și consumul regulat de băuturi răcoritoare, poate crește semnificativ nivelurile recomandate de aport pentru multe substanțe alimentare, ceea ce agravează și mai mult problema.

Alimentația echilibrată

Nutriția umană este o ramură a medicinei bazată pe interacțiunile biochimice ale alimentelor cu corpul uman⁹. S-a demonstrat că un stil de viață corect, bazat în special pe aportul corect de nutrienți și alimente bioactive, este corelat cu un risc scăzut de morbiditate/mortalitate și o speranță de viață mult mai lungă, cu o întârziere a îmbătrânirii/decesului prin aportul de molecule antioxidante și reducerea citokinelor inflamatorii asociate cu mai multe boli, de exemplu, bolile cardiovasculare.

Culturile asiatice și grecești au dezvoltat ideea că, din moment ce unele alimente provoacă boli, altele ar putea aduce sănătate. Medicina timpurie a ambelor culturi includea multe alimente ca remedii pentru performanța fizică sau pentru tratarea bolilor. Încă din secolul al IV-lea î.Hr., Hipocrate evidențiasse cum alimentele puteau fi primul nostru medicament și cum o dietă echilibrată putea ajuta la menținerea sănătății¹⁰.

O dietă sănătoasă este una în care macronutrienții sunt consumați în proporții adecvate pentru a satisface nevoile energetice și fiziologice, fără un aport excesiv, oferind în același timp suficienți micronutrienți și hidratare pentru a satisface nevoile fiziologice ale organismului. Macronutrienții (adică proteinele, carbohidrații și grăsimile) furnizează energia necesară proceselor celulare necesare funcționării zilnice. Micronutrienții (adică vitaminele și mineralele) sunt necesari în cantități relativ mici pentru creșterea, dezvoltarea, metabolismul și funcționarea fiziologică normală.

Macronutrienți – proteinele

Proteinele alimentare furnizează energie și aminoacizi de care organismul uman are nevoie pentru o funcționare corectă, dar pe care nu îi poate produce singur (de exemplu, aminoacizi esențiali). Proteinele alimentare sunt derivate atât din surse animale (carne, lactate, pește și ouă), cât și din surse vegetale (leguminoase, produse din soia, cereale, nuci și semințe). Proteinele animale au fost indicate ca fiind mai bogate datorită conținutului de aminoacizi, biodisponibilității mai mari și digestiei mai ușoare¹¹.

⁸ Di Renzo, L.; Gualtieri, P.; Romano, L. et al., Role of Personalized Nutrition in Chronic-Degenerative Diseases, in: *Nutrients*, 2019, vol. 11, nr. 8, art. 1707. DOI: 10.3390/nu11081707

⁹ Nowak, W.; Jeziorek, M., The Role of Flaxseed in Improving Human Health, in: *Healthcare*, 2023, vol. 11, nr. 3, art. 395. DOI: 10.3390/healthcare11030395.

¹⁰ Minari, T.P.; Manzano, C.F.; Tácito, L.H.B. et al., The Impact of a Nutritional Intervention on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Markers in Type 2 Diabetes, in: *Nutrients*, 2024, vol. 16, nr. 9, art. 1378. DOI: 10.3390/nu16091378.

¹¹ Dominguez LJ, Veronese N, Baiamonte E, Guarrera M, Parisi A, Ruffolo C, Tagliaferri F, Bar-

Consumul de proteine animale scade acizii grași cu lanț scurt (AGCS), care, la rândul lor, provoacă boli inflamatorii intestinale (BII) și cresc riscul de boli cardiovasculare. În schimb, consumul de proteine vegetale este asociat cu o α -diversitate microbiană ridicată printr-o producție crescută de AGCS, care au activitate antiinflamatorie și contribuie la integritatea mucoasei intestinale.

Peptidele inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) din pește, soia, ouă, carne și vitamine, polifenolii, carotenoizii din fructe și legume, peptidele antioxidante din cazeina laptelui, proteinele din zer și proteinele din soia, peptidele antitrombotice din K-cazeina bovină, proteinele hipocolesterolemice din zer pot reduce riscul de boli cardiovasculare¹².

Aportul adecvat de proteine din dietă este important pentru menținerea masei corporale slabe pe tot parcursul vieții. La adulții în vârstă, proteinele joacă un rol important în prevenirea pierderii masei musculare scheletice legate de vârstă, conservarea masei osoase și reducerea riscului de fracturi. Pentru persoanele în vârstă care nu obțin suficiente proteine din alimentație, suplimentarea cu aminoacizi poate îmbunătăți forța și starea funcțională.

Macronutrienți – carbohidrații

Carbohidrații sunt o sursă majoră de energie și sunt furnizați în principal prin consumul de cereale, fructe, legume și leguminoase. Se recomandă alegerea cerealelor integrale în locul cerealelor rafinate, care pierd germenii și tărâțele în timpul procesului de măcinare, rezultând un conținut semnificativ mai mic de micronutrienți și fibre. Diverse meta-analize ale studiilor de cohortă au raportat asocieri ale consumului de cereale integrale cu un risc mai mic de cardiopatie ischemică, (BIC), accident vascular cerebral, boli cardiovasculare și cancer, precum și cu un risc redus de mortalitate totală și mortalitate cauzată de boli cardiovasculare, cancer, boli respiratorii, diabet și boli infecțioase.

O dietă bogată în fructe și legume a demonstrat efecte cardioprotectoare în mai multe studii epidemiologice. Fructele și legumele proaspete furnizează energie, precum și fibre alimentare, care promovează senzația de sațietate și au efecte pozitive asupra funcției gastrointestinale, nivelului de colesterol și controlului glicemic.

Unele studii prospective arată o corelație inversă între consumul de fructe și legume și dezvoltarea bolilor cardiovasculare (cum ar fi infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral). Reducerea riscului de boli cardiovasculare se poate datora fibrelor, potasiului și folatului conținute în mulți nutrienți și fitochimicale din fructe și legume.

Macronutrienți – grăsimile

Grăsimile (sau lipidele) sunt principalele componente structurale ale membranelor celulare și sunt, de asemenea, surse de energie celulară. Grăsimile alimentare se împart în 4 categorii: grăsimi mononesaturate, grăsimi polinesaturate, grăsimi saturate și grăsimi trans. Printre tipurile de grăsimi alimentare, grăsimile nesaturate sunt asociate cu riscuri cardiovasculare și de mortalitate reduse, în timp ce grăsimile trans și, într-o măsură mai mică, grăsimile saturate sunt asociate cu impacturi negative asupra sănătății, inclusiv un risc crescut de mortalitate. Sursele de grăsimi nesaturate includ uleiurile derivate din plante, peștele,

bagallo M. Healthy Aging and Dietary Patterns, in: *Nutrients*. 2022 Feb 20;14(4):889. doi: 10.3390/nu14040889. PMID: 35215539; PMCID: PMC8879056; Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease, in: *Nutrients*. 2020 Jan 27;12(2):334. doi: 10.3390/nu12020334. PMID: 32012681; PMCID: PMC7071223.

¹² NCD Countdown 2030 Collaborators, NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4, in: *The Lancet*, 2018, vol. 392, nr. 10152, pp. 1072–1088. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31992-5..

nucile și semințele, în timp ce produsele de origine animală (și unele uleiuri vegetale) contribuie la grăsimile saturate alimentare. Grăsimile trans rezultă în principal din procesarea uleiurilor vegetale (transformarea lor în solide printr-un proces chimic), dar sunt prezente și în cantități minime în unele produse de origine animală.

Consumul de grăsimi saturate crește rezistența la insulină și inflamația țesutului adipos alb (TEA). Dimpotrivă, grăsimile nesaturate scad inflamația TEA, a colesterolului total (TC) și a colesterolului lipoproteinelor cu densitate mică (LDL).

Acizii grași omega-3, în special acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), posedă multiple efecte pozitive, inclusiv cardioprotecție, prevenirea declinului cognitiv, reducerea inflamației, menținerea masei musculare și îmbunătățirea rezistenței sistemice la insulină. Principala sursă de EPA și DHA este peștele. Nucile, unele semințe și uleiuri vegetale furnizează acid alfa-linolenic, principalul acid gras omega-3 vegetal.

Acizii grași nesaturați omega-3 pot regla metabolismul lipidelor, pot îmbunătăți sensibilitatea la insulină și pot crește metabolismul non-oxidativ al glucozei. acizii grași omega-3 pot reduce riscul de boli coronariene prin scăderea nivelului trigliceridelor serice și ameliorarea disfuncției endoteliale.

Riscurile asociate cu niveluri ridicate de trigliceride (de exemplu, apoptoza accelerată) pot fi reduse în urma unei diete medicale bogate în ulei de măsline și lipide marine și vegetale (de exemplu, patru părți ulei de măsline, o parte ulei de pește și o parte ulei vegetal). Această dietă poate chiar întârzia apariția diabetului zaharat de tip 2.

Micronutrienți

Micronutrienții sunt necesari pentru creșterea normală, metabolism, funcționarea fiziologică și integritatea celulară. Deficiențele de vitamine și minerale au fost implicate în îmbătrânirea celulară și în bolile cu debut tardiv, deoarece deficitul duce la perturbări metabolice cronice. În conformitate cu aceste observații, aportul alimentar adecvat sau suplimentarea cu micronutrienți care au proprietăți antioxidante (de exemplu, vitaminele A, C și E, cupru, zinc și seleniu) a fost sugerată ca mijloc de a reduce riscul și progresia bolilor legate de vârstă.

Semințele de in conțin cantități mari de componente biologice active, cum ar fi acidul α -linolenic, lignanii și fibrele alimentare. Datorită numeroaselor sale proprietăți nutriționale, semințele de in au fost clasificate drept „superaliment”, adică un aliment de origine naturală cu diverse componente bioactive și multe beneficii pentru sănătate. Consumul de semințe de in poate fi un factor important în prevenirea bolilor, în special cele legate de nutriție. Consumul regulat de semințe de in poate ajuta la îmbunătățirea profilului lipidic și la scăderea tensiunii arteriale, a glicemiei à jeun și a indicelui de rezistență la insulină. Mai mult, semințele de in sunt caracterizate prin proprietăți anticancerigene și antioxidante și pot reduce semnificativ intensitatea simptomelor asociate cu menopauza, constipația și oboseala mentală, pot îmbunătăți starea pielii și pot accelera vindecarea rănilor.

Apa este componenta principală a corpului, constituind majoritatea masei musculare slabe și a greutății corporale totale. Apa nu numai că asigură hidratare, dar transportă și micronutrienți, inclusiv oligoelemente și electroliți. Apa potabilă poate furniza până la 20% din aportul zilnic recomandat de calciu și magneziu.

Diete alimentare

Există numeroase rezultate științifice care demonstrează că dieta este un factor cheie modificabil, capabil să influențeze incidența multor boli cronice. Alimentele, de fapt, conțin mai multe substanțe biologice active cu beneficii pentru sănătate. Echilibrul dintre sănătate și

boală poate fi influențat de componentele chimice din dietă. De fapt, dieta și stilul de viață reprezintă factori de risc importanți pentru mai multe boli cronice.

Conform Ghidurilor Dietetice pentru Americani (DGA) 2020–2025, „un model alimentar sănătos constă în forme bogate în nutrienți de alimente și băuturi din toate grupele alimentare, în cantități recomandate și în limitele calorice. Un model alimentar sănătos poate avea un impact asupra sănătății în orice etapă a vieții, iar atingerea unui model alimentar sănătos în fiecare etapă a vieții nu numai că susține sănătatea în acel moment, dar susține și sănătatea în etapa următoare a vieții și, eventual, pentru generațiile viitoare. Dacă modelele alimentare sănătoase pot fi stabilite la începutul vieții și menținute ulterior, impactul asupra sănătății ar putea fi semnificativ. Stabilirea și menținerea unui model alimentar sănătos poate ajuta la minimizarea riscului de boli cronice legate de dietă. În schimb, consumul de alimente și băuturi care nu sunt bogate în nutrienți poate duce la manifestarea bolii în anii următori. Un consum ridicat de astfel de alimente (adică un model alimentar nesănătos) pe tot parcursul vieții poate crește riscul de a dezvolta boli cronice”.

Schimbările alimentare recomandate de OMS includ echilibrarea aportului energetic, limitarea grăsimilor saturate și trans și trecerea la consumul de grăsimi nesaturate, creșterea aportului de fructe și legume și limitarea aportului de zahăr și sare.

Modelele alimentare sănătoase pot fi descrise în general ca fiind bogate în alimente care promovează sănătatea, ca fructele și legumele proaspete, antioxidanți, soia, nuci și surse de acizi grași omega-3 și sărace în grăsimi saturate și grăsimi trans, proteine de origine animală și zaharuri adăugate/rafinat.

Dieta mediteraneană

Dieta mediteraneană se bazează pe componente ale modelelor alimentare tradiționale ale țărilor euro-mediteraneene. Baza principală a meselor zilnice în dieta mediteraneană o reprezintă cerealele, cum ar fi pâinea integrală, pastele, couscousul și alte cereale nerafinat, bogate în fibre, precum și o varietate de fructe și legume de diferite culori și texturi, bogate în micronutrienți, fibre și fitochimicale.

Dieta mediteraneană se bazează în principal pe alimente de origine vegetală. Aceasta cuprinde consumul unei varietăți de legume și fructe proaspete; ulei de măsline ca principală (și aproape unică) sursă de grăsimi alimentare pentru condimentare și gătit; consumul regulat de nuci și semințe; leguminoase consumate de mai multe ori pe săptămână; consumul zilnic de cereale integrale; pește și fructe de mare consumate de 2 până la 3 ori pe săptămână; consumul de lactate, în special iaurt; porții mici de brânză cu moderație, ca sursă de calciu, necesar pentru sănătatea oaselor și a inimii; consumul a 2 până la 4 ouă pe săptămână; și utilizarea de ierburi și condimente în prepararea meselor pentru a le condimenta. Dulciurile și carnea roșie/procesată sunt consumate mai puțin frecvent în cadrul acestui model alimentar. Apa (1,5–2,0 l/zi sau ~8 pahare) este recomandată ca principală sursă de hidratare, în timp ce vinul și alte băuturi alcoolice fermentate sunt în general permise cu moderație, consumate în timpul meselor.

Numeroase studii au raportat efectul protector al acestei diete asupra tulburărilor metabolice, bolilor cronice și sănătății mintale. De asemenea, s-a raportat reducerea glicemiei à jeun, a HbA1c (hemoglobină glicată), a LDL-C (colesterol lipoproteinic cu densitate mică), a TC (colesterol total) și a greutății. Studiile corelează, de asemenea, acest model alimentar cu o reducere a predispoziției pentru boli netransmisibile, a incidenței diabetului zaharat de tip 2, a riscului cardiovascular și a utilizării medicamentelor, împreună cu o creștere a speranței de viață.

O caracteristică cheie a acestui model alimentar este aceea că include în esență alimente de origine naturală, neprocesate sau minim procesate, spre deosebire de dieta occidentală, care se bazează pe consumul frecvent de alimente procesate și ultra-procesate, precum și de băuturi zaharoase, pline de calorii și foarte sărace în nutrienți.

Mai recent, studiul PREDIMED (Prevention with MedDiet), care a implicat 7447 de participanți cu risc cardiovascular ridicat, a arătat că cei care au urmat o dietă mediteraneană suplimentată cu ulei de măsline extravirgin sau nuci, comparativ cu o dietă săracă în grăsimi, au prezentat o reducere cu 30% a incidenței de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau deces cardiovascular, după o perioadă de urmărire de ~5 ani.

Dieta DASH

Dieta DASH își trage numele de la studiul „Dietary Approaches to Stop Hypertension”, care a evaluat influența modelelor alimentare asupra tensiunii arteriale. Modelul alimentar derivat din studiul DASH pune accentul pe consumul unei game largi de legume (inclusiv soiuri colorate, leguminoase și legume cu amidon), fructe, produse lactate fără grăsimi sau cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale și diverse surse de proteine (de exemplu, fructe de mare, carne slabă, ouă, leguminoase, nuci, semințe și soia). Pacienții care au consumat o dietă bogată în fructe, legume și lactate cu conținut scăzut de grăsimi, care includea o cantitate redusă de grăsimi saturate și totale și colesterol, au înregistrat reduceri semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale decât pacienții care au consumat o dietă de control similară ca și compoziție cu o dietă americană tipică. Cu dieta DASH, riscul de boli cardiovasculare este redus cu 20%, accidentul vascular cerebral cu 19% și insuficiența cardiacă cu 29%. Riscul general de diabet este redus cu 18%, iar copiii și adolescenții cu scoruri DASH mai mari (adică cei ale căror diete includeau cel mai mare aport de fructe, legume, nuci, leguminoase, lactate cu conținut scăzut de grăsimi și cereale integrale) au prezentat un risc cu 64% mai mic de a dezvolta sindrom metabolic decât cei cu cele mai mici scoruri DASH.

De obicei, carnea roșie, dulciurile și băuturile care conțin zahăr sunt exceptate de la dieta DASH și sunt îmbogățite cu potasiu, magneziu, calciu și fibre, cu un exces de antioxidanți. Astfel de diete au fost raportate pentru a reduce tensiunea arterială sistolică cu 5,5 mmHg și tensiunea arterială diastolică cu 3 mmHg. Este o modalitate eficientă de a îmbunătăți și gestiona diverși factori ai sindromului metabolic (hipertensiune arterială, niveluri lipidice și rezistență la insulină) datorită profilului său nutrițional bogat, adică un conținut ridicat de calciu, magneziu și fibre, cu o cantitate relativ scăzută de grăsimi saturate și echilibrată cu cantitatea potrivită de proteine.

Drept urmare a acestei diete, s-a raportat reducerea greutatei corporale, reducerea colesterolului trans, LDL-C și HbA1c la persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Aceste beneficii sunt strâns legate de conținutul ridicat de fibre, conținutul scăzut de grăsimi saturate și conținutul moderat de carbohidrați.

Dieta MIND

Dieta MIND combină elemente ale dietelor mediteraneană și DASH cu scopul de a menține sănătatea cognitivă pe tot parcursul vârstei înaintate. Dieta MIND se concentrează pe creșterea aportului de fructe și legume proaspete și pune accent pe alimentele sănătoase pentru creier, cum ar fi legumele cu frunze verzi, nucile, fructele de pădure, fasolea, cerealele integrale, peștele, carnea de pasăre, uleiul de măsline și vinul, consumate cu moderație. În plus, alimentele considerate nesănătoase pentru creier, cum ar fi carnea roșie, untul/margarina, brânza, produsele de patiserie, dulciurile și mâncarea prăjită sau fast-food-ul, sunt limitate.

Dieta tradițională coreeană

Dieta tradițională coreeană este compusă din orez și alte cereale integrale, alimente fermentate, legume indigene terestre și marine, proteine în principal din leguminoase și pește, spre deosebire de carnea roșie, plante medicinale (de exemplu, usturoi, ceapă verde, ghimbir) și uleiuri de susan. Mesele constau de obicei din mai multe feluri de mâncare cu porții mici, adesea derivate din surse alimentare sezoniere și gătită în casă. Spre deosebire de dieta occidentală, dieta tradițională coreeană nu include multe alimente prăjite. Datele epidemiologice sugerează un risc redus de sindrom metabolic, obezitate, hipertensiune arterială și hipertrigliceridemie în rândul persoanelor care urmează modele alimentare tradiționale coreene.

Dieta tradițională japoneză

Dieta tradițională japoneză (cunoscută sub numele de Washoku) este caracterizată de porții mici din componente multiple, inclusiv în principal orez, pește (adesea consumat crud), supe și murături. Pasta de soia fermentată (dashi) servește drept bază pentru multe dintre supele care sunt esențiale pentru dieta tradițională japoneză; alte ingrediente includ alge marine, fructe, legume și ciuperci. Utilizarea bețișoarelor, alternând între preparate cu porții mici pe parcursul unei mese, și aroma de bază a mâncării japoneze (umami) sporesc sațietatea și ajută la prevenirea supraalimentării. Respectarea unui model alimentar tradițional japonez a fost asociată cu efecte favorabile asupra tensiunii arteriale.

Concluzii

Stilul de viață sănătos anterior unei prime boli netransmisibile poate contribui, de asemenea, la un prognostic favorabil al acestor boli prin reducerea riscului de multimorbiditate.

Date recente arată că nutriția personalizată joacă un rol esențial în prevenirea dezvoltării bolilor cronice de sănătate. Pe lângă componentele dietetice, un stil de viață sănătos este unul care încorporează exerciții fizice regulate, socializare și somn adecvat și minimizează elementele care au un efect negativ asupra sănătății, cum ar fi consumul de tutun, consumul excesiv de alcool, inactivitatea fizică, timpul mare petrecut în fața ecranelor și stresul. Dovezile din studiile epidemiologice și studiile clinice indică faptul că aceste tipuri de modele alimentare reduc riscurile de boli netransmisibile, de la boli cardiovasculare la cancer.

Reducerea substanțială a mortalității cauzate de bolile netransmisibile necesită politici care să reducă considerabil consumul de tutun și alcool și tensiunea arterială, precum și acces echitabil la îngrijiri preventive și curative eficiente și de înaltă calitate pentru bolile netransmisibile acute și cronice.

Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a integra aceste alegeri alimentare și de stil de viață sănătoase în viața de zi cu zi a comunităților din întreaga lume, pentru a promova conștientizarea publicului și pentru a face o alimentație sănătoasă accesibilă, realizabilă și sustenabilă.

PERICYTE DYSFUNCTION UNDER HYPERGLYCEMIC STRESS: MOLECULAR IMPLICATIONS IN METABOLIC SYNDROME

Disfuncția pericitară sub stres hiperglicemic: implicații moleculare în sindromul metabolic

CZU: 616.153.455-008.61:616-056.52

DOI: 10.5281/zenodo.20155892

Ecaterina PAVLOVSKI

<https://orcid.org/0000-0003-0385-4805>

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, “Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: ecaterina.pavlovschi@usmf.md

Felicia DARII

<https://orcid.org/0000-0002-5993-548X>

Assistant Professor, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, „Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: felicia.darii@usmf.md

Serghei CURLAT

<https://orcid.org/0000-0001-8921-7887>

lecturer, PhD in chemical sciences, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, “Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: sergiu.curlat@usmf.md

Dan-Cristian UȘURELU

<https://orcid.org/0009-0006-6104-720X>

Assistant Professor, Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, „Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: dancristian.usurelu@usmf.md

Tatiana MĂRIȚOI

<https://orcid.org/0009-0007-6861-557X>

scientific researcher, Morphology Laboratory, „Nicolae Testemițanu” USMF

E-mail: tatiana.maritoi@usmf.md

Olga TAGADIUC

<https://orcid.org/0000-0002-5503-8052>

PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, “Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: olga.tagadiuc@usmf.md

Rezumat. Pericitele sunt celule murale multifuncționale, esențiale pentru menținerea integrității capilarelor și pentru reglarea tonusului vascular. În condiții de hiperglicemie acută sau cronică, așa cum se observă în sindromul metabolic, pericitele prezintă o disfuncție moleculară profundă. Aceasta include stres oxidativ și nitrozativ, fragmentare mitocondrială, autofagie afectată și activarea unor factori de transcripție proinflamatori, precum NF-κB. Pierderea consecutivă a pericitelor contribuie la instabilitatea microvasculară, la creșterea permeabilității vasculare și la hipoxia tisulară, în special în regiuni vulnerabile precum retina, pancreasul și creierul. În plus, supraexprimarea VEGF indusă de hiperglicemie agravează suplimentar dezechilibrul angiogenic și decuplarea dintre endo-

teliu și pericite. Această cercetare sintetizează dovezile actuale privind vulnerabilitatea pericitelor în sindromul metabolic, evidențiind biomarkeri timpurii și posibile ținte terapeutice pentru prevenirea complicațiilor microvasculare.

Cuvinte-cheie: pericite, hiperglicemie, sindrom metabolic, disfuncție moleculară.

Introduction

Metabolic syndrome is a global health issue, defined by a constellation of cardiovascular risk factors, including central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension¹. At the molecular level, hyperglycemia that is an essential component of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2D), has far-reaching impacts beyond the classical insulin-targeted tissues, increasingly recognized for its deleterious impact on the microvasculature².

Pericytes are mural cells that encircle the microvascular endothelium. They have emerged as main components of the microvascular architecture, playing multifaceted roles in the regulation of capillary integrity, vascular tone, maintenance of blood-brain barrier homeostasis, and angiogenesis under physiological conditions³. Their position along the capillary walls renders them extremely susceptible to metabolic disturbances, especially in the case of the ones provoked by persistent hyperglycemia in metabolic syndrome. A combination of oxidative stress (OS), advanced glycation end products (AGEs), and inflammatory cytokines contributes to pericyte dysfunction, apoptosis, and detachment from the vascular wall⁴.

The pathological outcomes of pericyte dysregulation are profound. Pericyte loss is an early preceding and predictive sign of microvascular rarefaction, capillary leakage, and fibrosis in diabetic states, and it links this pericyte subtype to the etiology of diabetic complications such as nephropathy, retinopathy, and impaired skeletal muscle glucose uptake^{3,4,6,5}. Furthermore, molecular experiments show that hyperglycemia-induced pericyte stress induces maladaptive cellular metabolism, cell proliferation, and changes in signaling path-

¹ Dhondge R.H., Agrawal S., Patil R., Kadu A., Kothari M., A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management, in: *Cureus*, 2024, nr. 8, e67428.

² Chilton R., Iranpour E.I., Bloomgarden Z., Deciphering the connection: Diabetes, pericyte dysfunction, and their impact on cardiovascular health, in: *Journal of Diabetes*, 2024, nr. 2, e13539; Hayden M.R., Yang Y., Habibi J., Bagree S.V., Sowers J.R., Pericytopathy: oxidative stress and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes, in: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2010, nr. 5, pp. 290–303.

³ Simmonds S.J., Grootaert M.O.J., Cuijpers I., Carai P., Geuens N., Herwig M., Baatsen P., Hamdani N., Luttun A., Heymans S., Jones E.A.V., Pericyte loss initiates microvascular dysfunction in the development of diastolic dysfunction, in: *European Heart Journal Open*, 2024, vol. 4, nr. 1, art. oead129; Dabrowski S.A., Markin A.M., Andreeva E.R., Eremin I.I., Orekhov A.N., Melnichenko A.A., Emerging role of pericytes in therapy of cardiovascular diseases, in: *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, vol. 156, 113928.

⁴ Simmonds S.J., Grootaert M.O.J., Cuijpers I., Carai P., Geuens N., Herwig M., Baatsen P., Hamdani N., Luttun A., Heymans S., Jones E.A.V., Pericyte loss initiates microvascular dysfunction in the development of diastolic dysfunction, in: *European Heart Journal Open*, 2024, vol. 4, nr. 1, art. oead129; Nwadozi E., Rudnicki M., Haas T.L., Metabolic Coordination of Pericyte Phenotypes: Therapeutic Implications, in: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, vol. 8, art. 77.

⁵ Michau A., Lafont C., Bargi-Souza P. et al., Metabolic Stress Impairs Pericyte Response to Optogenetic Stimulation in Pancreatic Islets, in: *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2022, vol. 13, art. 918733.

ways – including enhanced oxidative stress, dysregulation of the cell cycle, and increased inflammatory signaling – that enhance microvascular injury in metabolic syndrome⁶.

Recent advances in molecular medicine have shed light on the previously underappreciated impact of pericyte dysfunction under hyperglycemic conditions, expanding our understanding of the pathobiochemical processes that drive microvascular complications in metabolic syndrome. This is why, this review has the aim to synthesize current researches on the impact of hyperglycemia on pericyte disfunction.

Materials and methods

A comprehensive review was conducted to elucidate the molecular mechanisms underlying pericyte dysfunction under hyperglycemic stress and its implications in metabolic syndrome. The literature searches encompassed PubMed, Scopus, and Web of Science databases, utilizing the keywords “pericyte”, “hyperglycemia”, “metabolic syndrome”, “molecular mechanisms”, “oxidative stress”, “inflammation” and “angiogenic imbalance.” The search strategy prioritized articles published between 2000 and 2025 to capture recent advancements.

Eligibility criteria required that studies investigate pericyte function or dysfunction in hyperglycemic conditions within the framework of metabolic syndrome or diabetes, including type 1 and type 2 models. Studies were included if they addressed molecular pathways such as oxidative and nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, autophagy impairment, pro-inflammatory signaling (including NF- κ B activation), and angiogenic regulation relevant to pericyte health. Both *in vitro* and *in vivo* research, as well as clinical investigations, were considered, provided they explored the relationship between pericyte alterations and microvascular complications in organs such as the retina, pancreas, and brain.

Exclusion criteria encompassed studies focusing solely on systemic metabolic changes without specific analysis of pericytes or their microenvironment, and research lacking adequate methodological detail or mechanistic relevance to pericyte pathology in the context of metabolic syndrome or diabetes.

Out of 35 publications – 22 were included in the review.

Results

Chronic hyperglycemia, such as in the case of metabolic syndrome and T1D and T2D, triggers a cascade of cellular and molecular imbalances that further lead to a progressive pericyte loss in microvascular beds, specifically remarked at the level of the retina, pancreas, and brain⁷. The existent histopathological studies performed on animal and human tissues, showed that the diminished pericyte coverage of the capillary walls seems to be a

⁶ Hayden M.R., Yang Y., Habibi J., Bagree S.V., Sowers J.R., Pericytopathy: oxidative stress and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes, in: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2010, nr. 5, pp. 290–303.

⁷ Almaça J., Weitz J., Rodriguez-Diaz R., Pereira E., Caicedo A., The Pericyte of the Pancreatic Islet Regulates Capillary Diameter and Local Blood Flow, in: *Cell Metabolism*, 2018, vol. 27, nr. 3, pp. 630–644; Wang H.K., Huang C.Y., Chen Y.W., Sun Y.T., Hyperglycemia compromises the ischemia-provoked dedifferentiation of cerebral pericytes through p21-SOX2 signaling in high-fat diet-induced murine model, in: *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2021, vol. 18, nr. 1, art. 1479164121990641; Otsuka K., Morita A., Kashiwara T., Nakahara T., Pharmacological depletion of pericytes induces diabetic retinopathy-like abnormal blood vessels in neonatal rat retina, in: *Experimental Eye Research*, 2025, vol. 251, art. 110243.

turning point, that may be noted prior to the onset of symptomatic vascular insult. This fact highlights the primary role of pericytes in early microvascular dysfunction⁸.

A series of different mechanisms are implied to characterize the causes of the pericyte loss. One of the pivotal mechanisms implicated is the overproduction of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) in pericytes due to chronic hyperglycemia. This pro-oxidant state exceeds the capacity of cellular antioxidant defenses, that culminate in a mitochondrial damage, impaired autophagy, and activation of intrinsic apoptotic pathways. Therefore, the pro-oxidant state induces mitochondrial fragmentation, suppresses autophagic flux, and triggers cell death pathway activation, which culminate in apoptotic pericyte detachment from the capillary wall. Immunolabeling and three-dimensional confocal imaging studies of diabetic rodents and post-mortem human retina, all consistently show that loss of pericytes precedes the loss of microvascular density and capillary integrity⁹. Moreover, this is a robust indicator of future retinopathy progression¹⁰.

Inflammatory processes are also hyperactivated in the hyperglycemic state, with enhanced activity of nuclear factor kappa B (NF- κ B) and increased cytokine production of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and inducible nitric oxide synthase (iNOS)¹¹. Their overexpression causes pericyte damage directly and sustains a pro-inflammatory microvasculature that rise the cellular stress, accelerates the pericyte depletion, and diminish the vascular repair capacity¹².

Impaired angiogenic signaling, mainly through vascular endothelial growth factor (VEGF), has also been found to be a cause of pericyte dysfunction in hyperglycemia. Overexpression of VEGF disrupts the stabilizing interactions between pericytes and endothelial cells that are vital for microvascular integrity. Meanwhile this cause microvascular leakage, pathological angiogenesis, and eventual capillary rarefaction in sensible tissues such as the retina. Time-dependent relationship between VEGF expression and pericyte loss illustrate the multidimensional effect of chronic hyperglycemia on vascular stability¹³.

From a mechanistic perspective, pericyte injury is interdependently correlated to altered mitochondrial homeostasis and dysregulated autophagy. Ultrastructural and genetic studies have recently elucidated that mitochondrial fragmentation, loss of membrane poten-

⁸ Nwadozi E., Rudnicki M., Haas T.L., Metabolic Coordination of Pericyte Phenotypes: Therapeutic Implications, in: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, vol. 8, art. 77; Simmonds S.J., Grootaert M.O.J., Cuijpers I. et al, Pericyte loss initiates microvascular dysfunction in the development of diastolic dysfunction, in: *European Heart Journal Open*, 2023, vol. 4, nr. 1, art. oead129.

⁹ Abdelazim H., Payne L.B., Nolan K. et al, Pericyte heterogeneity identified by 3D ultrastructural analysis of the microvessel wall, in: *Frontiers in Physiology*, 2022, vol. 13, art. 1016382.

¹⁰ Dabravolski S.A., Markin A.M., Andreeva E.R., Eremin I.I., Orekhov A.N., Melnichenko A.A., Emerging role of pericytes in therapy of cardiovascular diseases, in: *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, vol. 156, 113928; Zhang Z., Huang Q., Zhao D., Lian F., Li X., Qi W., The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications, in: *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne), 2023, vol. 14, art. 1112363.

¹¹ Guo, Q., Jin, Y., Chen, X. et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications, in: *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, vol. 9, art. 53.

¹² Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S., NF- κ B, inflammation, and metabolic disease, in: *Cell Metabolism*, 2011, vol. 13, nr. 1, pp. 11-22.

¹³ Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A. et al., Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives, in: *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2003, vol. 19, nr. 6, pp. 442-455.

tial (MP), and downregulation of autophagy-related genes (e.g., Beclin-1 and LC3) result in impaired bioenergetic resilience, rendering pericytes incapable of mounting an adaptive response to metabolic stress¹⁴. This molecular stiffness constitutes the cornerstone of the transition between reversible pericyte malfunction and irreversible cell death, enhancing the tissue vulnerability to further hypoxic and ischemic insults¹⁵.

Table 1. Integrated mechanistic summary of the pericyte loss in hyperglycemia

Main mechanism	Key molecular players	Cellular/Pathological effect
Oxidative/Nitrosative Stress	ROS, RNS, mitochondrial fragmentation	Apoptosis, pericyte dropout
Inflammatory signaling	NF-κB, TNF-α, IL-1β, IL-6, iNOS	Cell stress, accelerated depletion
Angiogenic imbalance	VEGF overexpression, pericyte-endothelial uncoupling	Capillary leakage, neovascularization
Mitochondrial/Autophagic dysfunction	MP loss, ↓Beclin-1, ↓LC3	Loss of repair, energy deficit

Altogether, these pathobiochemical processes, OS, NS, inflammation, angiogenic imbalance, and mitochondrial-autophagic dysregulation, in unison induce sustained pericyte depletion and progressive microvascular dysfunction. In the retina, the loss of pericyte-endothelial crosstalk accelerates the onset of proliferative retinopathy, enhanced permeability, microaneurysm formation, and blood-retinal barrier breakdown¹⁶. At the level of the pancreas, it's presented as a diminished islet perfusion and impaired peripheral insulin delivery, exacerbating glycemic dysregulation and progressive islet dysfunction¹⁷. Similarly, in the brain, cerebral pericyte loss facilitates blood-brain barrier permeability, augments neuronal susceptibility to metabolic insults, and is increasingly posited as an early event in diabetes-

¹⁴ Bharath L.P., Rockhold J.D., Conway R., Selective autophagy in hyperglycemia-induced microvascular and macrovascular diseases, in: *Cells*, 2021, vol. 10, nr. 8, p. 2114; Fu D., Yu J.Y., Yang S., et al., Survival or death: a dual role for autophagy in stress-induced pericyte loss in diabetic retinopathy, in: *Diabetologia*, 2016, vol. 59, nr. 10, pp. 2251–2261; Gong Q., Wang H., Yu P., Qian T., Xu X., Protective or harmful: the dual roles of autophagy in diabetic retinopathy, in: *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 2021, vol. 8, p. 644121.

¹⁵ Milani S.Z., Rezabakhsh A., Karimipour M., et al., Role of autophagy in angiogenic potential of vascular pericytes, in: *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, vol. 12, p. 1347857.

¹⁶ Andrés-Blasco I., Gallego-Martínez A., Machado X., et al., Oxidative stress, inflammatory, angiogenic, and apoptotic molecules in proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema patients, in: *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, vol. 24, nr. 9, p. 8227; Yumnamcha T., Guerra M., Singh L.P., Ibrahim A.S., Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy, in: *Antioxidants (Basel)*, 2020, vol. 9, nr. 12, p. 1244.

¹⁷ Hayden M.R., Yang Y., Habibi J., Bagree S.V., Sowers J.R., Pericytopathy: oxidative stress and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes, in: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2010, nr. 5, pp. 290–303.

associated cognitive decline¹⁸. All of these are central to the pathogenesis of microvascular complications in metabolic syndrome.

These pathomechanistic findings, presented in **Table 1**, collectively highlight that pericyte dysfunction and loss are not secondary consequences, but triggering events guiding the onset of microvascular complications in metabolic syndrome and diabetes. Recognition of the complex interplay between OS, inflammation, angiogenic disequilibrium, and perturbation of cellular homeostasis situates pericytes as early biomarkers and compelling therapeutic targets for prevention of diabetic microvascular sequelae. Further interventional trials to restore pericyte viability or address downstream molecular insults are likely to have profound impact on per-vascular disease burden management in metabolic syndrome.

Conclusions

Pericyte dysfunction emerges as a key driver of microvascular complications in metabolic syndrome and diabetes. Chronic hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress, mitochondrial damage, impaired autophagy, and inflammatory and angiogenic imbalances, leading to pericyte loss and microvascular instability. These changes precede and contribute to the development of complications in the retina, pancreas, and brain, highlighting the critical role of pericytes in maintaining vascular homeostasis.

Given their early involvement in disease progression, pericytes represent valuable biomarkers and promising therapeutic candidates. Targeting the underlying molecular mechanisms that compromise pericyte viability may offer new avenues for preventing or stopping diabetic microvascular complications.

* This article was prepared within the framework of the project “Study of the impact of hyperglycemic shock on pericytes in metabolic syndrome” (code 25.80012.8007.01TC).

¹⁸ Yumnamcha T., Guerra M., Singh L.P., Ibrahim A.S., Metabolic dysregulation and neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy, in: *Antioxidants (Basel)*, 2020, vol. 9, nr. 12, p. 1244.

HERNIOPLASTIA TRADIȚIONALĂ *VERSUS* TEHNICA LICHTENSTEIN ÎN TRATAMENTUL HERNIILOR INGHINALE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DECOMPENSATĂ ȘI ASCITA

*Traditional hernioplasty versus lichtenstein technique in the treatment of inguinal
hernias in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites*

CZU: 617.557-007.43-089.844:[616.36-004:616.381-003.217]

DOI: 10.5281/zenodo.20155506

Sergiu PISARENCO

<https://orcid.org/0009-0003-6516-1630>

cercetător științific LCȘ Hepatochirurgie, dr. în științe medicale; conferentiar universitar
Catedra de Chirurgie Nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: sergiu.pisarenco@usmf.md

Gheorghe ANGHELCI

<https://orcid.org/0009-0003-1063-2802>

dr. hab. în științe medicale; prof. univ.; Șef Clinică Chirurgie „Constantin Țibîrnă”,
șef LCȘ Hepatochirurgie, Catedra de Chirurgie Nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: gheorghe.anghelici@usmf.md

Tatiana ZUGRAV

<https://orcid.org/0000-0002-5205-5471>

cercetător științific, LCȘ Hepatochirurgie, Catedra de Chirurgie Nr. 2, Universitatea
de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: zugravtatiana@yahoo.com

Summary. Inguinal hernias are common in patients with decompensated liver cirrhosis and ascites, being associated with a higher risk of complications. The optimal surgical technique remains a matter of debate. This prospective study included 42 patients with decompensated cirrhosis and unilateral inguinal hernia, divided into two equal groups: Group I – traditional tissue repair (21 patients) and Group II – Lichtenstein mesh repair (21 patients). All patients underwent preoperative paracentesis and intra-abdominal pressure measurement. Outcomes included operative time, early postoperative complications, length of hospital stay, 30-day mortality, 12-month recurrence, and quality of life (SF-36 questionnaire). Mean operative time was similar between the two groups (65 vs 63 minutes, $p=0.42$). Early postoperative complications were minimal and not significantly different ($p=0.19$). Mean hospital stay was shorter in Group II (3 vs 5 days, $p=0.03$). No postoperative mortality was recorded. At 12 months, hernia recurrence occurred in 2 patients from Group I (9.5%) and in none from Group II ($p=0.04$). Quality of life improved in both groups, with higher scores in the Lichtenstein group ($p=0.02$). Elective inguinal hernia repair in patients with decompensated cirrhosis and ascites is safe when preceded by adequate preoperative preparation. The Lichtenstein technique provides superior outcomes compared to tissue repair, reducing recurrence and hospital stay while maintaining a favorable safety profile.

Key words: liver cirrhosis, ascites, inguinal hernia, Lichtenstein technique, tissue repair.

Introducere

Ciroza hepatică decompensată reprezintă stadiul final al bolii hepatice cronice, fiind caracterizată prin hipertensiune portală, ascită și tulburări metabolice complexe. În acest context, apariția herniilor parietale – în special a celor inghinale – este frecventă, cu o incidență 20-40%. Factorii implicați includ creșterea presiunii intraabdominale, hipoalbuminemia și degradarea țesutului conjunctiv, care determină fragilizarea peretelui abdominal¹. Tratatamentul chirurgical al herniilor inghinale la pacienții cirofici a fost mult timp considerat cu risc crescut. Intervențiile de urgență, necesare în caz de încarcerare sau strangulare, se asociază cu morbiditate și mortalitate net superioare procedurilor electivă².

În schimb, repararea electivă, după o optimizare preoperatorie riguroasă (controlul ascitei, corectarea coagulopatiei, suport nutrițional), s-a dovedit sigură și oferă beneficii prognostice pe termen lung³.

Din punct de vedere tehnic, metodele tisulare tradiționale au fost utilizate pe scară largă în trecut, din cauza temerilor privind implantarea unei plase sintetice la pacienții cu ascită. Totuși, aceste tehnici prezintă o rată crescută de recidivă. Introducerea tehnicii Lichtenstein, bazată pe principiul „tension-free” și utilizarea unei plase de polipropilenă aplicată anterior pe peretele posterior al canalului inghinal, a redus semnificativ recurența, fără a crește incidența complicațiilor majore atunci când selecția pacienților și pregătirea preoperatorie sunt corespunzătoare⁴.

Studiile recente confirmă că hernioplastia electivă cu plasă, efectuată în centre specializate, poate fi realizată la pacienții cirofici cu un risc comparabil cu cel al populației generale⁵. Totuși, lipsa datelor comparative directe între tehnicile tradiționale și plastia Lichtenstein justifică necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a stabili conduita optimă în această populație fragilă.

Scopul studiului: Studiul își propune să analizeze comparativ eficiența și profilul de siguranță al hernioplastiei clasice versus tehnica Lichtenstein în corecția herniei inghinale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată complicată cu ascită, identificând abordarea chirurgicală cu cel mai bun prognostic funcțional și vital.

¹ Oh HK, Kim H, Ryoo S, Choe EK, Park KJ. Inguinal hernia repair in patients with cirrhosis is not associated with increased risk of complications and recurrence, in: *World J Surg.* 2011;35(6):1229–1233. doi:10.1007/s00268-011-1007-9. PMID:21365342; Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites, in: *J Korean Surg Soc.* 2011;80(6):420–425. doi:10.4174/jkss.2011.80.6.420; Salamone G, Licari L, Guercio G, et al. The abdominal wall hernia in cirrhotic patients: a historical challenge, in: *World J Emerg Surg.* 2018;13:24. doi:10.1186/s13017-018-0196-z

² Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality, in: *BMC Surg.* 2015;15:65. doi:10.1186/s12893-015-0052-y; Pipek LZ, Leitão RM, Ponciano VC, et al. Cirrhosis and hernia repair in a cohort of 6352 patients in a tertiary hospital: risk assessment and survival analysis, in: *Medicine* (Baltimore). 2022;101(46):e31606. doi:10.1097/MD.00000000000031606

³ Abou-Ashour HS, et al. The outcomes of elective versus emergency inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites, in: *Egypt J Surg.* 2016;35(2):138-144.

⁴ Pei KY, Liu F, Zhang Y. A matched comparison of laparoscopic versus open inguinal hernia repair in patients with liver disease using propensity score matching, in: *Hernia.* 2018;22(3):419–426. doi:10.1007/s10029-017-1693-9. PMID:29071496

⁵ Kim SW, Kim YJ, Lee SY, et al. Prognosis of surgical hernia repair in cirrhotic patients with and without refractory ascites, in: *Surg Today.* 2020;50(11):1390–1397. doi:10.1007/s00595-020-02057-4

Materiale și metode

Studiul este prospectiv, comparativ, realizat pe un număr total de 42 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică decompensată complicată cu ascită și hernie inghinală unilaterală. Pacienții au fost împărțiți în două loturi egale, fiecare alcătuit din câte 21 de subiecți.

Lotul I: pacienți tratați prin hernioplastie tradițională, fără utilizarea plaselor sintetice (tehnici tisulare clasice: Bassini, McVay, Shouldice).

Lotul II: pacienți tratați prin tehnica Lichtenstein, utilizând plasă de polipropilenă on-lay aplicată pe peretele posterior al canalului inghinal.

Criterii de includere

1. Vârsta ≥ 18 ani.
2. Diagnostic confirmat de ciroză hepatică decompensată (Child–Pugh B sau C).
3. Prezența ascitei documentate clinic și imagistic.
4. Hernie inghinală unilaterală primară, simptomatică.
5. Consimțământ informat semnat pentru participare.

Criterii de excludere

1. Hernii complicate (încarcerate, strangulate) la momentul prezentării.
2. Hernii recidivate sau intervenții chirurgicale anterioare în regiunea inghinală.
3. Patologie concomitentă severă (cardiacă, renală sau respiratorie) ce contraindică intervenția chirurgicală.

4. Patologie oncologică activă.
5. Refuzul pacientului de a participa la studiu.

Pregătirea preoperatorie a constat în:

1. controlul ascitei prin paracenteze terapeutice, diuretice și restricție hidrosalină;
2. administrarea de albumină umană după paracenteze masive;
3. corectarea tulburărilor de coagulare și a dezechilibrelor electrolitice;
4. suport nutrițional personalizat.

În ambele loturi de studiu, presiunea intraabdominală a fost determinată prin metoda vezicii urinare, respectând recomandările formulate de WSACS.

Procedura a constat în introducerea unui cateter urinar Foley, instilarea a 25 ml soluție salină sterilă, conectarea cateterului la o coloană manometrică și înregistrarea valorilor în cm coloană de apă (cm H₂O). Valorile obținute au variat între 18 și 26 cm H₂O, media fiind de aproximativ 22 cm H₂O.

Tipul de anestezie a fost stabilit individual, în funcție de starea pacientului: anestezie regională, locală sau generală, conform indicațiilor.

Monitorizarea postoperatorie: pacienții au fost urmăriți zilnic în perioada de spitalizare și ulterior în ambulatoriu la 1, 3, 6 și 12 luni postoperator. Parametrii evaluați:

- complicații precoce (hematoame, seroame, infecții ale plăgii, fistule de ascită);
- durata spitalizării;
- mortalitatea postoperatorie la 30 și 90 de zile;
- recurența herniei la 12 luni;
- calitatea vieții, evaluată prin chestionarul SF-36.

Analiza statistică: Datele au fost analizate cu ajutorul programului SPSS v.25.0. Variabilele continue au fost exprimate ca medie $\pm$ deviație standard și comparate prin testul t Student sau testul Mann–Whitney, în funcție de distribuție. Variabilele categorice au fost

comparate prin testul chi-pătrat sau testul exact Fisher. Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$.

Considerații etice și cadru instituțional Acest proiect de cercetare a fost realizat în cadrul Programului de postdoctorat, proiect cu cifrul 23.00208.8007.02/PD I. Avizele Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova, au fost acordate cu Nr. 10 din 2022

Rezultate

Studiul a inclus 42 de pacienți cu ciroză hepatică decompensată și hernie inghinală unilaterală, repartizați în două loturi egale, câte 21 de pacienți fiecare. Vârsta pacienților a variat între 45 și 67 de ani, cu o valoare medie de aproximativ 56 de ani.

Toți pacienții prezentau ascită, pentru care s-a efectuat laparocenteză evacuatorie preoperatorie, cu volume cuprinse între 5000 și 8000 ml, media fiind de circa 7100 ml. Presiunea intraabdominală, determinată prin metoda vezicii urinare și exprimată în cm H₂O, a fost constant crescută, variind între 18 și 26 cm H₂O, cu o valoare medie de aproximativ 23 cm H₂O.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două loturi în ceea ce privește vârsta medie, distribuția pe sexe, indicele de masă corporală (IMC), scorurile Child–Pugh și MELD, precum și etiologia cirozei ($p > 0,05$).

Durata intervenției chirurgicale a variat între 50 și 80 de minute, cu o medie de 65 de minute în Lotul I și 63 de minute în Lotul II, diferența nefiind semnificativă statistic ($p = 0,42$).

Pierderile sangvine intraoperatorii au fost minime în ambele grupuri, nefiind necesară administrarea de transfuzie sanguină.

Complicații postoperatorii precoce în Lotul I s-au înregistrat 2 cazuri de serom (9,5%), fără infecții ale plăgii. În Lotul II nu s-au raportat seroame, hematoame sau infecții postoperatorii. Diferențele nu au fost statistic semnificative ($p = 0,19$).

Durata medie a spitalizării a fost de 5 zile în Lotul I și 3 zile în Lotul II, diferența fiind semnificativă în favoarea tehnicii Lichtenstein ($p = 0,03$).

Mortalitate postoperatorie nu a fost înregistrată în ambele loturi.

Recurența herniei pe termen de 12 luni a fost observată la 2 pacienți din Lotul I (9,5%), în timp ce în Lotul II nu s-au înregistrat recidive. Diferența a fost semnificativă statistic, în favoarea tehnicii Lichtenstein ($p = 0,04$). Calitatea vieții evaluată prin chestionarul SF-36 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă în ambele loturi postoperator. Pacienții din Lotul II (Lichtenstein) au obținut scoruri superioare la domeniile „funcționare fizică” și „durere corporală”, diferențele fiind semnificative statistic comparativ cu Lotul I ($p = 0,02$).

Discuții

Rezultatele obținute confirmă faptul că repararea electivă a herniilor inghinale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită este o procedură fezabilă și sigură, cu o rată scăzută a complicațiilor postoperatorii. Absența mortalității și nivelul redus al complicațiilor precoce sunt în concordanță cu datele din literatura internațională, care subliniază importanța optimizării preoperatorii și a selecției adecvate a pacienților⁶.

⁶ Oh HK, Kim H, Ryoo S, Choe EK, Park KJ. Inguinal hernia repair in patients with cirrhosis is not associated with increased risk of complications and recurrence, in: *World J Surg.* 2011;35(6):1229–1233. doi:10.1007/s00268-011-1007-9. PMID:21365342; Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites, in: *J Korean Surg Soc.* 2011;80(6):420–425. doi:10.4174/jkss.2011.80.6.420; Salamone G, Licari L, Guercio G, et al. The abdominal wall hernia in cirrhotic patients: a historical challenge, in: *World J Emerg Surg.* 2018;13:24. doi:10.1186/s13017-018-0196-z

Deși în Lotul I s-au înregistrat seroame postoperatorii, diferențele nu au fost statistic semnificative comparativ cu Lotul II. Totuși, durata spitalizării a fost mai redusă în grupul tratat prin tehnica Lichtenstein, ceea ce sugerează o recuperare mai rapidă și o reintegrare funcțională superioară, aspect confirmat și de alte serii clinice⁷.

Un element de interes major îl reprezintă rata recidivei. În grupul tratat prin tehnici tisulare, recidiva a fost observată la 9,5% dintre pacienți, în timp ce în lotul Lichtenstein nu s-au raportat cazuri. Această diferență semnificativă statistic susține datele din literatura recentă, care arată avantajele clare ale tehnicilor „tension-free” în reducerea recurențelor, inclusiv la pacienții cu ascită⁸.

Evaluarea calității vieții prin chestionarul SF-36 a evidențiat îmbunătățiri notabile în ambele grupuri, dar pacienții operați prin tehnica Lichtenstein au obținut rezultate superioare în ceea ce privește funcționalitatea fizică și reducerea durerii. Aceste date confirmă faptul că rezultatele chirurgicale trebuie apreciate nu doar prin prisma parametrilor obiectivi, ci și prin impactul asupra calității vieții pacientului, un aspect tot mai frecvent analizat în studiile contemporane⁹.

În ansamblu, studiul nostru susține utilizarea tehnicii Lichtenstein ca metodă de elecție la pacienții cu ciroză decompensată și ascită, în condițiile unei pregătiri preoperatorii adecvate și a respectării riguroase a principiilor de asepsie. Totuși, dimensiunea relativ redusă a eșantionului și perioada limitată de urmărire constituie factori restrictivi, subliniind necesitatea unor studii multicentrice, cu loturi mai mari și urmărire pe termen lung.

Concluzii

1. Hernioplastia electivă la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită poate fi efectuată în condiții de siguranță atunci când este precedată de o pregătire preoperatorie adecvată, incluzând controlul ascitei și corectarea tulburărilor metabolice și de coagulare.

2. Tehnica Lichtenstein cu plasă de polipropilenă se asociază cu o rată redusă a recidivelor și cu o durată mai scurtă a spitalizării comparativ cu metodele tradiționale tisulare, fără creșterea incidenței complicațiilor postoperatorii.

3. Aceste rezultate susțin utilizarea tehnicii Lichtenstein ca metodă de elecție în repararea herniilor inghinale la pacienții cu ciroză decompensată și ascită.

⁷ Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites, in: *J Korean Surg Soc.* 2011;80(6):420–425. doi:10.4174/jkss.2011.80.6.420; Andraus W, Pinheiro RS, Lai Q, et al. Abdominal wall hernia in cirrhotic patients: emergency surgery results in higher morbidity and mortality, in: *BMC Surg.* 2015;15:65. doi:10.1186/s12893-015-0052-y; Pipek LZ, Leitão RM, Ponciano VC, et al. Cirrhosis and hernia repair in a cohort of 6352 patients in a tertiary hospital: risk assessment and survival analysis, in: *Medicine* (Baltimore). 2022;101(46):e31606. doi:10.1097/MD.00000000000031606

⁸ Abou-Ashour HS, et al. The outcomes of elective versus emergency inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites, in: *Egypt J Surg.* 2016;35(2):138–144; Pei KY, Liu F, Zhang Y. A matched comparison of laparoscopic versus open inguinal hernia repair in patients with liver disease using propensity score matching, in: *Hernia.* 2018;22(3):419–426. doi:10.1007/s10029-017-1693-9. PMID:29071496; Kim SW, Kim YJ, Lee SY, et al. Prognosis of surgical hernia repair in cirrhotic patients with and without refractory ascites, in: *Surg Today.* 2020;50(11):1390–1397. doi:10.1007/s00595-020-02057-4

⁹ Pei KY, Liu F, Zhang Y. A matched comparison of laparoscopic versus open inguinal hernia repair in patients with liver disease using propensity score matching, in: *Hernia.* 2018;22(3):419–426. doi:10.1007/s10029-017-1693-9. PMID:29071496; Kim SW, Kim YJ, Lee SY, et al. Prognosis of surgical hernia repair in cirrhotic patients with and without refractory ascites, in: *Surg Today.* 2020;50(11):1390–1397. doi:10.1007/s00595-020-02057-4

**PROVOCĂRILE ANTIBIOTICOREZISTENȚEI ÎN INFECȚIILE URINARE
PEDIATRICE: PERSPECTIVE ȘI MĂSURI DE PREVENIRE**
*Challenges of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections:
perspectives and preventive measures*

CZU: 616.61/.62-022-06-084-053.2:615.28(043.2)

DOI: 10.5281/zenodo.20156265

Albina-Mihaela ILIEV

<https://orcid.org/0000-0003-4814-7506>

doctorand, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

E-mail: albinailiev@gmail.com

Summary. Bacterial resistance in pediatric urinary tract infections, especially to *E. coli*, is increasing alarmingly globally. Commonly used empirical antibiotics, such as ampicillin, trimethoprim and nitrofurantoin, have high resistance rates, especially in non-OECD regions. The absence of local guidelines and the recent use of antibiotics favor the emergence of multiresistant strains. Carbapenems, Gentamicin and Amikacin remain effective options, but require careful surveillance. It is necessary to review therapeutic protocols, implement antibiotic stewardship programs and confirm the diagnosis by culture. Preventive measures, including hygiene education and judicious use of antibiotics, are essential to preserve the effectiveness of treatment and reduce long-term morbidity.

Key words: pediatric urinary tract infections; antimicrobial resistance; *Escherichia coli*; antibioticogram; empirical treatment; antibiotic stewardship

Introducere. Infecțiile tractului urinar (ITU) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni la nivel global la copii, având un impact semnificativ asupra sănătății publice, o povară considerabilă pentru sistemele de sănătate. Ele constituie o cauză majoră de febră și administrare a antibioticelor în practica pediatrică. Incidența infecțiilor urinare la vârsta sub un an atinge aproximativ 3% la nou-născuți și 0,7% la sugari. În cazul sugarilor febrili, prevalența ITU este estimată la circa 5%. Până la vârsta de 16 ani, aproximativ 11% dintre fete și 7% dintre băieți vor experimenta cel puțin un episod de infecție urinară, iar recurențele sunt frecvent raportate. Refluxul vezico-ureteral (RVU), identificat la 40% dintre copiii examinați după primul episod de ITU, este un factor de risc important, deși un predictor slab al afectării renale structurale¹. ITU este definită ca prezența bacteriuriei semnificative, cauzată de un agent patogen unic: $\geq 10^4$ UFC/mL în probe recoltate prin cateterism și $\geq 10^5$ UFC/mL în probe de urină colectate la mijlocul jetului sau $\geq 5 \times 10^4$ UFC/mL asociate cu piurie și simptome clinice sugestive². ITU recurente pot fi cauzate de același patogen, fie de un altul, sugerând persistență. Până la 30% dintre copii pot dezvolta episoade recurente în primele 6–12 luni de viață după prima infecție. La nou-născuți și sugari, manifestările clinice pot fi nespecifice și diferă considerabil față de clinica întâlnită la copiii

¹ Popescu, M., Antibioticele și infecțiile urinare, București: Editura Medicală, 2022.

² Infectious Diseases Society of America. 2023. *IDSA guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria and uncomplicated UTIs*. EUCAST Clinical Breakpoints, Version 13.0. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

mai mari. Aceasta este prima perioadă cu morbiditate crescută a infecției la copii de gen masculin. După vârsta de un an crește frecvența acestei patologii la copii de gen feminin.

Scopul principal este de a examina prevalența și dinamica rezistenței bacteriene în infecțiile tractului urinar (ITU) la populația pediatrică, punând accent pe agenții patogeni predominanți, profilele de sensibilitate la antibiotice și impactul clinic al tratamentului anti microbian. Totodată, se urmărește importanța monitorizării locale a rezistenței anti microbiene, aplicarea riguroasă a strategiilor de antibiotic terapie în practica pediatrică. Lucrarea se bazează pe o analiză narativă a literaturii de specialitate, cuprinzând studii relevante publicate între anii 2016 și 2025, identificate în baze de date științifice recunoscute precum PubMed, ScienceDirect, MDPI, BMJ și PMC. Studiile analizate sunt în funcție de tipul de agent patogen, rezistență înregistrată și consecințele terapeutice ale acestor fenomene.

Rezultate – Etiologic, ITU sunt provocate în principal de bacterii condiționat patogene *Escherichia coli* fiind responsabilă de cele mai multe cazuri de cistită, pielonefrită necomplicată, urmată de alte enterobacterii – *Proteus mirabilis* și *Klebsiella pneumoniae*, bacterii Gram-pozitive – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*³. În ultimii ani, s-a înregistrat o creștere alarmantă a prevalenței tulpinilor bacteriene multirezistente, fenomen ce complică semnificativ conduita terapeutică.⁴ Rezistența globală la antimicrobiene, necesită gestionarea infecțiilor urinare la copii bazate pe date locale privind sensibilitatea bacteriană cu o abordare individualizată a tratamentului. Managementul ITU presupune administrarea de antibiotice specifice, selectate după sensibilitate, severitatea infecției, manifestări clinice, vârstă. Printre cele mai utilizate antibiotice sunt Nitrofurantoina, Fosfomicina, Trimetoprim – Sulfametoxazolul, Cefalosporinele de generația a III-a, Fluorochinolonele, în cazurile severe – carbapenemele⁵. Terapia empirică în absența unei uroculturi, favorizează selecția tulpinilor mult rezistente. Diagnosticul ITU se bazează pe datele clinice, sumarul de urină (prezența leucocituriei, epiteliului, mucusului, bacteriilor), urocultură cu antibiogramă. Testarea sensibilității la antibiotice permite alegerea tratamentului optim și individualizat. Interpretarea rezultatelor se realizează conform standardelor internaționale (CLSI sau EUCAST), utilizând valorile concentrațiilor minime inhibitorii (CMI). Potrivit datelor clinice, în țările membre ale Organizației pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OECD), s-au înregistrat rate cumulate de rezistență: 53,4% Ampicilină, 23,6% Trimetoprim, 8,2%, Amoxiclav, 2,1% Ciprofloxacină și doar 1,3% Nitrofurantoină – aceasta din urmă având cea mai scăzută rezistență. În țările non-OECD, nivelurile de rezistență au fost semnificativ **mai mari**: 79,8% Ampicilină, 60,3% Amoxiclav, 26,8% Ciprofloxacină și 17,0% Nitrofurantoină.

S-a demonstrat: administrarea anterioară de antibiotice se asociază cu o probabilitate crescută de apariție a rezistenței, care persistă până la șase luni după tratament⁶. În ultimii ani, se observă o creștere a incidenței ITU determinate de tulpini bacteriene rezistente, în

³ Paterson, D. L., & Bonomo, R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update, in: *Clinical Microbiology Reviews*, 18(4), 2005, pp. 657–686.

⁴ Ionescu, A., Popa, D., & Marinescu, R. Rezistența antimicrobiană în România, in: *Revista Română de Boli Infecțioase*, 30(2), 2023, pp. 150–157.

⁵ Raz, R., Colodner, R., Rohana, Y., & colleagues. Fosfomycin: A new guideline treatment for acute uncomplicated urinary tract infections, in: *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106185>

⁶ Bryce, A., Hay, A. D., Lane, I. F., Thornton, H. V., Wootton, M., & Costelloe, C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis, in: *BMJ*, 352, i939. 2016, <https://doi.org/10.1136/bmj.i939>

special în cazul Enterobacteriaceae producătoare de β -lactamază cu spectru extins (ESBL), responsabile de aproximativ 15% cazuri de ITU.

Un studiu retrospectiv desfășurat pe un lot de 331 de copii cu infecții urinare a identificat rate ridicate de rezistență la Ampicilină, Amoxicilină, Trimetoprim / Sulfametoxazol, Cefuroximă și Ciprofloxacina. În cazul tulpinilor de *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae* o rezistența multiplă (MDR) identificată în 1/3 din cazuri. Mai mult de 1/2 dintre aceste tulpini au fost izolate de la pacienți cu anomalii de tractului urinar și antibioticele Nitrofurantoina, Ceftriaxona, Amikacina și carbapenemele rămân opțiuni eficiente pentru tratamentul empiric al ITU febrile, complicate la copii⁷. Studiul realizat în Italia pe un lot de 1 801 pacienți diagnosticați cu ITU a evidențiat *Escherichia coli* cel mai frecvent agent patogen identificat, responsabil de 75,6% cazuri, urmată de *Klebsiella pneumoniae* (6,9%) și *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%). Dintre toate cazurile analizate, 840 (46,7%) au fost cauzate de uropatogeni rezistenți la anti microbiene, cu 4,7% tulpini producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL), 6,7% tulpini multirezistente (MDR), iar 0,2% tulpini cu rezistență extinsă la medicamente (XDR). Terapia empirică s-a dovedit ineficientă în 9,6% din cazuri (172 pacienți). Factorii semnificativ asociați cu eșecul terapeutic a fost prezența tulpinilor ESBL, MDR sau XDR, istoricul de infecții urinare recurente, administrarea recentă de antibiotice (în ultimele 30 de zile) și utilizarea empirică a Amoxicilinei sau Amoxicilinei / Acid Clavulanic⁸. Tratamentul inițial cu cefalosporine de generația a treia corelează cu o rată mai scăzută a complicațiilor și un prognostic favorabil⁹.

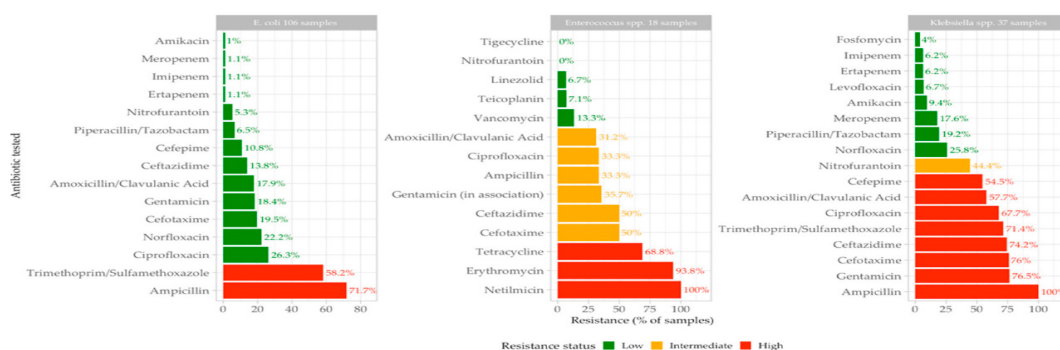


Figura 1. Antibiotice cu cea mai mare și cea mai mică rezistență (%) *E. coli*, *Enterococcus* spp. și *Klebsiella* spp.

Un studiu retrospectiv desfășurat pe o perioadă de șase luni a cuprins analiza a 6 461 de fișe medicale, cu 210 uroculturi pozitive, oferind o imagine detaliată asupra profilului de rezistență anti microbiană a principalilor agenți patogeni implicați în infecțiile urinare. Rezultatele au evidențiat o rezistență crescută la antibiotice: *Enterococcus* spp. a manifestat un

⁷ Duicu, C., Cozea, I., Delean, D., Aldea, A.A., & Aldea, C. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in children from Central Romania, in: *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(1), 748. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10180>

⁸ Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09, in: *JAMA Intern Med*. 2014;174(9):1403-1404. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1903

⁹ Esposito, S., Maglietta, G., Di Costanzo, M., Ceccoli, M., Vergine, G., La Scola, C., Malaventura, C., Falcioni, A., Iacono, A., Crisafi, A., et al. Studiu retrospectiv de 8 ani privind rezistența la antibiotice a uropatogenilor la copiii spitalizați pentru infecții ale tractului urinar în regiunea Emilia-Romagna, Italia, in: *Antibiotics*, 10(10), 2021, 1207. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101207>

grad ridicat de rezistență la Netilmicină, Eritromicină și Ciprofloxacina, în timp ce tulpinile de *Klebsiella spp.* cu rezistență semnificativă la Ampicilină, Gentamicină, Ciprofloxacina, Ceftazidimă și combinația Amoxicilină /Acid Clavulanic. Pentru o analiză concentrată asupra principalelor trei specii bacteriene predominante (*Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* și *Klebsiella spp.*), antibioticele cu cel mai scăzut grad de rezistență au fost sintetizate în figura 1 al studiului.

Clasificarea rezistenței bacteriene s-a realizat pe baza ratei de tulpini rezistente astfel: *rezistență ridicată* – când peste 50% dintre izolate manifestă rezistență; *rezistență intermediară* – între 30 și 50%; și *rezistență scăzută* – sub 30%. Pentru *Escherichia coli*, datele au indicat o sensibilitate satisfăcătoare la o gamă largă de antibiotice, cu o eficacitate remarcabilă (peste 94%) pentru Amikacină, Ertapenem, Imipenem, Meropenem și Nitrofurantoină, ceea ce evidențiază oportunitatea utilizării acestor antibiotice în tratamentul infecțiilor urinare. În ceea ce privește infecțiile determinate de bacterii Gram-negative, s-au identificat 12 cazuri cu culturi de urină pozitive, caracterizate prin rate *foarte ridicate* de rezistență (100%) la Ampicilină, Nitrofurantoină, Levofloxacină și Trimetoprim/Sulfametoxazol. Antibioticele Imipenem, Ciprofloxacina, Ceftazidimă și Cefepimă au înregistrat *rezistență moderată*, cu procente de 16,67%, respectiv 25%. Notabil este faptul că Meropenemul, Gentamicina și Amikacina au rămas în *continuare eficiente*, prezentând o rată de *rezistență scăzută*, de 8,33%, indicându-le ca opțiuni terapeutice viabile cauzate de tulpini *Pseudomonas spp.* Infecția cu bacterii **Gram negative** (GNP) a fost responsabil pentru 12 culturi de urină pozitive care au cauzat infecții urinare, prezentând rate de rezistență majoră (100%) pentru Ampicilină, Nitrofurantoină, Levofloxacină și Trimetoprim/Sulfametoxazol. Imipenemul a fost rezistent în 16,67% din cazuri, în timp ce Ciprofloxacina, Ceftazidima și Cefepima în 25%. Meropenemul, Gentamicina și Amikacina, toate cu o rezistență de 8,33%, au rămas eficiente în tratamentul infecțiilor urinare la copii cauzate de bacterii aparținând genului *Pseudomonas spp.*¹⁰.

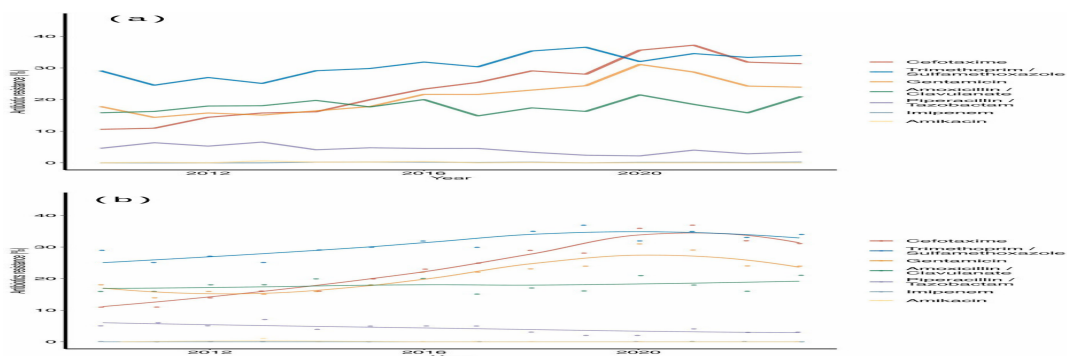


Figura 2. Tendințe în modelele de rezistență a opt antibiotice prescrise tradițional pentru infecțiile urinare la copii, 2010–2023. Sursa: Peong Gang Park, Seon Hee Lim, Ji Yeon Song, Yo Han Ahn, Seong Heon Kim, Hee Gyung Kang, Trends in antibiotic resistance of urinary tract infections in young children, 2010–2023, in: *Pediatrics & Neonatology*, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2025.03.006>

¹⁰ Isac, R., Doros, G., Stolojanu, C.A., Steflea, R.M., Stroescu, R.F., Olariu, I.C., Micsescu-Olah, A.M., & Gafencu, M. General characteristics and current state of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infection – A single center experience, in: *Antibiotics*, 13(8), 2024, 684. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080684>

Un studiu realizat în Japonia pe perioada anilor 2010–2023 notează o creștere treptată semnificativă a rezistenței la cefalosporinele de generația a treia, reprezentate de Cefotaximă, la 10% la începutul anilor 2010 la peste 30%. Comparativ cu Amoxicilină /Acid Clavulanat, rezistența la Cefotaximă a fost mai mică înainte de 2014, dar a crescut ulterior, prezentând una dintre cele mai mari rate de rezistență printre antibioticele utilizate în mod obișnuit. Gentamicina cu o bună sensibilitate a scăzut după 2020, dar Trimetoprim/Sulfametoxazol menține o rată ridicată de rezistență, cu o creștere statistică în continuare. Piperacilina/Tazobactamul, Imipenemul și Amikacina au rămas stabil sub o rezistență de 10%¹¹.

În acest context, implementarea programelor de antibiotic stewardship, în special adaptate pentru pediatrie, devine o necesitate stringentă pentru a optimiza utilizarea antibioticelor și a limita răspândirea rezistenței microbiene¹². Aceste programe necesită confirmarea diagnosticului prin culturi cu antibiograme înainte de începerea tratamentului, utilizarea rațională a antibioticelor cu spectru restrâns și preferința pentru terapii argumentate în cazurile necomplicate, toate susținute de monitorizarea continuă a profilului local de rezistență¹³.

Mai mult, educația părinților și personalului medical privind importanța igienei personale, prevenția disfuncțiilor urinare și tratarea constipației este un element cheie în reducerea recurențelor infecțiilor urinare la copii¹⁴.

Un alt aspect de actualitate îl reprezintă dezvoltarea și aplicarea tehnologiilor avansate, cum ar fi inteligența artificială, pentru diagnosticarea rapidă și precisă a agenților patogeni și a profilului lor de rezistență, facilitând astfel alegerea terapeutică optimă în cadrul serviciilor de urgență și ambulatoriu¹⁵. Abordarea integrată „One Health”¹⁶ devine fundamentală

¹¹ Peong Gang Park, Seon Hee Lim, Ji Yeon Song, Yo Han Ahn, Seong Heon Kim, Hee Gyung Kang, Trends in antibiotic resistance of urinary tract infections in young children, 2010–2023, in: *Pediatrics & Neonatology*, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2025.03.006>

¹² Ferdohleb, A.; Ciobanu, E.; Croitoru, C.; Bălan, G.; Paraschiv, A. Convergența provocărilor globale în țările cu venituri mici și medii. Monografie. Chișinău: Print-Caro, 2025, 232 p.; Rousey, M., Couloigner, V., Sartor, A., et al. Pediatric Antibiotic Stewardship Programs: A Systematic Review, in: *Antibiotics*, 12(6), 2023, 1040. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061040>; Țapu, L.; Ferdohleb, A.; Spinei, L.; Borrego, C. Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Antimicrobial Resistance in Low- and Middle-Income Countries: Narrative Synthesis, in: *One Health and Risk Management*, ediție specială, 2024, supl. 1, pp. 47–53.

¹³ American Academy of Pediatrics. *Urinary Tract Infections in Children*. *Pediatrics in Review*, 45(5), 2024, pp. 260–272. <https://doi.org/10.1542/pir.2023-000187>

¹⁴ Canadian Paediatric Society. Prophylactic antibiotics to prevent recurrent urinary tract infections in children, in: *Paediatrics & Child Health*, 19(5), 2014, pp. 273–275. <https://cps.ca/en/documents/position/prophylactic-antibiotics-recurrent-urinary-tract-infections>

¹⁵ Mohr, N. M., Singer, A. J., Pines, J. M., et al. Machine Learning to Predict UTI Pathogens in Emergency Settings, in: *JAMA Network Open*, 7(1), e245634, 2024, <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2024.5634>

¹⁶ Ciobanu, Elena și colab. „Tratarea fagilor și tehnologia zonelor umede ca strategie de intervenție pentru prevenirea diseminării rezistenței la antibiotice în apele de suprafață” - un proiect lansat în țările cu venituri medii-scăzute din Europa de Est, in: *One Health & Risk Management: Conferința Științifică Națională cu participare internațională „One Health” într-o lume în schimbare. Asociația de Biosecuritate și Biosecuritate din Republica Moldova*, 2022. Disponibil la: <https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/article/view/331>; Ciobanu, E., Croitoru, C., Balan, G., Bernic, V., Burduniuc, O., & Ferdohleb, A. Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters: A project launch in low-middle income countries of Eastern Europe, in: *Materialele Conferinței Științifice Naționale cu par-*

pentru monitorizarea și controlul rezistenței bacteriene, implicând colaborarea multidisciplinară între domeniul uman, cel veterinar și mediul înconjurător, cu scopul de a identifica rapid și corect tendințele emergente și de a adapta strategiile terapeutice și preventive.

Concluzii: Tendință globală este îngrijorătoare privind creșterea rezistenței *Escherichia coli*, agent dominant în infecțiile urinare la copii. Tratamentul empiric în infecțiile de tract urinar la copii conduc la complicații și recurențe. Anti microbienele – Ampicilina, Trimetoprimul, Cefuroxima și Nitrofurantoina, manifestă rezistență ridicată, în regiunile non-OECD. Oportun este utilizarea argumentată a antibioticelor după ghidurile internaționale și programele de stewardship, Combaterea rezistenței bacteriene necesită abordare complexă – măsuri educaționale, politici de sănătate publică pe termen lung cu monitorizarea continuă a sensibilității bacteriene la nivel local, regional, internațional, care vor contribui la reducerea morbidității și complicațiilor asociate infecțiilor urinare frecvente și grave în rândul copiilor.

**METODE MODERNE ȘI CLASICE DE IZOLARE A BACTERIOFAGILOR
DIN MEDII NATURALE: O REVIZUIRE A PROGRESSELOR
ȘI PROVOCĂRILOR ACTUALE**

*Modern and classical methods for isolating bacteriophages from natural
environments: a review of current advances and challenges*

CZU: 578.81.083

DOI: 10.5281/zenodo.20155763

Lucia GALBEN

<https://orcid.org/0009-0005-3154-7193>

doctorand, Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: luciagalben15@gmail.com

Oana-Simina IACONI

<https://orcid.org/0009-0003-3139-7004>

doctorand, Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: oanasimina.iaconi@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

dr. în științe medicale, conf. univ., Catedra de medicină socială și management

„Nicolae Testemițanu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Greta BĂLAN

<https://orcid.org/0000-0003-3704-3584>

dr. hab. în științe medicale, conf. univ., Disciplina de microbiologie și imunologie,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: greta.balan@usmf.md

Summary. Bacteriophages, viruses specific to bacteria, are ubiquitous in natural environments such as soil, water, and sediments, where they play an essential role in bacterial population dynamics and ecological cycles. The growing interest in their use in biocontrol, phage therapy, and biotechnology has led to the development and refinement of isolation methods. This article critically reviews the classical and modern methods used for isolating bacteriophages from various environmental sources, highlighting the advantages, limitations, and applications of each technique. Methods such as filtration and enrichment, centrifugation, ultrafiltration, the use of selective bacterial hosts, as well as novel molecular and metagenomic approaches are discussed. The article provides a solid foundation for researchers interested in the efficient isolation of phages, emphasizing emerging trends and future research directions.

Key words: bacteriophages, phage isolation, isolation methods, natural environments, phage therapy.

Introducere. Bacteriofagii, sau „fagii”, sunt virusuri care infectează și replică exclusiv în interiorul bacteriilor. Aceștia sunt entitățile biologice cele mai răspândite de pe Pământ, cu estimări ce le evaluează numărul la peste 10^{31} de particule, ceea ce depășește semnificativ densitatea bacteriilor din ecosisteme variate (sol, ape marine, ape dulci). Bacteriofagii

sunt considerați potențiali aliați în lupta împotriva rezistenței la antimicrobiene, datorită specificității și eficienței lor în lizarea bacteriilor patogene¹.

Mediile naturale, precum solul, apele uzate, ecosistemele marine și chiar aerul, reprezintă adevărate „mina de aur” pentru descoperirea fagilor. Solurile pot conține până la 10^9 particule de fagici pe gram, iar izolare din aer, deși mai rare, oferă perspective unice pentru diversitate neexplorată².

Izolarea fagilor din mediu este vitală pentru dezvoltarea terapiilor antimicrobiene, care pot fi aplicate în tratarea infecțiilor cu bacterii multirezistente. Succesul unor cazuri clinice notabile, exemplu în tratamentul infecțiilor cu *Mycobacterium abscessus* sau *Acinetobacter baumannii*, subliniază potențialul major al fagilor izolați din mediu³.

Având în vedere importanța izolării rapide și eficiente de fagii cu potențial util, numeroase abordări au fost dezvoltate, de la metode clasice precum filtrarea, centrifugarea și îmbogățirea cu gazdă bacteriană până la metode metagenomice, de purificare și caracterizare fizico-moleculară⁴.

Prin această lucrare ne propunem să oferim o sinteză reflectivă asupra importanței fundamentale a bacteriofagilor în dinamica microbiană, precum și asupra potențialului acestora de a reprezenta o alternativă viabilă la antibiotice, în contextul alarmant al creșterii rezistenței la antimicrobiene la nivel global. De asemenea, vom analiza critic relevanța izolării fagilor din medii naturale, subliniind potențialul remarcabil al diversității biologice din surse precum solul, apele uzate și mediile extreme. Sunt evidențiate aplicațiile emergente ale fagilor în terapie, ecologie microbiană și biotehnologie, consolidând astfel rolul lor strategic în cercetarea contemporană. Vom evalua obiectivele tehnice și metodologice implicate în procesul de izolare a fagilor din mediu, de la colectarea și prelucrarea probelor, până la etapele de caracterizare, purificare și implementare practică. Scopul este de a oferi o bază informativă solidă pentru cercetători, clinicieni și factori de decizie interesați de dezvoltarea și aplicarea tehnologiilor bazate pe bacteriofagi.

Material și metode

Acest articol reprezintă o revizuire narativă a literaturii de specialitate, având ca scop sintetizarea și analiza critică a metodelor utilizate pentru izolarea bacteriofagilor din diverse surse de mediu. Documentarea s-a realizat prin consultarea bazelor de date științifice majore, precum PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Frontiers și Google Scholar. Căutările bibliografice au vizat literatura publicată în perioada 2010–2025 și s-au bazat pe cuvinte-cheie relevante precum *bacteriophages*, *phage isolation*, *environmental samples*, *phage enrichment*, *double agar overlay method*, *metagenomics*, *soil virome*, *wastewater phages* și *phage purification methods*, utilizate atât individual, cât și în combinații.

În procesul de selecție, au fost incluse articole publicate în limba engleză și română, care descriau metode de izolare, caracterizare și aplicare a fagilor izolați din medii naturale

¹ Samir S. Basic Guidelines for Bacteriophage Isolation and Characterization, in: *Recent Pat Biotechnol.* 2023;17(4):312-331. doi:10.2174/1872208317666221017094715

² Oduor J., Kiljunen S., Kadlec K., et al. Bacteriophages isolated from environmental sources – A comprehensive review of isolation methods and host range determination, in: *Front Microbiol.* 2021;12:755265. doi:10.3389/fmicb.2021.755265

³ Poluri K., Sitthisak S., Khairnar K., Czajkowski R. Editorial: Bacteriophages Isolation From the Environment and Their Antimicrobial Therapeutic Potential, in: *Front. Microbiol.* 2021;12:649334. doi: 10.3389/fmicb.2021.649334

⁴ Nair A., Ghugare G., Khairnar K. An Appraisal of Bacteriophage Isolation Techniques from Environment, in: *Microb Ecol.* 2022;83(3):519-535. doi:10.1007/s00248-021-01782-z

precum solul, apa, sedimentele, apele uzate sau mediile extreme. Au fost analizate articole originale, review-uri sistematice și lucrări de sinteză, acordându-se prioritate celor publicate în jurnale indexate internațional și celor care oferă descrieri metodologice detaliate. Lucrările au fost evaluate în funcție de relevanța pentru tematica abordată, calitatea metodologică și gradul de inovație al tehnicilor propuse. Studiile care nu furnizau suficiente informații privind metodele de izolare sau care se axau exclusiv pe aplicații clinice fără a detalia procesele experimentale au fost excluse din analiză.

Datele extrase din literatura selectată au fost organizate și analizate în funcție de tipul metodei de izolare (clasice, moderne sau moleculare), tipul de mediu din care s-au izolat fagii, precum și scopul cercetării (terapeutic, biotehnologic sau ecologic). Această abordare a permis formularea unei perspective cuprinzătoare asupra metodelor actuale de izolare a bacteriofagilor și identificarea provocărilor și direcțiilor viitoare din domeniu.

Rezultate

Surse de mediu pentru izolarea bacteriofagilor

Bacteriofagii sunt extrem de răspândiți în diverse medii naturale, fiecare oferind condiții propice pentru găzduirea și multiplicarea acestora. Apele, atât cele marine, cât și cele dulci sau uzate, reprezintă surse prime de izolare a fagilor, unde diversitatea bacteriană și condițiile variate stimulează evoluția unor comunități fageice bogate. În mediile acvatice, inclusiv râuri, lacuri și apele tratate, fagii sunt prezenți în cantități impresionante, ceea ce le face zone ideale pentru izolarea de noi fagi utili în scopuri terapeutice și ecologice⁵.

Solul este un alt rezervor valoros pentru bacteriofagi, conținând aproximativ 10⁹ particule virale pe gram, datorită biodiversității bacteriene profunde din acest ecosistem. Totuși, comparativ cu apele reziduale sau cele dulci, concentrația fagilor activi poate fi mai redusă, dar diversitatea genomică și ecologică rămâne semnificativă³. De asemenea, au fost dezvoltate protocoale optimizate pentru izolarea fagilor din solul agricol, care evidențiază restanțul neexploatat al viromului solului⁶.

Sedimentele, în special cele marine, sunt locuri în care fagii sunt extrem de numeroși și joacă un rol esențial în ciclurile biogeochimice, reglementând viața bacteriană și contribuind la reciclarea carbonului, azotului și fosforului în ecosisteme. S-a estimat că 80 % din procariote sunt distruse de fagii sedimentari, eliberând elemente nutritive valoroase⁷.

Mediile extreme, cum ar fi cele termofile, acide sau cele cu condiții limitative, oferă un spațiu fascinant pentru izolarea fagilor adaptați la condiții neobișnuite. Studii recente au izolat fagi termofili și acidofili, inclusiv fagi din genul *Thermus* sau cei ce infectează *Acidithiobacillus caldus*, demonstrând potențialul acestor fagii de a rezista și acționa în medii extreme⁸.

⁵ Alharbi N., Ziadi M. Wastewater as a fertility source for novel bacteriophages against multi-drug resistant bacteria, in: *Saudi J Biol Sci.* 2021 Aug;28(8):4358-4364. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.025.

⁶ Göller P., Haro-Moreno J., Rodriguez-Valera F. *et al.* Uncovering a hidden diversity: optimized protocols for the extraction of dsDNA bacteriophages from soil, in: *Microbiome* 8, 17 (2020). doi: org/10.1186/s40168-020-0795-2

⁷ Danovaro R., Corinaldesi C., Dell'Anno A., *et al.* Viral infections boost prokaryotic biomass production and organic C cycling in hadal trench sediments, in: *Front Microbiol.* 2019;10:1952. doi:10.3389/fmicb.2019.01952

⁸ Gil J., Mesa V., Estrada-Ortiz N., *et al.* Viruses in Extreme Environments, Current Overview, and Biotechnological Potential, in: *Viruses.* 2021;13(1):81. doi: 10.3390/v13010081.

Metode clasice de izolare

Metodele clasice de izolare a bacteriofagilor rămân pilonii fundamentali în studiul acestor virusuri, oferind proceduri simple, eficiente și accesibile pentru detectarea și cuantificarea lor în mediile naturale. Una dintre procedeele de bază este metoda directă, prin care proba din mediu (de ex., apă de baltă, sol, nămol) este filtrată pentru a elimina particulele mari și a obține un filtrat bogat în fagi, care este apoi adăugat direct în cultura bacteriană gazdă și evaluat prin metoda plăcilor, pentru punerea în evidență a plajelor de liză⁹.

O abordare adesea complementar folosită este metoda prin îmbogățire, care are rolul de a amplifica concentrațiile inițiale mici de fagi prezenți în probe. În acest caz, proba este inoculată cu o cultură bacteriană gazdă adecvată și incubată pentru a permite fagilor să se reproducă intensiv. Ulterior, mediul este filtrat pentru a elimina bacteriile, iar filtratul este testat pentru prezența fagilor. Această metodă este binevenită pentru obținerea unor cantități suficiente de fagi cu potențial mai larg¹⁰.

În ceea ce privește detectarea și cuantificarea fagilor, testul de spot și metoda plăcii duble cu agar reprezintă standardul clasic. Metoda plăcii duble cu agar, propusă de Gratia, Hershey și Adams, implică amestecarea suspensiei de fag, a bacteriilor gazdă și a agarului topit, urmată de turnarea acestui amestec peste un strat solid de agar. În urma incubării, zonele clare de liză, plăcile sterile, indică infecțiile fageice, permițând estimarea concentrației în UFP/ml (unități formatoare de plăci) și oferind informații despre morfologia fagiului. Această tehnică este recunoscută pentru precizia în numărarea plăcilor sterile, claritatea lucrărilor experimentale și capacitatea de a diferenția fagii prin aspectul plăcilor (claritate, dimensiune, prezența halourilor)¹¹.

Metode moderne și avansate de izolare

Imaginea metodologiilor moderne pentru izolarea bacteriofagilor include o serie de tehnici sofisticate ce permit concentrarea, purificarea și detecția fagilor activi în medii complexe, îmbunătățind semnificativ sensibilitatea și eficiența față de metodele tradiționale.

Un prim pas deseori utilizat este ultrafiltrarea, inclusiv filtrarea cu curgere tangentială (TFF), care permite separarea fagilor de particulele mari și bacterii, reducând volumul probei și concentrând virionii activi. Ultrafiltrarea, realizată cu filtre cu prag molecular restrâns (de exemplu, 100 kDa), este eficientă, dar alegerea tipului de filtru influențează recuperarea în dependență de tipul acestora și de sursa probelor. Unele studii arată că anumite filtre pot compromite infectivitatea fagilor, precum Φ6, T4 sau c2¹².

Complementar, precipitarea cu polietilen-glicol (PEG) este adesea folosită pentru a concentra fagii înainte de purificare. Proba este tratată cu PEG 6000–8000, refrigerată, apoi centrifugată pentru a obține un pelet care este resuspendat, urmat de dializă pentru eliminarea impurităților¹³.

⁹ Direct isolation protocol for bacteriophages from environmental samples. Life and Biology. Published September 20, 2017. Accessed September 5, 2025. Available at: <https://lifeandbiology.com/2017/09/20/phage-discovery-guide-direct-isolation-protocol/>

¹⁰ Jaglan A., et al. Tracking the phage trends: A comprehensive review of applications in therapy and food production, in: *Front Microbiol.* 2022;13:993990.

¹¹ Glonti T., Pirnay J. *In Vitro* Techniques and Measurements of Phage Characteristics That Are Important for Phage Therapy Success, in: *Viruses.* 2022;14(7):1490. doi: 10.3390/v14071490.

¹² Larsen F., Offersen S., Li V., et al. Choice of Ultrafilter Affects Recovery Rate of Bacteriophages, in: *Viruses.* 2023;15(10):2051. doi:10.3390/v15102051

¹³ Castro-Mejia J., Muhammed M., Kot W., et al. Optimizing protocols for extraction of bacteriophages prior to metagenomic analyses of phage communities in the human gut, in: *Microbiome.*

Pentru purificarea detaliată a particulelor virale, centrifugarea cu gradient de densitate, în special folosind clorură de cesiu (CsCl), oferă separare pe baza densității virionilor. Astfel, fagii se precipită în straturi distincte de densitate între 1,35 și 1,50 g/ml, în funcție și de echilibrul rotocentrifugării. Această metodă este utilizată frecvent în studiile metagenomice și la izolarea fagilor din sol sau medii complexe. Totuși, este important de menționat că procesul de purificare poate cauza pierderi de activitate și diversitate fagică, fiind recomandabile variante optimizate care să minimizeze impactul negativ asupra comunităților virale mixte¹⁴.

Din perspectiva detecției moleculare, tehnici precum PCR specific fagilor, qPCR și metagenomica virală sunt tot mai frecvent aplicate. Prin metagenomică se pot accesa secvențele fagilor direct din probele de mediu, oferind perspective calitative și cantitative asupra diversității viromului. Provocările includ contaminarea cu ADN bacterian, lipsa markerilor universali și necesitatea adaptării metodologice în funcție de tipul probei analizate¹⁵.

În final, microfluidica și tehnologiile de izolare la scară mică, precum microfluidica convențională, droplet microfluidica și platforme integrate de tip *lab-on-a-chip*, permit izolarea, screening-ul și analiza rapidă a fagilor din probe de mediu într-un format miniaturizat și automatizat. Un studiu recent a prezentat o platformă microfluidică de înaltă eficiență pentru izolarea fagilor și analiza interacțiunii lor cu celula gazdă, integrând fluorescența și imaginea în timp real, oferind astfel un cadru de lucru mult mai rapid și scalabil decât metodele tradiționale¹⁶.

Rolul gazdei bacteriene în izolarea fagilor

Gazda bacteriană joacă un rol central în procesul de izolare a bacteriofagilor, influențând direct eficiența izoării, specificitatea rezultatelor și tipul de fag izolat. Selectarea cu precauție a gazdei este esențială deoarece majoritatea fagilor prezintă selectivitate înaltă, infectând doar anumite tulpini de bacterii sau specii înrudite. Astfel, utilizarea unei gazde prea restrânse poate limita diversitatea fagilor detectați, în timp ce o gazdă nepotrivită poate duce la absența totală a plăcilor de liză, chiar dacă fagii sunt prezenți în probă.

Această selectivitate este determinată de interacțiunea dintre receptorii specifici ai bacteriei și structurile de atașare ale fagiului (ex.: fibrele caudale). De aceea, folosirea unui „cocktail” de gazde bacteriene sau a unor tulpini cu profil fenotipic variat poate crește semnificativ șansele de a izola fagii existenți într-o probă de mediu, mai ales în cazul investigațiilor ecologice sau metagenomice¹⁵.

Un alt aspect important este tipul de fag detectat, litic (virulent) versus temperat (lizogen). Metodele clasice de izolare favorizează în mod natural fagii litici, care determină imediat liza bacteriilor, vizibilă prin formarea plăcilor clare. În schimb, fagii temperați pot integra genomul în cel al gazdei sub formă de profag și rămân inactivi până la o inducere specifică (ex.: raze ultraviolete, mitomicină C). Astfel, izolarea fagilor temperați necesită metode suplimentare de inducție a ciclului litic, urmate de testare pe gazda inițială sau pe gazde alternative¹⁷.

2015;3:64. doi: 10.1186/s40168-015-0131-4.

¹⁴ Carroll-Portillo A., Coffman C., Varga M., et al. Standard Bacteriophage Purification Procedures Cause Loss in Numbers and Activity, in: *Viruses*. 2021;13(2):328. doi: 10.3390/v13020328.

¹⁵ Hayes S., Mahony J., Nauta A., van Sinderen D. Metagenomic Approaches to Assess Bacteriophages in Various Environmental Niches, in: *Viruses*. 2017;9(6):127. doi: 10.3390/v9060127.

¹⁶ Sidi Mabrouk A., Ongenaes V., Claessen D., et al. A Flexible and Efficient Microfluidics Platform for the Characterization and Isolation of Novel Bacteriophages, in: *Appl Environ Microbiol*. 2023;89(1):e0159622. doi: 10.1128/aem.01596-22.

¹⁷ Casjens S., Hendrix R. Bacteriophage lambda: Early pioneer and still relevant, in: *Virology*.

De asemenea, bacteriile gazde selectate influențează și caracterizarea ulterioară a fagiilor, inclusiv analiza spectrului de gazde, potențialul terapeutic și stabilitatea replicativă. Din aceste considerente, selectarea gazdei bacteriene trebuie să fie una strategică, adaptată obiectivelor experimentului, fie că este vorba de bioprospectare, dezvoltare de fagoterapie sau explorare a ecologiei microbiene.

Rolul gazdei bacteriene în izolarea fagilor

Rolul gazdei bacteriene în izolarea fagilor este esențial, deoarece bacteriofagii sunt paraziți obligați ai bacteriilor, iar capacitatea lor de a fi obținuți și caracterizați depinde în mod direct de tipul și particularitățile gazdei utilizate. Alegerea unei gazde adecvate influențează atât eficiența izolării, cât și diversitatea fagilor obținuți. De exemplu, utilizarea unei singure tulpini permite izolarea doar a fagilor specifici acesteia, în timp ce folosirea mai multor tulpini bacteriene ca gazde oferă șansa de a descoperi un spectru mai larg de fagi. În același timp, relevanța practică este determinată de tipul de gazdă ales: izolarea fagilor pe tulpini clinice rezistente, precum *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* sau *Staphylococcus aureus*, este fundamentală pentru dezvoltarea unor preparate cu valoare terapeutică¹⁸.

Un aspect central al relației fag-gazdă este selectivitatea. Majoritatea fagilor prezintă o specificitate ridicată, recunoscând receptori foarte particulari de pe suprafața bacteriei, cum ar fi proteinele, lipopolizaharidele sau acizii teichoici. Această specificitate are o dublă semnificație: pe de o parte reprezintă un avantaj, deoarece permite acțiunea țintită asupra unei tulpini patogene fără a afecta microbiota benefică; pe de altă parte poate fi un dezavantaj, întrucât necesită crearea unor combinații de fagi (cocktailuri) pentru a acoperi mai multe tulpini sau serotipuri bacteriene. În procesul de izolare, selectivitatea gazdei determină implicit ce tipuri de fagi pot fi identificați, motiv pentru care utilizarea mai multor tulpini bacteriene ca gazde este o strategie utilă pentru a obține diversitate fagică¹⁹.

Un alt element important îl reprezintă diferența dintre izolarea fagilor litici și a celor temperați. Fagii litici infectează bacteriile și le distrug prin liza celulei, fiind preferați în scopuri terapeutice și biotehnologice. Aceștia pot fi recunoscuți în laborator prin formarea plăcilor clare pe stratul bacterian. În schimb, fagii temperați, sau lizogenici, pot integra genomul lor în cel al gazdei, rămânând latenți sub formă de profagi. Ei nu duc la distrugerea imediată a bacteriei, ci, din contră, o pot face mai rezistentă prin transferul unor gene de virulență sau rezistență. Plăcile produse de fagii temperați sunt de regulă opace sau difuze, ceea ce reflectă caracterul incomplet al lizei. Deși sunt mai puțin utilizați în terapie, acești fagi joacă un rol important în studiile de biologie moleculară și genetică bacteriană. Alegerea gazdei bacteriene influențează de asemenea proporția de fagi litici și temperați care pot fi izolați, anumite condiții experimentale și tipuri de tulpini favorizând inducerea sau menținerea fagilor temperați²⁰.

Avantaje și limitări ale metodelor existente

Studiul bacteriofagilor și aplicarea lor practică s-au dezvoltat considerabil în ultimele decenii, însă metodele existente de izolare și utilizare prezintă atât avantaje, cât și limitări. Avantajul major al izolării fagilor din mediul natural, cum ar fi apele uzate, solul sau apele 2015;479-480:310-330. doi:10.1016/j.virol.2015.03.031

¹⁸ Clokie M., Millard A., Letarov A., Heaphy S. Phages in nature, in: *Bacteriophage*. 2011;1(1):31-45. doi:10.4161/bact.1.1.14942

¹⁹ Abedon S. Phage therapy: Various perspectives on how to improve the art, in: *Methods in Molecular Biology*, 2017; 1693, 113–127.

²⁰ Howard-Varona, C., Hargreaves, K., Abedon S., Sullivan M. Lysogeny in nature: Mechanisms, impact and ecology of temperate phages, in: *The ISME Journal*. 2017;11(7), 1511–1520.

de suprafață, este faptul că aceste surse oferă o diversitate impresionantă de particule de fagi adaptate la o gamă largă de bacterii. În același timp, metodele clasice de izolare și caracterizare sunt relativ simple și accesibile, însă limitarea lor constă în faptul că permit obținerea doar a fagilor activi împotriva tulpinilor bacteriene selectate ca gazde. De asemenea, procesul de diferențiere între fagii litici și temperați necesită timp și tehnici suplimentare, iar obținerea unor preparate pure, standardizate și stabile reprezintă o provocare¹⁸.

Aplicații ale fagilor izolați din mediu

Aplicațiile fagilor izolați din mediu sunt variate și cuprind domenii de mare interes. În primul rând, terapia fagică reprezintă o alternativă promițătoare la tratamentul antibacterian clasic, în special în contextul creșterii alarmante a rezistenței la antimicrobiene. Fagii litici pot acționa selectiv asupra tulpinilor patogene multirezistente, fără a afecta microbiota comensală, iar succesul unor studii clinice și al aplicațiilor practice a demonstrat potențialul lor real în practica medicală. Totuși, lipsa unor reglementări unitare și variabilitatea răspunsului în funcție de pacient și tulpina bacteriană implică necesitatea unei standardizări riguroase.

Un alt domeniu important este biocontrolul în agricultură și industria alimentară. Fagii pot fi utilizați pentru reducerea contaminării bacteriene a culturilor, produselor alimentare și echipamentelor de procesare. Ei oferă o soluție sigură și ecologică, evitând utilizarea excesivă a antibioticelor sau a substanțelor chimice. Totuși, limitarea o reprezintă persistența lor redusă în medii externe, sensibilitatea la factorii fizico-chimici și necesitatea aplicării repetate pentru a menține eficiența²¹.

În domeniul bioremedierii, fagii pot contribui la controlul comunităților bacteriene din ecosisteme poluate și la reducerea impactului agenților patogeni din mediu. De exemplu, ei pot fi utilizați pentru limitarea bacteriilor din apele uzate, prevenind astfel răspândirea rezistenței la antimicrobiene sau a bolilor hidrice. Totuși, aplicarea lor la scară largă ridică probleme ecologice și etice privind impactul pe termen lung asupra microbiomului natural²².

Perspectivile viitoare pentru utilizarea bacteriofagilor se concentrează pe dezvoltarea unor terapii personalizate, adaptate profilului bacterian al pacientului, dar și pe crearea unor produse comerciale stabile pentru agricultură și industria alimentară. Ingineria genetică și tehnologiile de tip CRISPR pot oferi posibilitatea optimizării fagilor, prin creșterea stabilității, extinderea spectrului de acțiune și reducerea riscurilor de transfer de gene nedorite.

Concluzii

Izolarea bacteriofagilor din medii naturale reprezintă un domeniu cu impact major pentru microbiologie, medicină și biotehnologie. Metodele clasice, precum filtrarea, îmbogățirea și metoda plăcilor duble cu agar, rămân fundamentale datorită simplității și eficienței lor, dar sunt completate astăzi de abordări moderne, ultrafiltrare, microfluidică și metagenomică, care permit explorarea diversității fageice cu o sensibilitate mult mai mare. Rolul gazdei bacteriene este determinant atât pentru diversitatea fagilor izolați, cât și pentru identificarea tipului lor (litici sau temperați), ceea ce subliniază importanța selectării strategice a tulpinilor bacteriene. În ciuda avantajelor evidente, provocările actuale includ

²¹ Endersen L., O'Mahony J., Hill C., et al. Phage therapy in the food industry, in: *Annu Rev Food Sci Technol.* 2014;5:327-349. doi:10.1146/annurev-food-030713-092415

²² Almeida G., Laanto E., Ashrafi R., Sundberg L. Bacteriophage adherence to mucus mediates preventive protection against pathogenic bacteria, in: *mBio.* 2019;10(6):e01984-19. doi:10.1128/mBio.01984-19; Ghosh D., Roy K., Williamson K., et al. Acyl-homoserine lactones can induce virus production in lysogenic bacteria: an alternative paradigm for prophage induction, in: *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(22):7142-7152. doi:10.1128/AEM.00950-09

standardizarea procedurilor, evitarea pierderilor de activitate fagică în timpul purificării, precum și consolidarea unui cadru legislativ pentru aplicarea sigură și eficientă a fagilor. Aplicațiile practice, de la terapie fagică la biocontrol în agricultură și industrie alimentară, dar și la bioremediere, confirmă potențialul lor vast, iar perspectivele viitoare vizează terapii personalizate și utilizarea ingineriei genetice pentru optimizarea fagilor. Astfel, bacteriofagii se conturează ca o resursă biologică strategică, cu șanse reale de a deveni instrumente esențiale în combaterea rezistenței la antimicrobiene și în dezvoltarea de soluții biotehnologice sustenabile.

This article was prepared within the framework of the project “Phage treatment and wetland technology as an intervention strategy to prevent the dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)” (code 22.80013.8007.1M).

PROCESELE DE GLICARE ÎN CANCER ȘI STRATEGII DIETETICE DE CONTRACARARE

The glycation processes in cancer and dietary strategies for counteraction

CZU: 616-006-084+613.2

DOI: 10.5281/zenodo.20156269

Veronica SARDARI

<https://orcid.org/0000-0002-1047-9145>

dr. în științe medicale, asist. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova
E-mail: veronica.sardari@usmf.md

Evgheni GRUȘAC

<https://orcid.org/0009-0005-0719-3882>

student, Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
E-mail: grusak16@gmail.com

Svetlana PROTOPOP

<https://orcid.org/0000-0003-1660-3343>

dr. în științe medicale, conf. univ., Catedra de biochimie și biochimie clinică,
USMF „Nicolae Testemițanu”
E-mail: svetlana.protopop@usmf.md

Olga TAGADIUC

<https://orcid.org/0000-0002-5503-8052>

dr. hab. în științe medicale, prof. univ., șef catedră, Catedra de biochimie și biochimie
clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
E-mail: olga.tagadiuc@usmf.md

Summary. Cancer is a high-morbidity disease that includes glycation processes as part of its pathogenesis. The aim of this paper is to elucidate the biochemical mechanisms through which the formation of advanced glycation end-products (AGEs) influence cancer development, with the goal of identifying dietary approaches to reduce glycation processes for cancer prevention or as an adjuvant treatment. A literature review was conducted covering the period 2015–2025, using 24 articles sourced from ScienceDirect, PubMed Central, MedScape, and Google Scholar. By analyzing the literature on the synthesis, degradation, and negative effects of AGEs on the microbiota and the Warburg effect, it can be concluded that mediterranean diet supplemented with probiotics, vitamins, and phytotherapeutic preparations represents a promising interventions, due to hypoglycemic, antioxidant, metal-chelating effects, their ability to stimulate the glyoxalase system and the normalization of the gut microbiota.

Key words: glycation, cancer, diet, phytotherapy, polyphenols, probiotics.

Cancerul rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global. În ultimele decenii se constată o creștere a indicilor morbidității și mortalității prin cancer în mai multe țări, inclusiv și în Republica Moldova. Actualmente cancerul reprezintă a doua cauză de mortalitate în Republica Moldova, după bolile cardiovasculare. Conform studiului efectuat de Bray F. și coaut., aproximativ unul din cinci bărbați sau femei va dez-

volta cancer de-a lungul vieții, iar unul din nouă bărbați și una din 12 femei va deceda din cauza acestei boli¹.

Alimentația omului contemporan, numită dieta occidentală, este bogată în carbohidrați, alimente ultraprocesate și este săracă în fibre și vitamine, reprezentând un factor de risc pentru cancer. Mai multe studii au estimat prezența în țesuturile neoplastice a produșilor finali de glicare avansată (AGEs), printre care sunt: pyrralina, imidazolona A și B, argpi-rimidina, fructozil-lizina, dimerul metilglioxal-lizină, Nε-(carboxietil)-lizina (CEL), Nε-(carboximetil)-lizina (CML), N2-(1-carboxietil)-2'-dezoxiguanozina (CEdG), fapt ce confirmă rolul semnificativ al proceselor de glicare în cancer². În acest context putem sugera că procesele de glicare joacă un rol important în patogenia cancerului.

Cancerul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, regional și național, compromițând puternic sănătatea indivizilor și reprezentând o povară în economia oricărui stat, indiferent de nivelul de dezvoltare economică a țării. Deși tratamentele actuale, precum chimioterapia, radioterapia, imunoterapia și tratamentul chirurgical au demonstrat eficiență în anumite cazuri, acestea sunt adesea însoțite de efecte adverse severe și nu întotdeauna sunt capabile să prevină recurența bolii. Această realitate subliniază necesitatea implementării unor strategii avansate complementare.

Scopul lucrării constă în elucidarea mecanismelor biochimice prin care produșii finali de glicare avansată (AGEs) influențează dezvoltarea cancerului și identificarea strategiilor dietetice de reducere a gradului de glicare pentru prevenirea și/sau tratamentul adjuvant al cancerului. A fost realizată o analiză a literaturii din perioada 2015–2025, utilizând 24 de articole din bazele de date ScienceDirect, PubMed Central, Biomed Central, MedScape și Google Scholar. Criteriile care au stat la baza includerii surselor bibliografice au fost: relevanța informațiilor prezentate, actualitatea publicațiilor, pertinența față de tema analizată și perioada de apariție a acestora. La tema dată am analizat surse scrise în limba română, engleză și rusă. Criterii de excludere a surselor bibliografice: studii clinice cu rezultate neconcludente, publicații cu acces închis.

Glicarea reprezintă reacții aleatorii, neenzimatică, între grupările carbonil ale glucidelor reducătoare și grupările aminice libere ale acizilor nucleici, proteinelor sau lipidelor, urmată de rearanjări chimice suplimentare care duc la formarea unor produși finali stabili și ireversibili. Glicarea este complet diferită de glicozilare, care are loc prin reacții enzimatică catalizate de glicoziltransferaze³. Formarea de produși finali ai glicării avansate (AGEs – advanced glycation end-products) are loc în prezența abundentă de carbohidrați ca glucoza, fructoza, riboza (ADP-riboza din ADN) și de intermediari ai glicolizei/derivați carbonil, ca gliceraldehidă, glioxal, metil-glioxal (MG), 3-dezoxiglucazonă (3-dG), glucozo-6-fosfat, care reprezintă puternici agenți de glicare. AGEs pot fi formați pe diferite căi: reacția Maillard, calea polioliilor, peroxidarea lipidelor, autooxidarea glucozei, stresul oxidativ exacerb și calea glicolizei⁴. Majoritatea acestor căi necesită un micromediu celular hiperglicemic, un pH neutru sau acid, temperaturi ridicate și sunt catalizate de metale,

¹ Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J., Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008, in: *International journal of cancer*, 2013, vol.132, nr. 5, pp. 1133-45.

² Palanissami G., Paul S.F.D., RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer-a Review, in: *Hormones & cancer*, 2018, vol. 9, nr. 5, pp. 295-325.

³ Nakamura A., Kawaharada R., Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in a Hyperglycaemic Environment, in: *Fundamentals of Glycosylation; IntechOpen*: London, UK, 2022, ch. 2, pp. 1-100.

precum Cu^{2+} , $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ și Zn^{2+4} . pH-ul mediului de reacție influențează semnificativ formarea produșilor finali de glicare avansată. În condiții acide, starea protonată a aminoacizilor crește reactivitatea lor față de compuși carbonilici, ceea ce duce la o intensificare a formării de AGEs. În schimb, la valori alcaline ale pH-ului, generarea de AGEs este adesea redusă, parțial din cauza formării intermediarilor enolat, care sunt mai puțin susceptibili să participe la reacția Maillard pentru a produce AGEs⁵. Din aceste considerente, formarea și acumularea produșilor de glicare avansată poate fi prevenită prin modificarea pH-lui, inclusiv și prin intervenții dietetice. Recomandările dietetice orientate spre ajustarea mediului includ substituirea alimentelor bogate în AGEs cu alimente crude sau preparate cu suficientă apă (fierbere, aburi) la un pH neutru și cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali (vitaminele C și E, polifenoli) și fibre, cum ar fi legumele, fructele, nucile, cerealele integrale. Mai mult, suplimentarea cu polifenoli cu efect de chelatare a metalelor, ca quercetina și rutina, ar putea să inhibe formarea de AGEs⁵. Unele preparate fitoterapeutice pot inhiba formarea de AGEs datorită chelatării radicalilor liberi și a inhibării directe a enzimelor, care participă în căile de sinteză a AGEs (de exemplu, aldoreductaza și sorbitoldehidrogenaza, cele două enzime majore din calea polioliilor, pot fi inhibitate de acidul ursolic)⁶.

În mod fiziologic, organismul dispune de mecanisme de detoxifiere și eliminare a AGEs, care includ atât enzime intracelulare, cât și receptori specifici implicați în recunoașterea, captarea și degradarea acestora. De menționat că aceste mecanisme sunt esențiale pentru prevenirea acumulării excesive de AGEs. Inițial, AGEs endogeni sunt filtrați de glomeruli în urina primară. Recunoașterea, internalizarea și endocitoza se efectuează de receptori „scavenger”, ca stabilina-1 și stabilina-2, AGE-R1 (Advanced glycation end products receptor1), CD36 (cluster of differentiation 36), LOX-1 (Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LDL) receptor-1)⁷. Mai apoi, după ce AGEs solubili sunt endocitați în celulele epiteliului tubular proximal renal, aceștia sunt transportați în lizozomi, unde enzimele hidrolitice îi degradează în compuși solubili cu masă moleculară mică, facilitând eliminarea lor ulterioară prin urină. AGEs formați intracelular sunt eliminați prin căi proteolitice, ca sistemul ubiquitin-proteazom (UPS) și sistemul glioxalazei⁸.

Activitatea sistemului glioxalazei este direct proporțională cu concentrația de glutatión redus (GSH), diminuând atunci când GSH este epuizat, de exemplu, în condiții de stres

⁴ El Hosry L., Elias V., Chamoun V., Halawi M., Cayot P., Nehme A., Bou-Maroun E., Maillard Reaction: Mechanism, Influencing Parameters, Advantages, Disadvantages, and Food Industrial Applications: A Review, in: *Foods*, 2025, vol. 14, nr. 11, art. 1881.

⁵ Maisto M., Tenore G.C., Polyphenols as a Useful Tool to Ameliorate Advanced Glycation End-product Formation: A Focus on Molecular Mechanisms of Action, in: *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 2024, vol. 29, nr.12, art. 424.

⁶ Velichkova S., Foubert K., Pieters L., Natural Products as a Source of Inspiration for Novel Inhibitors of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Formation, in: *Planta medica*, 2021, vol. 87, nr. 10-11, pp. 780–801.

⁷ Twarda-Clapa A., Olczak A., Białkowska A.M., Koziolkiewicz M., Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs, in: *Cells*, 2022, vol. 11, nr. 8, art. 1312.

⁸ Takahashi A., Takabatake Y., Kimura T., Maejima I., Namba T., Yamamoto T., Matsuda J., Minami S., Kaimori J.Y., Matsui I., Matsusaka T., Niimura F., Yoshimori T., Isaka Y., Autophagy Inhibits the Accumulation of Advanced Glycation End Products by Promoting Lysosomal Biogenesis and Function in the Kidney Proximal Tubules, in: *Diabetes*, 2017, vol. 66, nr. 5, pp. 1359–1372.

oxidativ, când GSH este convertit în glutatation oxidat (GSSG)⁹. De aceea, suplimentarea cu glutatation și N-acetilcisteină, care acționează ca pro-precursor al L-cisteinei, facilitând sinteza glutatationului redus (GSH) ar putea să îmbunătățească activitatea sistemului glioxalazei¹⁰. Glioxalaza 1 (Glo1) este o proteină supresoare tumorală și, totodată, un mediator al rezistenței multiple la medicamente (MDR) în chimioterapia cancerului. De menționat că au fost identificate 14 gene supresoare tumorale, dar, actualmente, GLO1 este singura genă pentru care există o strategie accesibilă de prevenire a cancerului, și anume, utilizarea inductorilor dietetici din alimente funcționale¹¹. Asemenea dietă trebuie să includă izotiocianați (de ex. sulforafan), care se conțin în broccoli, varză, conopidă; polifenoli (de ex. resveratrol, quercetină, fisetină), care sunt prezenți în strugurii roșii, vin roșu, fructe de pădure (căpșuni, afine, coacăze), mere, ceapă, spanac, ceai verde, hrișcă, roșii, caise, kiwi și arahide; și vitamine (piridoxamină, vitamina D), care se găsesc în ficat, pește gras, ouă, carne de pui, nuci, legume verzi, ciuperci. S-a raportat că polifenolii hesperidina, resveratrolul, galatul de epigallocatechină și rutina stimulează sistemul glioxalazei, prin activarea transcripției genei GLO1 pe calea Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2).

La mamifere, în prezența oxigenului, celulele normale convertesc glucoza în piruvat prin glicoliză, iar ulterior, în mitocondrii, piruvatul este complet degradat până la bioxid de carbon. În condiții anaerobe, în celulele normale, piruvatul produs prin glicoliză este redus la lactat. Celulele canceroase convertesc preferențial glucoza în acid lactic pe calea glicolitică chiar și în prezența oxigenului, o modificare a metabolismului energetic cunoscută sub numele de glicoliză aerobă sau efectul Warburg. Acest fenotip glicolitic nu este doar rezultatul adaptării metabolice la necesitățile proliferative și la condițiile de micromediu, dar este, de asemenea, indus de modificările genetice ale celulelor canceroase¹². Producții finali ai glicării avansate, formați în mediu hiperglicemic, interacționează cu receptorii săi RAGE (receptor for advanced glycation end-products) cu activarea căilor de semnalizare specifică, precum PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B), conducând spre un cerc vicios de formare și acumulare progresivă de produși finali ai glicării avansate, datorită susținerii efectului Warburg¹³. Când este activă, calea PI3K/AKT este capabilă să regleze expresia transportorilor de glucoză din membrana plasmatică și să fosforileze enzime glicolitice cheie. La nivel transcripțional, HIF-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha) activează eficient toate genele implicate în cascada glicolitică, de la transportorii de glucoză la piruvatkinază și lactatdehidrogenază A (catalizează transformarea piruvatului în lactat). Dietele ketogenice, bogate în lipide și sărace în carbohidrați, reduc cantitatea sistemică de

⁹ Aragonès G., Rowan S., Francisco S.G., Whitcomb E.A., Yang W., Perini-Villanueva G., Schalkwijk C.G., Taylor A., Bejarano E., The Glyoxalase System in Age-Related Diseases: Nutritional Intervention as Anti-Ageing Strategy, in: *Cells*, 2021, vol. 10, nr. 8, art. 1852.

¹⁰ Raghu G., Berk M., Campochiaro P.A., Jaeschke H., Marenzi G., Richeldi L., Wen F.Q., Nicoletti F., Calverley P.M.A., The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress, in: *Current neuropharmacology*, 2021, vol. 19, nr. 8, pp. 1202–1224.

¹¹ Rabbani N., Xue M., Thornalley P.J., Dicarbonyls and glyoxalase in disease mechanisms and clinical therapeutics, in: *Glycoconjugate journal*, 2016, vol. 33, nr. 4, pp. 513–525.

¹² Castelluci P., Deandereis D., Krizsan A., Mirzaei S., Prio J., Sattler B., Ghid european de medicină nucleară, Cluj-Napoca, 2021, pp. 1-651.

¹³ Zhou M., Zhang Y., Shi L., Li L., Zhang D., Gong Z., Wu Q., Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions - A review, in: *Pharmacological research*, 2024, vol. 206, art. 107282.

glucoză pe care celulele canceroase o pot utiliza. Rezultatele mai multor studii preclinice sugerează că aceste diete încetinesc creșterea tumorală, inhibând efectul Warburg¹⁴.

Datele actuale susțin ideea că microbiota intestinală umană poate acționa și ca sursă de produși de glicare avansată (AGEs). De exemplu, s-a demonstrat că *Escherichia coli*, *Proteus spp.* și *Pediococcus acidilactici*, în timpul creșterii, eliberează metilglioxal (MGO), în special prin catabolismul glucozei¹⁵. Cu toate acestea, acumularea excesivă de MGO are efecte toxice asupra bacteriilor, generând AGEs și provocând alterări structurale (de exemplu, în fimbrii și flageli), cu inhibarea creșterii speciilor Gram-pozitive (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) și Gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*)¹⁶. Studii pe șoareci și oameni au estimat că dietele cu conținut înalt de AGEs alimentari pot schimba diversitatea și abundența relativă a bacteriilor intestinale, provocând disbioză. De exemplu, s-a observat o creștere a populațiilor de *Bacteroidetes*, *Helicobacter*, *Alistipes*, *Bifidobacterium*, *Clostridiales*, *Faecalibaculum* și scăderea *Firmicutes*, *Roseburia*, *Oscillibacter*, *Ruminococcaceae* și *Alloprevotella*¹⁷. În primul rând, disbioza generată de AGEs reduce producerea de acizi grași cu lanț scurt (SCFAs – short-chain fatty acids), în special a butirului, care are efecte antiinflamatorii, antitumorale și prokinetice. În al doilea rând, bacteriile patogene induc formarea substanțelor cancerigene, cum ar fi toxinele și metaboliții carbohidraților, proteinelor, colesterolului și ai acizilor biliari¹⁸. În al treilea rând, bacteriile patogene scad sinteza, metabolizarea și asimilarea vitaminei K2 (menachinona) și a vitaminelor grupei B¹⁹. De menționat că administrarea polifenolilor și a vitaminelor a avut un efect protector asupra microbiotei intestinale cu reducerea sintezei lipopolizaharidelor (LPS) și majorarea producerii SCFAs. În literatura revizuită au fost menționate următoarele plante medicinale ce conțin polifenoli cu efect hipoglicemiant: *Astragalus membranaceus* L., *Curcuma longa* L., *Glycyrrhiza glabra* L., *Trigonella foenum-graeceum* L., *Camellia sinensis* și *Bixa orellana*.

¹⁴ Kozal K., Jóźwiak P., Krześlak A., Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy, in: *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 2021, vol. 28, art. 10732748211041243.

¹⁵ Chakraborty S., Karmakar K., Chakravorty D., Cells producing their own nemesis: understanding methylglyoxal metabolism, in: *IUBMB life*, 2014, vol. 66, nr. 10, pp. 667–678.

¹⁶ Aschner M., Skalny A.V., Gritsenko V.A., et al., Role of gut microbiota in the modulation of the health effects of advanced glycation end-products (Review), in: *Int J Mol Med*, 2023, vol. 51, nr. 5, art. 44.

¹⁷ Wang J., Cai W., Yu J., Liu H., He S., Zhu L., et al., Dietary Advanced Glycation End Products Shift the Gut Microbiota Composition and Induce Insulin Resistance in Mice, in: *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2022, vol. 15, pp. 427–37; Taguchi K., Fukami K., Elias B.C., Brooks C.R., Dysbiosis-Related Advanced Glycation Endproducts and Trimethylamine N-Oxide in Chronic Kidney Disease, in: *Toxins*, 2021, vol. 13, nr. 5, art. 361; Qu W., Yuan X., Zhao J., et al., Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats, in: *Mol Nutr Food Res* 2017, vol. 61, nr. 10, art. 1700118; Chen Y., Guo T.L., Dietary advanced glycation end-products elicit toxicological effects by disrupting gut microbiome and immune homeostasis, in: *J Immunotoxicol*, 2021, vol. 18, nr. 1, pp. 93–104.

¹⁸ Anwer E.K.E., Ajagbe M., Sherif M., Musaibah A.S., Mahmoud S., ElBanbi A., Abdelnaser A., Gut Microbiota Secondary Metabolites: Key Roles in GI Tract Cancers and Infectious Diseases, in: *Biomedicines*, 2025, vol. 13, nr. 1, art. 100.

¹⁹ Zhai Z., Dong W., Sun Y., et al., Vitamin-Microbiota Crosstalk in Intestinal Inflammation and Carcinogenesis, in: *Nutrients*, 2022, vol. 14, nr. 16, art. 3383.

Lipopolizaharidele (LPS) sunt componente ale peretelui celular al bacteriilor Gram-negative și reprezintă puternici agenți proinflamatori ce influențează răspunsul imun sistemic prin activarea RAGE și sunt implicate în transformarea malignă și progresia tumorală. Acizii grași cu lanț scurt joacă un rol esențial în menținerea homeostaziei intestinale prin asigurarea proliferării celulelor epiteliale, stimularea secreției de IgA, reducerea citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, și IL-8), asigurarea dezvoltării limfocitelor B și favorizarea diferențierii și expansiunii limfocitelor T reglatoare (Treg)²⁰. Pe lângă capacitatea de a produce AGEs, microbiota intestinală participă și la degradarea acestor compuși. Bacteriile probiotice sunt microorganisme vii care, atunci când sunt administrate în cantități adecvate, oferă un beneficiu pentru sănătatea gazdei. De exemplu, *Lactobacili*, un supliment probiotic disponibil comercial, este capabil să producă glioxalaza, enzima care degradează produșii de glicare avansată proveniți din alimentație. În acest context, unele studii preclinice au dovedit eficiența unor probiotice, cum ar fi *Bacillus polyfermenticus*, *Lactobacillus casei*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus paraplantarum* BGCG11, *Protexin*, *Lactococcus lactis* KF140, în prevenirea cancerului²¹.

În concluzie, influența asupra proceselor de glicare prin intervenții dietetice, suplimentarea cu probiotice, vitamine și preparate fitoterapeutice sunt metode promițătoare atât în profilaxia, cât și în tratamentul adjuvant al patologiilor oncologice. Reducerea produșilor finali de glicare avansată exogeni poate fi efectuată prin substituția dietei occidentale cu cea mediteraneană bogată în alimente crude sau preparate cu un conținut suficient de apă (fierbere, aburi) la un pH neutru și cu un conținut ridicat de antioxidanți naturali (vitaminele C și E, polifenoli) și fibre. Dietele ketogenice, bogate în lipide și sărace în carbohidrați, reduc cantitatea sistemică de glucoză pe care celulele canceroase o pot utiliza, inhibând efectul Warburg. Suplimentarea cu preparate fitoterapeutice ce conțin izotiocianați (ex. sulforafan), polifenoli (ex. resveratrol, quercetină, fisetină) și vitamine (ex. piridoxamină, vitamina D) ar fi benefică datorită efectelor hipoglicemizante, antioxidante, chelatoare de metale și datorită stimulării sistemului glioxalazei. În plus, suplimentarea cu preparate fitoterapeutice și probiotice restabilesc microbiota intestinală normală, ceea ce se soldează cu mărirea sintezei de acizi grași cu catenă scurtă, reducerea producerii de endotoxine și intensificarea degradării produșilor finali de glicare avansată.

²⁰ Thursby E., Juge N., Introduction to the human gut microbiota, in: *Biochem J*, 2017, vol. 474, nr. 11, pp. 1823-1836; Morrison D.J., Preston T., Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism, in: *Gut Microbes*, 2016, vol. 7, nr. 3, pp. 189-200.

²¹ Ma E.L., Choi Y.J., Choi J., Pothoulakis C., Rhee S.H., Im E., The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition, in: *Int J Cancer*, 2010, vol. 127, nr. 4, pp. 780-790.

NECESITATEA REGIMULUI ALIMENTAR ÎN PATOLOGII CRONICE HEPATICE

The need for food regime in chronic liver diseases

CZU: 615.874.2:616.36-036.12

DOI: 10.5281/zenodo.20178933

Daniella LUPAȘCO

<https://orcid.org/0000-0003-1876-6322>

cercetător științific stagiar, Laboratorul de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Magistru în Sănătate Publică, specialitatea „Nutriție Umană” USMF

„Nicolae Testemițanu”; Tehnolog în alimentație publică

E-mail: daniella.lupasco@gmail.com

Iulianna LUPAȘCO

<https://orcid.org/0000-0002-1282-5080>

dr. hab. în științe medicale, cerc. științific principal; Șef Laborator de gastroenterologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: labgastroenterologie@usmf.md

Tatiana GHELMICI

<https://orcid.org/0000-0001-6566-2943>

cercetător științific, Laboratorul de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: glm14@gmail.com

Summary. At present, nutritional status dysregulation is a topic of scientific interest in the approach of chronic liver patients, especially with hepatic steatosis. Inadequate lifestyle, obesity, malnutrition causes metabolic disorders with the development of complications of chronic liver diseases, conditioning the progression and unfavorable evolution. Scientific studies indicate the existence of different methods for assessing the nutritional intake of liver patients. The analyzed scientific data confirm the need to develop a specialized questionnaire for the purposes of the proposed research. The purpose and objectives of the research were illuminated, demonstrating the need for a non-invasive interviewing method, which allows the identification and monitoring of the food regime in patients with chronic liver pathologies. An indigenous questionnaire was developed for implementation in the research project.

Key words: nutritional status, nutritional intake, chronic liver diseases, liver steatosis.

*O nutriție bună creează sănătate în toate domeniile existenței noastre.
Toate părțile noastre sunt interconectate. T. Colin Campbell*

Introducere

Regimul alimentar adecvat în contextul managementului pacienților afectați cu patologii hepatice cronice (PHC) a căpătat o nouă direcție cu un interes sporit, a medicilor specialiști în gastroenterologie și hepatologie a secolului XXI – secolul al tehnologiilor informaționale, care prezintă atât un avantaj în prezentarea informațiilor științifice bazate pe dovezi și cercetărilor științifice profunde realizate pe parcursul anilor, cât și un dezavantaj în existența unui material enorm științific nedovedit, pur informațional, care prezintă o

dezinformare pentru cititor. Pe de altă parte a fost schimbat conținutul calitativ a coșului de consum. Piața internă este plină cu produse alimentare, bogate în substanțe trans, cu un conținut de zahăr adăugat etc.

Ficatul prezintă unul dintre cele mai importante organe ale organismului uman, prezentând o „uzină – laborator central” care neutralizează substanțele nocive, având proprietăți nu numai de filtru pentru sănătatea corpului cât și prezintă un organ metabolic esențial în procesele de sinteză, având un rol major în metabolismul macronutrienților ca proteine, glucide, carbohidrați, cât și în procesele catabolice și anabolice¹.

Intervenția nutrițională în PHC dintre care fac parte: hepatopatiile, hepatitele virale cronice (A, B, C și D), steatoza hepatică, ciroza hepatică cu dinamică cronică sau acutizată necesită o corecție nutrițională adecvată personalizată sub ghidarea medicului curant, specialistului în gastroenterologie/hepatologie și a specialistului în nutriție/dietician.

Actualmente o alimentație adecvată, activitatea fizică zilnică sunt introduse în ghidurile internaționale reprezentând piloane a tratamentului nemedicamentos în managementul pacienților cu ficatul steatozic (FS), având un efect benefic dovedit².

Dietoterapia sau regimul alimentar, face parte din procesul de management al pacientului hepatic, fiind cunoscut ca „dieta hepatică”. Dieta hepatică nu înseamnă, doar calorajul și cantitatea suficientă a nutrienților, ea influențează semnificativ evoluția bolii. Terapia dietetică adecvată, include o cantitate suficientă de calorii și un raport adecvat de nutrienți esențiali, cu accent special pe conținutul de proteine, glucide, lipide³.

Materiale și metode. A fost evaluat un eșantion de 633 de pacienți diagnosticați cu patologii hepatice cronice, cu ajutorul chestionarul alimentar autohton elaborat. În studiu au fost incluși 333 bărbați și 290 femei, cu vârsta medie de 54,83ani, bărbați 53,45 și femei 56,41. Pacienții au fost divizați în III loturi conform diagnosticului stabilit de medic gastroenterolog. În lotul I au fost incluși 103p cu FS, lotul II - 106p cu hepatite virale cronice (HVC) și lotul III – 392p cu ciroze hepatice. Au fost analizate diferite aspecte ale regimului alimentar. În manuscrisul actual au fost elucidate date fracționate în loturile pacienților cu FS și HVC.

Chestionarul utilizat cu titlul: „Evaluarea caracteristicilor și compoziției nutriției a pacienților cu diete speciale. Influența acestora asupra statutului nutrițional în patologia cronică a ficatului prin desfășurarea sondajului cu chestionar autohton”. OȘ 7562 din 22.06.2023⁴.

¹ Lupașco D, Lupașco Iu., Dumbrava V.T. Importanța analizei statutului nutrițional în vederea aspectului alimentar la pacienții cu boli hepatice cronice, in: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr. 4(97_S) / 2023 /. DOI: [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).13](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).13)

² Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease, in: *Clin Nutr*. 2020 Dec;39(12):3533-3562. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33213977; 21; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease, in: *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024; Eslam, M., Sarin, S.K., Wong, V.W.S. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease, in: *Hepatol Int*. 2020; 14, 889–919. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-020-10094-2#citeas>

³ Hajdarevic B, Vehabovic I, Catic T, Masic I. The Role of Diet Therapy in the Treatment of Liver Disease, in: *Mater Sociomed*. 2020 Sep;32(3):200-206. doi: 10.5455/msm.2020.32.196-199. PMID: 33424449; PMCID: PMC7780776.

⁴ Lupașco Iulianna; Dumbrava Vlada-Tatiana; Vengher Inna; Berezovskaia Elena; Golovatiuc

Grupa țintă de aplicare a chestionatului sunt pacienții cu patologii hepatice cronice la nivel prespitalicesc și spitalicesc.

Instrumentul este constituit din 4 compartimente:

- date sociodemografice (8 itemi);
- date privind regimul alimentar al pacienților hepatici (7 itemi);
- informații despre componența alimentației (19 itemi);
- date suplimentare (4 itemi);

Anchetarea propriu-zisă a unei persoane va dura în mediu 20-30 min. și va fi realizată doar o singură dată.

Chestionarele se aplică eșantionului prin administrare în grup în aceleași condiții ca un test scris, iar completarea datelor este anonimă.

Aprobare etică:

1) Avizele Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr 10 din data de 28.12.2020 și cu Nr 10 din data de 18.12.2024

2) Avizul Comitetului de Etică a Cercetării Științifice a Institutului de Fiziologie și Sano-creatologie din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr 5 din data de 31.07.2020.

Articolul este realizat în baza datelor cercetării realizate în cadrul proiectului „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37. și proiectului instituțional: cu titlul „interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor” (anii 2024–2027) în laboratorul de gastroenterologie din cadrul centrului de patologie abdominală și transplant (080401) al USMF „Nicolae Testemițanu”. *Scopul studiului* – Evaluarea regimului alimentar a pacienților cu boli hepatice cronice privind cantitatea, volumul și frecvența meselor.

Rezultate. În procesul evaluării a participanților în studiu au fost înregistrate următoarele date: la itemul privind cantitatea meselor pe parcursul zilei, majoritatea din respondenți au răspuns că consumă de 3 ori/zi, fiind mai ridicat în lotul cu HVC versus FS ($p>0,05$).

În ambele loturi, un număr mai mare de respondenți au răspuns că cea mai voluminoasă masă pe parcursul zilei este prânzul, dar în grupul cu HVC acest răspuns a fost mai popular (figura 1), fiind ales de 63,41% dintre respondenți, față de 59,26% în grupul cu FS ($p<0,05$).

Totodată, cina, ca cea mai mare masă, a fost aleasă aproximativ de două ori mai mulți respondenți din grupul cu FS: 30,86% dintre respondenți față de 14,63% din grupul cu HVC ($p<0,05$).

Dimpotrivă, micul dejun a fost ales în grupul cu FS de numai 4,94% dintre respondenți, ceea ce prezintă $\approx$ de 3 ori mai puțin decât în grupul cu HVC, fiind de 12,20% ($p<0,05$).

Rezultatele obținute, indică faptul că o treime dintre pacienții cu FS consumă cantitatea cea mai mare de alimente, aproape de ora de culcare, ceea ce poate contribui la creșterea în greutate în exces (figura 1).

Referitor la obișnuința de a lua dejunul, majoritatea respondenților din ambele loturi de studiu, au răspuns afirmativ, dar s-a deosebit și o cantitate mică de pacienți care au negat faptul dat ($p>0,05$).

Liudmila; Ghelimița Tatiana; Harea Gheorghe; Lupașco Daniella. Evaluarea caracteristicilor și compoziției nutriției a pacienților cu diete speciale. Influența acestora asupra statutului nutrițional în patologia cronică a ficatului prin desfășurarea sondajului cu chestionar autohton. <https://db.agepi.md/opere/Details.aspx?id=658527652136941751817888868&nr=658527752136541756817888862>

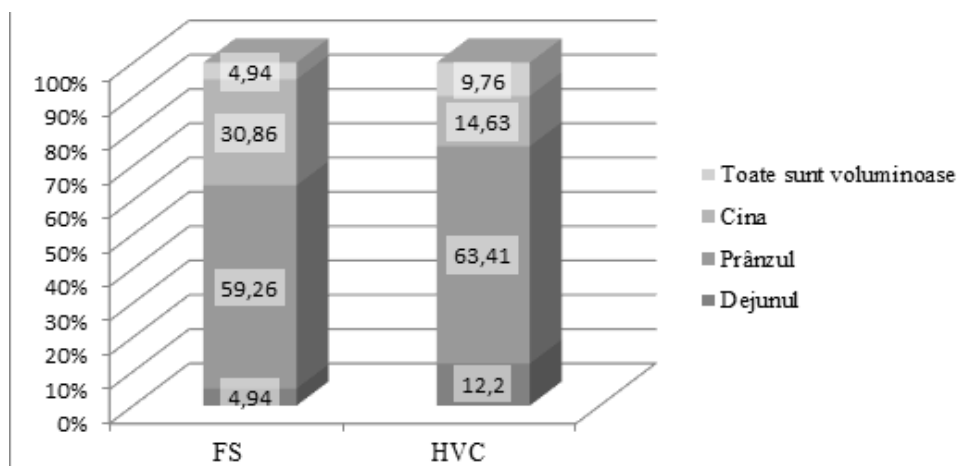


Figura 1. Date privind volumul meselor consumate în timpul zilei

În privința rezultatelor obținute, despre obișnuința de a mânca înainte de culcare (<1,5 ore înainte de culcare) și obișnuința de a mânca gustări între mesele principale, nu au fost înregistrate date statistic veridice ($p > 0,05$).

Viteza de consum ale alimentelor în decursul meselor luate pe parcursul zilei nu au avut o semnificație statistică fiind repartizate 50/50 între răspunsurile pozitive și cele negative ($p > 0,05$). Intervalele dintre mesele pe parcursul zilei s-au repartizat în mod egal între variantele de răspuns indicate în chestionar ($p > 0,05$).

Rezultatele prezentate exprimă importanța regimului alimentar adecvat în cazul patologiei hepatice cronice, care începe cu cantitatea și timpul acordat meselor principale pe parcursul zilei. Regimul alimentar prezintă o verigă logică care prezintă frecvența, cantitatea, timpul, conținutul și calitatea alimentelor consumate zilnic⁵. Dereglarea sau perturbarea unuia din componentele principale poate duce la disbalanța statutului nutrițional. Ghidurile internaționale conțin recomandări privind aportul alimentar zilnic cu exemple de alimente, preconizat persoanelor ce suferă de patologii hepatice cronice⁶.

Concluzii

1. Prânzul prezintă cea mai voluminoasă masă pe parcursul zilei în ambele loturi, fiind mai evidențiat la pacienții cu HVC versus FS.
2. Cina a fost aleasă de 2 ori mai mult de respondenții lotului FS versus HVC.
3. Consultația unui specialist în nutrițilogie sau dietologie este necesară în managementul pacienților hepatici cronici, în special a celor cu ficatul steatozic.

⁵ EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Tacke, Frank et al., in: *Journal of Hepatology*, 2024; Volume 81, Issue 3, 492-542 [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(24\)00329-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)00329-5/fulltext)

⁶ Lupașco, I., Vengher, I., Lupașco, D. Fundamentele Nutriționale în Patologia Hepatică Cronică. Volumul 1I: Piramidele de nutriție și relația lor cu nutriția corectă umană: Compendiu. Rom/Rus 138; 154 p, Chișinău: CEP Medicina, 2024. Carte-valet; Lupașco D, Lupașco Iu. Dietoterapia în boala ficatului steatozic metabolic asociată. Capitol in: *Steatoza Hepatică*, Peltec A, Sporea I et al. pp. 398-415

CHARACTERISTICS OF THE BALANCE OF SYMPATHETIC AND PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATOPATHIES

Caracteristici ale echilibrului sistemului nervos simpatic și parasimpatic la pacienții cu hepatopatii cronice

CZU: 616.36-036.12:616.839

DOI: 10.5281/zenodo.20156434

Elena BEREZOVSCAIA

<https://orcid.org/0000-0003-0360-745X>

scientific researcher, Laboratory of Gastroenterology, "Nicolae Testemițanu" SUMP

E-mail: elena.berezovscaia@usmf.md

Iulianna LUPASCO

<https://orcid.org/0000-0002-1282-5080>

dr. hab. med. sci., Principal scientific researcher, Laboratory of Gastroenterology,

"Nicolae Testemițanu" SUMP

E-mail: labgastroenterologie@usmf.md

Liudmila GOLOVATIUC

<https://orcid.org/0000-0002-5570-625X>

scientific researcher, Laboratory of Gastroenterology, "Nicolae Testemițanu" SUMP

E-mail: liudmila.golovatiuc@usmf.md

Inna VENGHER

<https://orcid.org/0000-0001-9702-1059>

dr. med. sci., Coordinator scientific researcher, Laboratory of Gastroenterology,

"Nicolae Testemițanu" SUMP

E-mail: inna.vengher@gmail.com

Summary. Chronic hepatopathies present one of the important medical issues in Moldova, occupying a leading place in terms of incidence and severity. The aim was to study the balance of the sympathetic and parasympathetic nervous system in patients with chronic hepatopathies of various etiologies. A total of 59 patients were examined: I-st group: 34 patients with chronic HBV infection, II-nd group: 25 with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD), 26 practically healthy individuals formed the control group (CG). All participants were assessed for diastolic blood pressure (DBP), pulse rate (PR) and Kerdo Vegetative Index (KVI).

The highest average DBP values were observed in Group I, the lowest - in CG. The highest average PR values were determined in Group II, in Group I and CG were significantly lower. Average KVI values revealed the prevalence of vagotonia in individuals with chronic HBV infection, normotonia with a tendency to sympathicotonia in patients with MASLD and normotonia in CG. In patients with chronic HBV viral infection, the vagosympathetic balance was shifted towards vagotonia, and in patients with MASLD, a tendency to sympathicotonia was noted. The KVI indicator can be used as an additional non-invasive method for diagnosing chronic hepatopathies.

Key words: chronic hepatopathies, blood pressure, pulse rate, Kerdo Vegetative Index.

Introduction

Chronic hepatopathy is a significant problem of modern medicine. The prevalence of liver pathology is steadily increasing from year to year and has now acquired the appearance of a pandemic. For 25 years, liver pathology has been one of the leading places in the Republic of Moldova in terms of prevalence, severity, frequency of chronicity and disability. For about 30 years, chronic diffuse liver diseases have been ranked 3rd in the structure of mortality among the adult population of the Republic of Moldova. Thus, chronic hepatopathies present one of the most severe and important medical and social problems of our time.

At the same time, despite the large number of scientific studies on liver pathology, the overwhelming majority of them are aimed at studying clinical features, changing laboratory and instrumental peculiarities and studying new methods of treatment. Meanwhile, physiological parameters in patients with chronic hepatopathies are extremely rarely considered in modern literature. The role of the autonomic nervous system in liver functioning is not clear enough. Although it is known that both the sympathetic and parasympathetic nervous systems are present in the liver, the CNS receives information from the liver about osmolality, glucose and lipid concentrations through afferent neurons, and liver itself, in turn, receives various signals through efferent neurons that affect blood flow, bile secretion and metabolism¹. Studies on the balance of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in liver pathology most often concern toxic liver damage². Thus, determining the vagosympathetic balance is an important point in chronic hepatopathies.

The aim of the work: to study the balance of the sympathetic and parasympathetic nervous system in patients with chronic hepatopathies of various etiologies.

Materials and Methods

To clarify the features of the vagosympathetic balance, 59 adult patients with various chronic hepatopathies were examined; two groups were formed according to the etiological factor: Group I included 34 patients with chronic infection caused by the hepatitis B virus (HBV); Group II – 25 patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD); 26 practically healthy individuals formed the control group (CG).

The diagnosis of liver pathology was established during an outpatient appointment, taking into account clinical and paraclinical data. Criteria for inclusion in the study and exclusion from it were determined. An informed voluntary consent for participation in the study was drawn up and signed with each participant.

Physiological characteristics were evaluated in all participants, including diastolic blood pressure (DBP), pulse rate (PR), and then the Kerdo Vegetative Index (KVI) was calculated.

Statistical analysis included descriptive and comparative methods of analyzing the obtained results. The data are presented in the format $M \pm m$, where M is the arithmetic mean,

¹ Mizuno, K., & Ueno, Y. Autonomic Nervous System and the Liver: in: *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 2017, vol. 47, no.2, pp. 160-165. <https://doi.org/10.1111/hepr.12760>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hepr.12760>

² Akalaev R.N., Sharipova V.Kh., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions, in: *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol 17, no.3, pp. 32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38>. URL: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/436>

m is the standard error of the mean. The formula for calculating the Kerdo vegetative index: $KVI = (1 - DBP/PR) \times 100\%$; where: DBP is diastolic pressure (mm Hg), PR is pulse rate (beats per minute)³. The nonparametric Mann-Whitney U-test was used to determine the level of statistical significance of differences in the studied characteristics (p), taking into account the small sample size, as well as the fact that the distribution of the characteristic in the studied groups differed from normal⁴. Statistical analysis of the results was performed using built-in functions and the Data Analysis Excel 365 statistical data processing package.

The survey methods were approved by the Research Ethics Committee of SUMF "Nicolae Testemițanu" No. 103 from 30.11.2024.

The article was implemented within the framework of the institutional project "Interaction between metabolic, nutritional and psychological sciences in the field of steatotic disorders, development of biological principles in disease management" at the Laboratory of Gastroenterology within the Center for Abdominal Pathology and Transplantation (080401)

Results and discussion

The average DBP values in patients from group I (Figure 1) were $82,66 \pm 1,66$ mm Hg, and in group II – $77,28 \pm 2,38$ mm Hg, the differences were not statistically significant ($p > 0,05$). The lowest DBP values were found in practically healthy individuals of the control group ($74,23 \pm 1,05$ mm Hg), and the differences of CG with both groups of patients with hepatopathies were statistically significant ($p(I) < 0,001$; $p(II) < 0,05$).

Blood pressure is the main indicator reflecting the adaptation of the circulatory system to the body needs. Diastolic pressure reflects the degree of vascular resistance and the general condition of the vascular system. The authors note that high blood pressure is often observed and is included in the diagnostic criteria of metabolic syndrome, which often accompanies fatty liver disease⁵.

The pulse rate (Figure 2) was higher in group II ($81,7 \pm 1,7$ beats /min), which is significantly higher than in group I and in CG ($p(I) < 0,001$; $p(CG) < 0,001$), in which this indicator was $74,2 \pm 1,3$ beats /min and $74,3 \pm 0,9$ beats /min ($p > 0,05$), respectively.

Pulse palpation is known as one of the oldest and most valuable methods of examination used in medicine, and today, in the era of modern research, it remains a simple and convenient way to obtain valuable information about both the activity of the heart and the state of blood circulation. The pulse rate depends on many factors, including the state of the autonomic nervous system. Pulse is an indicator that characterizes the

³ Akalaev R.N., Sharipova V.Kh., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions, in: *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2020, vol 17, no. 3, pp. 32-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38>. URL: <https://www.vair-journal.com/jour/article/view/436>

⁴ Garrocho-Rangel A, Aranda-Romo S, Martínez-Martínez R, Zavala-Alonso V, Flores-Arriaga JC & Pozos-Guillén A. Fundamentals of Nonparametric Statistical Tests for Dental Clinical Research, in: *Dentistry journal*, 2024, vol. 12, no. 10, art/no. 314. <https://doi.org/10.3390/dj12100314>. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11506617/>

⁵ Ciardullo S., Grassi G., Mancía G., and Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis, in: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, Apr. 2022, vol. 34, no. 4, p. 365, DOI: 10.1097/MEG.0000000000002299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678858/>

volume of blood flow in the state of maximum ejection (systole). According to J.M. Mangrum et al. (2000), the “normal” pulse range is from 50 to 95 beats per minute⁶.

Analyzing the results obtained by calculating the Kerdo Vegetative Index (Figure 3), it should be noted that vagotonia prevailed in patients with chronic HBV infection, their average values were $(-11,93) \pm 1,87\%$, and the possibility of error in comparison with individuals with MASLD and the control group was significantly small (p (II) $< 0,01$; p (CG) $< 0,01$). Normotonia was observed in patients with MASLD and practically healthy individuals, the average values for this indicator were $4,93 \pm 2,52\%$ and $0,05 \pm 1,04\%$, respectively, at the same time it should be noted that in the group of patients with MASLD there was a tendency towards sympathicotonia, the reliability of differences between group II and CG was higher than 95%.

KVI is an integral indicator that allows assessing the functional state of various processes in human organism, indirectly characterizing the vagosympathetic balance of the body and can be recommended for assessing the balance of the tone of the sympathetic and parasympathetic nervous systems. The vegetative index is within the range from -10% to +10% (normal). A positive value of the index indicates a shift in the balance towards sympathicotonia, a negative value indicates the predominance of vagotonia⁷.

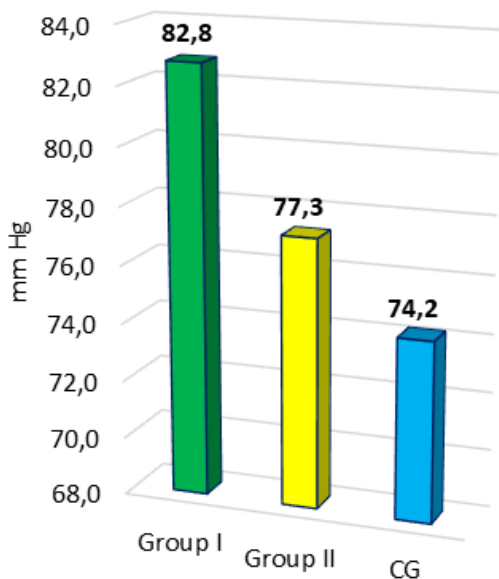


Figure 1. Diastolic (DBP) blood pressure values in the study groups

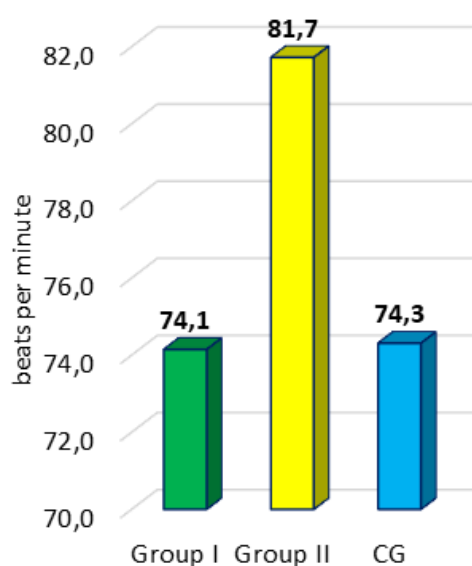


Figure 2. Pulse rate values in the study groups

There is an opinion that the prevalence of sympathicotonia in patients with MASLD can be considered an unfavorable prognostic criterion, since the increased influence of the sympathetic nervous system leads to hypotonic and hypokinetic disorders. In addition,

⁶ Mangrum J. M. and DiMarco J. P. The evaluation and management of bradycardia, in: *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, no. 10, pp. 703–709, doi: 10.1056/NEJM200003093421006.

⁷ Вагин Ю.Е., Деунезева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения, in: *Физиология человека*, 2021, Том 47, №. 1, pp. 31–42, doi: 10.31857/S0131164620060120.

tion, there is an opinion that stimulation of the vagus nerve protects the liver from damage by enhancing anti-inflammatory, anti-apoptotic properties, increasing antioxidant activity⁸.

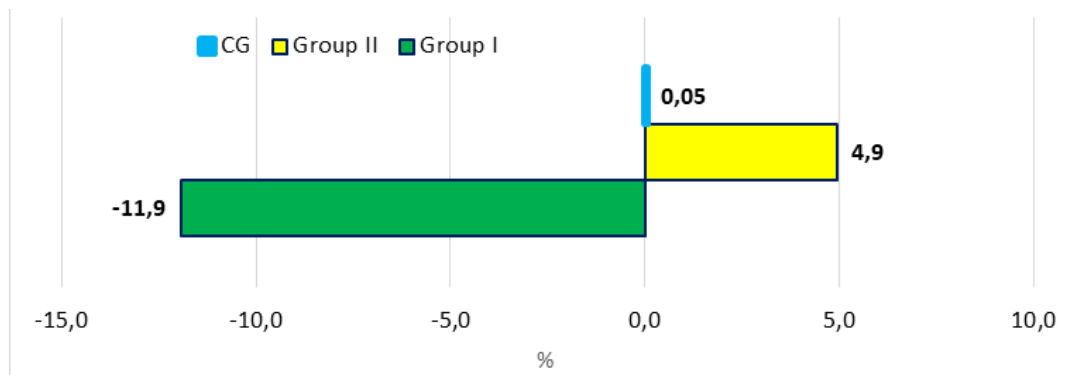


Figure 3. Kerdo's Vegetative Index (KVI) in the study groups

Conclusion.

It was found the disbalance of the sympathetic and parasympathetic nervous system in patients with chronic hepatopathies. In patients with chronic HBV viral infection, the vagosympathetic balance was shifted towards vagotonia, while in patients with MASLD, a tendency towards sympathicotonia was noted. The Kerdo vegetative index can be used as an additional non-invasive method for diagnosing chronic hepatopathies.

⁸ Metz CN, Pavlov VA. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome, in: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 2018, vol. 315, no. 5, pp: G651-G658. doi: 10.1152/ajpgi.00195.2018. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6293249/>.

DRINKING WATER QUALITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA BETWEEN CHALLENGES AND PUBLIC HEALTH PROTECTION

Calitatea apei potabile în Republica Moldova, între provocări și protecția sănătății publice

CZU: [613.31+628.1+543.3](478)

DOI: 10.5281/zenodo.20156436

Victoria BOLOGAN

<https://orcid.org/0009-0009-2518-3847>

PhD student, Discipline of Hygiene, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

E-mail: viktoriahirjau@gmail.com

Maria CURTEANU

<https://orcid.org/0009-0009-2631-6971>

PhD student, Discipline of Hygiene, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

E-mail: uglea.maria@gmail.com

Raisa SCURTU

<https://orcid.org/0009-0001-7664-9717>

National Agency for Public Health, Republic of Moldova

E-mail: raisa.scurtu@ansp.gov.md

Elena CIOBANU

<https://orcid.org/0000-0002-8969-922X>

PhD, Associate Professor, Discipline of Hygiene, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

E-mail: elena.ciobanu@usmf.md

Summary. Drinking water quality is a crucial determinant of public health, and the Republic of Moldova faces major challenges in ensuring safe water access. Analysis of official data and international reports reveals significant differences between centralised and decentralised sources: while in urban areas the rate of chemical non-compliance is around 8-10%, in rural areas more than 70% of samples exceed the admissible values. The main problematic indicators are nitrates, fluoride, water hardness, sodium, ammonium and iron, alongside microbiological contamination of wells. Excessive nitrate concentrations are associated with infant methemoglobinaemia and oncological risks, whereas elevated fluoride levels cause dental and skeletal fluorosis. Although Law No. 182/2019 aligns the Republic of Moldova with European and WHO standards, the implementation of water safety plans and investment in rural infrastructure remain insufficient. Reducing territorial inequalities and adapting to climate change are key conditions for achieving water security in the country.

Key words: drinking water, water quality, public health, legislation, nitrates, hardness.

Introduction. Drinking water quality represents a fundamental pillar for public health and societal well-being. Access to safe water is recognised as an essential human right and forms the basis of a healthy and productive life¹. The lack of clean drinking water is

¹ World Health Organization: Drinking-water, 2023. [online] <https://www.who.int/news-room/>

directly associated with an increased incidence of infectious diseases, chronic health problems, and major social inequalities. In the Republic of Moldova, the issue of water quality is compounded by the limited availability of resources, making the country one of the most vulnerable in Eastern Europe from the perspective of water security².

The challenges are manifold: limited freshwater resources, outdated supply infrastructure, diffuse pollution originating from agriculture, and persistent local contamination. According to United Nations data on Sustainable Development Goal (SDG) 6, in 2022 only about 75% of the population of the Republic of Moldova had access to safely managed drinking water services³. The situation is even more critical in rural areas, where access to quality water remains limited and the population largely depends on unprotected wells or untreated natural springs. A study conducted between 2015 and 2019 revealed an alarming proportion of chemical and microbiological non-compliance. In urban settings, approximately 8.6% of samples from public supply networks were chemically non-compliant, while in rural areas groundwater-based supplies showed about 52% non-compliance. For decentralised sources, the situation was even more concerning, with 77.2% of samples exceeding chemical limits and 47.6% failing microbiological standards⁴. Recent data confirm this negative trend: in 2025, the National Agency for Public Health reported that over 75% of decentralised sources contained contaminated water, and in districts such as Rezina, Călărași, Căușeni, Ștefan Vodă, and Basarabeasca, the proportion exceeded 90%⁵.

Beyond quality issues, the problem of access is aggravated by the insufficiency of resources: the annual availability of water per capita is estimated at around 500 m³, twice lower than the international minimum threshold of 1,000 m³ established to avoid water stress⁶. This situation increases the population's vulnerability to climate change, drought, and soil degradation, factors that limit the natural recharge of groundwater. From a chemical perspective, field investigations have revealed elevated nitrate concentrations, frequently exceeding the maximum admissible limit of 50 mg/L, particularly in areas of intensive agriculture. In addition, in the southern part of the country, fluoride concentrations often exceed recommended levels, ranging from 2 to 14 mg/L, and are associated with cases of dental and skeletal fluorosis. Likewise, high levels of sodium (200-560 mg/L), ammonium (2-10 mg/L), and iron (0.3-2.5 mg/L) have been reported in numerous samples, reducing the organoleptic acceptability of water and indicating persistent contamination of sources⁷.

In addition, surface waters and hand-dug wells in the central region show consistent microbial contamination, which increases the risk of diarrhoeal diseases. These data reflect a profound structural problem that goes beyond the technical dimension of water supply

fact-sheets/detail/drinking-water (accessed 30.08.2025).

² UNECE: Environmental Performance Reviews, 2021. [online] <https://unece.org/environment-policy/environmental-performance-reviews> (accessed 30.08.2025).

³ UNICEF & WHO: Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000–2024: special focus on inequalities, 2023. [online] <https://washdata.org/> (accessed 28.08.2025).

⁴ National Agency for Public Health, 2020. [online] <https://ansp.md/> (accessed 29.08.2025).

⁵ National Agency for Public Health: Report, 2025. [online] <https://ansp.md/rapoarte> (accessed 29.08.2025).

⁶ UNECE: The Water Convention and the Protocol on Water and Health, 2021. [online] <https://unece.org/environment-policy/environmental-performance-reviews> (accessed 26.08.2025).

⁷ World Health Organization: Sodium in Drinking-water, 2022. [online] <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/sodium-background-document.pdf> (accessed 30.08.2025)

and falls within the broader sphere of public health policies, social equity, and adaptation to climate change. The integration of the provisions of Law No. 182/2019 on drinking water quality into national health and environmental strategies is essential for protecting the population and reducing inequalities in access.

Materials and Methods

To assess the situation and the chemical and microbiological composition of drinking water in the Republic of Moldova, official data and public reports produced by institutions responsible for water quality monitoring were used. The main sources of information included reports of the National Agency for Public Health (ANSP, 2020; 2025), statistical data published by the National Bureau of Statistics, as well as international documents prepared by the World Health Organization, the WHO–UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply, Sanitation and Hygiene, and the United Nations Economic Commission for Europe.

The analysis focused on comparing empirical data collected at the national level with the maximum admissible limits established by Law No. 182/2019 on drinking water quality, as well as with the reference values from Directive (EU) 2020/2184 and the WHO Guidelines for Drinking-water Quality.

The evaluated indicators included chemical parameters (nitrates, fluoride, total hardness, sodium, ammonium, iron) and microbiological parameters, where data were available.

In the absence of a unified national database, the methodology was based on narrative synthesis. This approach enabled the integration and comparison of results drawn from various official reports and monitoring studies, with the aim of highlighting the main non-compliances and their implications for public health.

Results and Discussion

The comparative analysis of drinking water quality in the Republic of Moldova confirms major discrepancies between centralised and decentralised sources. While urban centralised supply networks show a chemical non-compliance rate of approximately 8-10% of samples, decentralised sources, used mainly in rural areas, record exceedances of chemical and microbiological parameters in more than 70% of cases. This gap highlights not only infrastructural weaknesses but also the lack of effective monitoring and control mechanisms for private wells and small-scale supplies, which remain the primary sources of drinking water for the rural population. This structural disparity highlights the fragility of rural infrastructure and the lack of rigorous control over private wells and springs, which remain the main sources of supply for more than 80% of households. The situation reflects not only a technical issue but also one of social equity, as the rural population is disproportionately exposed to health risks.

Excess nitrate concentrations represent the most widespread form of contamination. The measured values frequently exceed the maximum admissible limit of 50 mg/L, established by Law No. 182/2019 and harmonised with the WHO Guidelines and Directive (EU) 2020/2184. Agricultural sources, through the excessive use of nitrogen-based fertilisers, represent the main factor in groundwater pollution. Prolonged exposure to nitrates is associated with infant methemoglobinaemia (“blue baby syndrome”), but the international literature also confirms additional risks such as gastric cancer, thyroid dysfunction, and endocrine disorders⁸.

Another critical factor is the high concentration of fluoride in the southern part of the country, where values reach up to 14 mg/L, far exceeding the national legal limit of 1.5

⁸ Ward MH, Jones RR, Brender JD, De Kok TM, Weyer PJ, Nolan BT, Villanueva CM, Van Breda SG. Drinking Water Nitrate and Human Health: An Updated Review. In: International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018; 15(7):1557. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071557>

mg/L. Although fluoride plays a beneficial role in preventing dental caries, chronic exposure to elevated levels causes dental fluorosis and, in the long term, skeletal fluorosis⁹. Field studies have already documented the presence of these pathologies in affected communities, underscoring the urgency of technical solutions such as the use of alternative sources or the implementation of defluoridation systems. In addition, other relevant parameters such as total hardness, sodium, ammonium, and iron show a heterogeneous distribution across the country. Water hardness, regulated under Law No. 182/2019 at 5°dH, frequently exceeds the recommendations of WHO and the EU. Although it does not constitute a major direct health risk, excessive hardness reduces the acceptability of water, contributes to the formation of kidney stones, and generates deposits within distribution networks. In parallel, high concentrations of sodium (200-560 mg/L) and iron (0.3-2.5 mg/L) alter the organoleptic properties of water, while the presence of ammonium (2-10 mg/L) indicates recent pollution of the sources.

Law No. 182/2019 introduces a major innovation through the requirement to develop “drinking water safety plans.” These, in line with WHO recommendations and Directive (EU) 2020/2184, provide for the assessment and management of risks from source to consumer. The implementation of these plans remains limited, particularly in rural areas where infrastructure is fragmented, financial resources are insufficient, and institutional capacity is weak.

The data analysis also confirms a socio-economic dimension to the problem: the rural population, dependent on wells and springs, is the most exposed to contamination. This raises issues of equity and the fundamental right to health. Territorial inequalities become even more pronounced in the context of climate change and drought, which reduce groundwater recharge and increase the risk of pollutant concentration. Under these conditions, the rigorous enforcement of legal provisions, coupled with investment in modern infrastructure and community education on the use of safe water sources, is essential for strengthening water security and protecting public health.

Conclusions. The analysis of drinking water quality in the Republic of Moldova, in the context of the implementation of Law No. 182/2019, reveals a modernised regulatory framework aligned with European and international standards. Nevertheless, empirical data demonstrate the persistence of non-compliance, particularly in rural areas. The most problematic parameters are nitrates, fluoride, and water hardness, which frequently exceed admissible limits. The implications for public health are significant: infant methemoglobinaemia, dental and skeletal fluorosis, risks of kidney stone formation, cardiovascular diseases, as well as increased vulnerability to diarrhoeal diseases due to microbiological contamination. Law No. 182/2019 establishes the premises for a preventive, transparent, and sustainable approach, but its success depends on rigorous implementation and on investment in infrastructure and institutional capacity.

⁹ World Health Organization: Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating first addendum. 2017. [online] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254637> (accessed 30.08.2025).

STAGED SURGICAL MANAGEMENT IN ACUTE SUPPURATIVE CHOLANGITIS

Managementul chirurgical etapizat în angiolita acută purulentă

CZU: 616.361-002.3-089

DOI: 10.5281/zenodo.20156443

Ion COTONEȚ

<https://orcid.org/0000-0002-2637-4671>

PhD student, Department of Surgery No. 2, “Nicolae Testemițanu”

University of Medicine and Pharmacy

E-mail: cotonet.ion@gmail.com

Alexandru FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

PhD hab. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery No. 2,

“Nicolae Testemițanu” State Medical University

E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Adrian HOTINEANU

<https://orcid.org/0009-0001-8791-0810>

PhD hab. in Medical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Surgery No.

2, University of Medical Sciences “Nicolae Testemițanu”

E-mail: adrian.hotineanu@usmf.md

Ivan CUCU

<https://orcid.org/0009-0002-1086-8746>

scientific researcher, Laboratory of Reconstructive Surgery of the Digestive Tract,

INCMS, USMF “Nicolae Testemițanu”

E-mail: ivan.cucu@usmf.md

Summary. Acute suppurative cholangitis is a severe biliary tract complication requiring urgent intervention. This retrospective study analyzed 345 patients managed between 2014 and 2024 at Surgery Clinic No. 2, stratified according to Tokyo 2018 Guidelines. Initial minimally invasive decompression, mainly endoscopic, was followed by definitive surgery to restore bilio-enteric flow. Endoscopic decompression was achieved in 328 patients (95%), percutaneous transhepatic drainage in 8 (2.3%), and sequential ERCP with stenting and lavage in 36 severe cases (10.3%). Nasobiliary drainage was used in 8 patients (2.3%). Minimally invasive procedures were effective in 260 cases (75.4%), allowing laparoscopic cholecystectomy, while 85 cases (24.6%) required Roux-en-Y derivations. Postoperative mortality was 4.9% (17 patients), linked to severe, refractory forms. Staged management with urgent minimally invasive decompression proved efficient in controlling biliary infection, reducing emergency surgery, and lowering mortality.

Key words: acute cholangitis, staged treatment, ERCP, biliary drainage

Introduction

Acute suppurative cholangitis represents one of the most dramatic emergencies in biliary surgery, resulting from the association of mechanical obstruction of the biliary tree with severe infection and systemic septic syndrome. Epidemiological data indicate that the

incidence of this entity is rising, driven by the high prevalence of choledocholithiasis and the increasing occurrence of benign and malignant biliary strictures¹. In the absence of effective biliary drainage, mortality rates may exceed 50%, underscoring the vital importance of prompt diagnosis and early initiation of treatment².

Over the past decades, therapeutic management has undergone a paradigm shift. Whereas in the past the standard treatment relied on emergency surgical interventions – with high mortality among hemodynamically unstable patients – current practice has shifted toward minimally invasive techniques, both endoscopic and percutaneous, which enable rapid decompression of the biliary system, followed by definitive surgery at an optimized moment³. This transition has been made possible by advances in therapeutic endoscopy, interventional radiology, and modern anesthesiology, which together have supported the development of a staged and individualized treatment algorithm.

A fundamental milestone in standardizing international practice has been the Tokyo Guidelines 2018, which introduced standardized criteria for diagnosis, severity stratification, and therapeutic decision-making⁴. According to these recommendations, early biliary drainage – preferably using minimally invasive approaches – constitutes the cornerstone of treatment, followed by definitive surgical intervention tailored to the etiology and the patient's general condition.

The staged surgical strategy, based on the principle of urgent biliary decompression, offers several well-demonstrated advantages: reduction in the incidence of septic shock, rapid stabilization of the patient, avoidance of major emergency surgical procedures in critical settings, and decreased perioperative mortality. The specialized literature confirms that ERCP with sphincterotomy and stent placement is the method of choice, while in refractory cases, percutaneous transhepatic drainage or biliodigestive derivations remain valid salvage options⁵.

In this context, the present study aims to evaluate our clinical experience in the staged surgical management of acute suppurative cholangitis, analyzing clinical outcomes and the impact of integrating minimally invasive methods with definitive surgery, in accordance with modern principles established by international guidelines.

Materials and methods

This retrospective study included 345 patients diagnosed with acute suppurative cholangitis, hospitalized and treated at Surgery Clinic No. 2, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, between 2014 and 2024. The diagnosis was established based on clinical, laboratory, and imaging criteria, and severity was assessed according

¹ Lavillegrand, Jean-Rémi, et al. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study, in: *Critical Care* 25.1 (2021): 49.

² Lyu, Yunxiao, et al. Impact of the timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of acute cholangitis: a meta-analysis and systematic review, in: *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 32.6 (2022): 764-769.

³ Liao, Yi-Jun, et al. Critically-Ill patients with biliary obstruction and cholangitis: bedside fluoroscopic-free endoscopic drainage versus percutaneous drainage, in: *Journal of Clinical Medicine* 11.7 (2022): 1869.

⁴ Kiriya, Seiki, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos), in: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 25.1 (2018): 17-30.

⁵ Aouroud, H., et al. Urgent ERCP reduces mortality in acute cholangitis due to common bile duct stones, in: *Endoscopy* 56.S 02 (2024): eP024.

to the Tokyo Guidelines 2018⁶, which classify the disease into mild (Grade I), moderate (Grade II), and severe (Grade III) forms.

Therapeutic management was correlated with the severity grade and was carried out in a staged manner. In the first stage, the primary objective was biliary decompression by minimally invasive methods, with the majority of patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) with sphincterotomy, stenting, and, in selected cases, nasobiliary drainage. When endoscopic access was not feasible or had failed, ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was performed.

After patient stabilization and resolution of septic manifestations, the second stage of treatment consisted of definitive surgical interventions. These included laparoscopic cholecystectomy in patients with associated gallbladder lithiasis and Roux-en-Y biliodigestive derivations in patients with biliary strictures or in cases requiring the restoration of a stable bilioenteric flow.

Data analysis focused on the type and timing of drainage procedures, the success rate of decompression, the distribution of definitive surgical interventions, and postoperative mortality, in correlation with disease severity. The results were compared between groups to highlight the effectiveness of the staged surgical strategy and the role of minimally invasive methods in optimizing outcomes for patients with acute suppurative cholangitis.

Results

The analysis of the 345 patients included in the study allowed for a detailed evaluation of the effectiveness of the staged surgical strategy applied in acute suppurative cholangitis. The mean age of patients was 64.2 ± 11.8 years, with a relatively balanced sex distribution – 178 women (51.6%) and 167 men (48.4%).

In the initial stage, biliary decompression was the primary objective and was predominantly achieved through endoscopic methods. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed in 328 patients (95%), confirming the central role of this procedure in the current therapeutic algorithm, particularly in moderate (Grade II TG18) and severe (Grade III TG18) forms⁷. Within this group, 36 patients (10.3%) required sequential sessions with successive stent placement and intraductal lavage, especially in severe cases (Grade III TG18) with complex obstruction and infection refractory to initial drainage.

Nasobiliary drainage was used in 8 patients (2.3%) as an adjunct method for continuous evacuation and monitoring of biliary secretions. In situations where endoscopic access was impossible or unsuccessful (8 cases, 2.3%), ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) was performed, allowing for effective decompression and stabilization of critically ill patients⁸ (Grade III TG18).

The second stage of treatment was implemented after sepsis control and improvement of biological status. Laparoscopic cholecystectomy was performed in 260 patients (75.4%), constituting the standard definitive treatment for associated gallbladder lithiasis (predomi-

⁶ Kiriyaama, Seiki, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos), in: *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 25.1 (2018): 17-30.

⁷ Tan, Ming, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, and Stig B. Laursen. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis, in: *Gastrointestinal endoscopy* 87.1 (2018): 185-192; Iqbal, Umair, et al. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis, in: *Gastrointestinal endoscopy* 91.4 (2020): 753-760.

⁸ Gupta, Pankaj, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients at higher risk for adverse events: experience from a tertiary care referral center, in: *Abdominal Radiology* 45.8 (2020): 2547-2553.

nantly Grade I–II TG18). In 85 cases (24.6%), particularly in patients with biliary strictures or complex reconstructive indications, Roux-en-Y biliodigestive derivations were carried out to ensure an adequate and durable bilioenteric flow.

Overall postoperative mortality was 4.9% (17 patients), occurring exclusively in patients with severe forms (Grade III TG18) refractory to minimally invasive treatment, which highlights both the particular severity of this category and the limitations of staged therapy in the face of advanced sepsis⁹.

This analysis demonstrates that early application of minimally invasive biliary drainage enabled clinical stabilization in the majority of cases and created optimal conditions for definitive surgical treatment. The results emphasize the effectiveness of the staged approach, while also underlining that refractory severe cases remain associated with a significant vital risk, even in the context of the most modern therapeutic methods.

Conclusions

The staged surgical strategy, based on early application of minimally invasive biliary decompression, proved essential for the prompt control of biliary infection and the prevention of septic complications. Patient stabilization through ERCP or, when this was not feasible, through percutaneous transhepatic drainage enabled subsequent definitive interventions to be performed safely, either as laparoscopic cholecystectomy or as biliodigestive derivations tailored to complex cases. The mortality rate of 4.9%, limited to patients with refractory severe forms, aligns with values reported in the international literature and confirms the decisive role of early drainage¹⁰.

These findings support the hypothesis that a staged therapeutic approach optimizes the prognosis of patients with acute suppurative cholangitis, in accordance with the recommendations of the Tokyo Guidelines 2018⁴ and the results of recent multicenter studies¹¹.

⁹ Hedjoudje, Abdellah, et al. Outcomes and predictors of delayed endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis due to choledocholithiasis in an intensive care unit, in: *Digestive and Liver Disease* 55.6 (2023): 763-770.

¹⁰ Hedjoudje, Abdellah, et al. Outcomes and predictors of delayed endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis due to choledocholithiasis in an intensive care unit, in: *Digestive and Liver Disease* 55.6 (2023): 763-770; Schneider, Jochen, et al. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis, in: *BMC gastroenterology* 16.1 (2016): 15.

¹¹ Tan, Ming, Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, and Stig B. Laursen. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis, in: *Gastrointestinal endoscopy* 87.1 (2018): 185-192; Iqbal, Umair, et al. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis, in: *Gastrointestinal endoscopy* 91.4 (2020): 753-760; Schwed, Alexander C., et al. Association of admission laboratory values and the timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with clinical outcomes in acute cholangitis, in: *JAMA surgery* 151.11 (2016): 1039-1045.

ESKAPE PATHOGENS: THE PERPETUAM MOBILE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN HOSPITALS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Patogenii SKAPA: mobilitatea perpetuă a rezistenței antimicrobiene în spitalele din Republica Moldova

CZU: 615.281.9.015.8:616-022.36:614.21(478)

DOI: 10.5281/zenodo.20156452

Lucia GALBEN

<https://orcid.org/0009-0005-3154-7193>

PhD student, microbiologist specialist, Republican Clinical Hospital “Timofei Moșneaga” USMF “Nicolae Testemițanu”

E-mail: luciagalben@mail.ru

Oana-Simina IACONI

<https://orcid.org/0009-0003-3139-7004>

assistant professor, PhD student, Microbiology and Immunology Discipline, “Nicolae Testemițanu” University of Medical Sciences

E-mail: oanasimina.iaconi@usmf.md

Greta BALAN

<https://orcid.org/0000-0003-3704-3584>

Associate Professor, PhD in Medical Sciences, Department of Microbiology and Immunology, “Nicolae Testemițanu” USMF

E-mail: greta.balan@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

Associate Professor, PhD in Medical Sciences, project director, Department of Social Medicine and Management “Nicolae Testemițanu”, USMF “Nicolae Testemițanu”

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Rezumat. Rezistența antimicrobiană (RAM) este un inamic tăcut care ucide milioane de pacienți la nivel mondial. Acest fenomen este un mecanism adaptiv împotriva schimbărilor dăunătoare din mediu, conceput pentru a proteja microorganismele. Se găsește în bacterii și ciuperci și se manifestă prin ineficiența tratamentului pentru pacienții care suferă de boli infecțioase. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, aceasta reprezintă o amenințare tot mai mare pentru sănătatea publică și în special pentru țările cu venituri mici și medii, deoarece povara economică a tratamentului pe termen lung și indisponibilitatea medicamentelor eficiente sau a altor tratamente alternative reduc șansele de rezultate pozitive pentru bolile infecțioase determinate de RAM. Rapoartele recente arată că agenții patogeni ESKAPE sunt responsabili pentru majoritatea deceselor asociate și atribuite RAM. Această cercetare și-a propus să prezinte date actuale privind situația privind rezistența antimicrobiană într-un spital model din Republica Moldova, în speranța că datele obținute vor încuraja autoritățile și părțile interesate să caute soluții optime pentru atenuarea acestui fenomen.

Cuvinte cheie: rezistență antimicrobiană, bacterii rezistente la medicamente multiple, agenți patogeni ESKAPE, sănătate publică, țări cu venituri mici și medii.

Introduction. Antimicrobial resistance was first mentioned publicly in 1945 by Alexander Fleming, who received the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his discovery of penicillin. Half a century later, European and global public health surveillance organizations determined that excessive consumption of antimicrobials causes the development of bacterial resistance mechanisms as an adaptive response to environmental changes¹. Healthcare practices involving the administration of antimicrobials for prophylactic purposes before and after surgery, multiple cases of co-infection and superinfection in medical institutions, and self-administration of antimicrobials among the population have led to an increase in cases of infections with multi- and pan-resistant pathogens². In order to mitigate the impact of AMR on public health and the economy through the implementation of appropriate solutions, many countries around the world have mapped the situation regarding antimicrobial consumption, the population's knowledge and practices regarding AMR, and the resistance profile of pathogens that form the microbiome of healthcare facilities³. Studies have shown that low- and middle-income countries (Tanzania, Vietnam) face increased levels of epidemiological indicators of AMR, with an increased number of antimicrobial-resistant species and strains, and that the population's knowledge and practices regarding antimicrobial consumption have not been fully assessed, compared to developed countries⁴.

The Republic of Moldova, being an LMIC in Eastern Europe, faces the same problems. However, considerable efforts have been made in recent years to improve the situation. Thus, in the last three years alone, active measures have been taken to address the impact of AMR on the healthcare system, public health and the national economy through the publication of guidelines, methodological recommendations and informational and educational materials for various population groups. Mapping antibiotic consumption at national level between

¹ Lobanovska, M.; Pilla, G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?, in: *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2017, vol. 90, nr. 1, pp. 135–145; Verbeke, G.; Huys, I.; Pirnay, J. P.; Jennes, S.; Chanishvili, N.; Scheres, J.; Górski, A.; De Vos, D.; Ceulemans, C. Taking bacteriophage therapy seriously: a moral argument, in: *Biomed Res Int*, 2014, 2014, art. 621316. DOI: 10.1155/2014/621316.

² GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* (London, England), 2024, vol. 404, nr. 10459, pp. 1199–1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1; Collignon, P.; Beggs, J. J.; Walsh, T. R.; Gandra, S.; Laxminarayan, R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis, in: *The Lancet Planetary Health*, 2018, vol. 2, nr. 9, p. e398–e405; Țapu, L.; Ferdohleb, A.; Spinei, L.; Borrego, C. Knowledge, Attitudes and Practices Regarding Antimicrobial Resistance in Low- and Middle-Income Countries: Narrative Synthesis, in: *One Health and Risk Management*, ediție specială, 2024, supl. 1, p. 47–53.

³ Gualano, M. R.; Gili, R.; Scaioli, G.; et al. General population's knowledge and attitudes about antibiotics: A systematic review and meta-analysis, in: *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, vol. 24, pp. 2–10.

⁴ Sulis, G.; Sayood, S.; Gandra, S. Antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: current status and future directions, in: *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, vol. 20, nr. 2, pp. 147–160. DOI: 10.1080/14787210.2021.1951705; Camara, N.; Moremi, N.; Mghamba, J.; Eliakimu, E.; Shumba, E.; Ondoa, P.; Egyir, B. Surveillance of antimicrobial resistance in human health in Tanzania: 2016–2021, in: *Afr J Lab Med*, 2023, vol. 12, nr. 1, art. 2053. DOI: 10.4102/ajlm.v12i1.2053; Van An, N.; Hoang, L. H.; Le, H. H. L.; Thai Son, N.; Hong, L. T.; Viet, T. T.; et al. Distribution and Antibiotic Resistance Characteristics of Bacteria Isolated from Blood Culture in a Teaching Hospital in Vietnam During 2014–2021, in: *Infect Drug Resist*, 2023, vol. 16, p. 1677–1692. DOI: 10.2147/IDR.S402278.

2018 and 2021 showed increased consumption of antimicrobials in the North RDD, Central RDD and the **Gagauz ATU** regions. The highest number of defined daily doses consumed was recorded in the Făleşti district and Chișinău municipality. In this context, a series of tools for popularising knowledge in the form of storybooks and calendars were developed⁵.

With regard to causative agents, the World Health Organization has determined that, globally, pathogens in the ESKAPE group are the main carriers of resistance genotypes and phenotypes to various groups of antimicrobials, particularly β -lactams⁶. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) are enzymes that inactivate most penicillins and cephalosporins, including those of generations III and IV, as well as monobactams (e.g., aztreonam), but do not affect cephamycins or carbapenems, and are common among *Enterobacteriaceae*. Thus, *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *Enterobacter spp* have become the main diagnostic targets of the public health surveillance systems⁷.

This study aims to determine the resistance profile of pathogens isolated from various human biosubstrates from patients admitted to a model hospital who do not respond to the administered antimicrobial treatment.

Materials and Methods

For this study, 101 patients were selected from whom urine, blood, pharyngeal/wound exudate or faecal samples were collected, depending on the nosocomial form with which they were admitted to the Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital between 2024 and 2025.

Bacterial strains (species) were identified using classical culture-based methods and automated methods – Vitek2Compact (Bio Mérieux, France), following the internal protocol of the Microbiology Laboratory of the hospital. The susceptibility of the strains was tested using disk-diffusion method and Vitek2Compact (AST cards).

During the screening stage, all clinical isolates suspected based on their resistance profile were tested for ESBL. Strains that showed resistance to third-generation cephalosporins (ceftazidime, cefotaxime, ceftriaxone, cefexime) and fourth-generation cephalosporins (cefepime). To detect carbapenemase producers (CPE), screening was performed on enterobacterial strains resistant to carbapenems (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem). For the phenotypic confirmation of the production of β -lactamase and carbapenemase enzymes, the double-disc synergy test was used. Extended-spectrum β -lactamases (ESBL) were detected using discs impregnated with ceftriaxone (CRO 30), amoxicillin 20/clavulanic acid 10 (AUG 30), and ceftazidime (CAZ 30).

The proportion of strains relative to the total number of isolates, the frequency of multi-drug-resistant bacterial strains within the studied species, and the share of strains exhibiting phenotypically expressed resistance mechanisms were assessed.

⁵ Ferdohleb, A.; Ciobanu, E.; Croitoru, C.; Bălan, G.; Paraschiv, A. *Convergența provocărilor globale în țările cu venituri mici și medii*. Monografie. Chișinău: Print-Caro, 2025, 232 p.; Bălan, G.; Ferdohleb, A.; Iaconi, O.-S.; Ciobanu, E.; Lozneau, I.; Croitoru, C. *O istorie despre rezistența la antimicrobiene*. Chișinău, 2024, 12 p.

⁶ World Health Organization (WHO). Global Priority List of Antibiotic Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. Geneva, 2017. (Document online).

⁷ Iunac, D.; Galben, L.; Ferdohleb, A.; Bălan, G. Mecanisme de rezistență la antimicrobiene a tulpinilor de *Staphylococcus aureus*: sinteză narativă, in: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*, 2023, nr. 2(95), pp. 38–43. DOI: 10.52556/2587-3873.2023.2(95).05; Iaconi, O.-S.; Ferdohleb, A.; Bălan, G.; Galben, L.; Dziewit, L.; Borrego, C. M. The public health problem and resistant bacteria in low and middle-income countries, in: *One Health & Risk Management*, 2024, vol. 5, nr. 1, pp. 34–42.

Results

A total of 101 patients were enrolled in the study and biological samples were collected from them. Of these, 55.9% were men and 44.1% were women, all of whom were adults. The distribution of isolated strains according to the ward showed that most multidrug-resistant strains were isolated from patients admitted to the Intensive Care Unit for septic surgery (16.0%), Urology (12.1%), Nephrology (9.5%), General Surgery (7.4%), and Septic Surgery (6.5%) (Fig. 1).

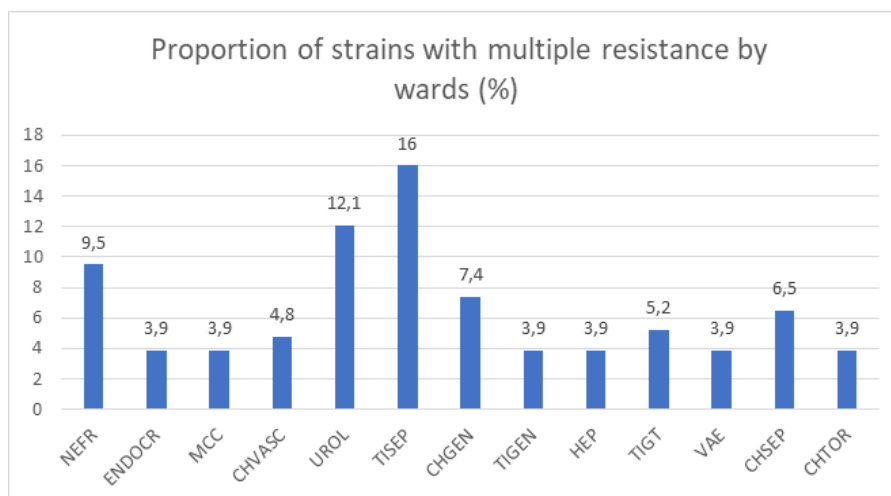


Figure 1. Proportion of strains with multiple resistance by wards

Of the total of seven species that make up the ESKAPE group, five representatives were identified: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa*. The distribution of isolated species according to biosubstrates shows that most multi-resistant strains of *K. pneumoniae* and *E. coli* were isolated from urine (Fig. 2 a and b), accounting for 40.7% and 69.4% of the total number, respectively. Most multi-resistant strains of *K. pneumoniae* were isolated from urine, pharyngeal exudate (37%) and wound exudate (9.9%). For *E. coli* strains, the proportions are 16.1% for wound exudate and 6.4% for pharyngeal exudate.

Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains were predominantly isolated from pharyngeal exudate (45.7%), wound exudate (30.5%) and urine (20.3%). Half of the identified *Acinetobacter baumannii* strains were isolated from pharyngeal exudate and more than 1/5 from blood. *S. aureus* strains were isolated from three biosubstrates: wound exudate (45.4%), pharyngeal exudate (36.4%) and blood (18.2%) (fig. 3).

The results obtained are consistent with other studies conducted in the Republic of Moldova and in the region⁸.

⁸ Ciobanu, E., Croitoru, C., Balan, G., Bernic, V., Burduniuc, O., & Ferdohleb, A. (2022, aprilie). Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters: A project launch in low-middle income countries of Eastern Europe, in: *Materialele Conferinței Științifice Naționale cu participare internațională „Water and health: achievements and challenges”*. *One Health and Risk Management*, 3(2S), p. 28; Iaconi, O.-S.; Ferdohleb, A.; Bălan, G.; Galben, L.; Dziwit, L.; Borrego, C. M. The public health problem and resistant bacteria in low and middle-income countries, in: *One Health & Risk Management*, 2024, vol. 5, nr. 1, p. 34–42; Petca, R. C.; Mareș, C.; Petca, A.; Negoită, S.; Popescu, R. I.; Boț, M.; et al. Spectrum and Antibiotic Resistance of Uropathogens in Romanian Females, in: *Antibiotics* (Basel),

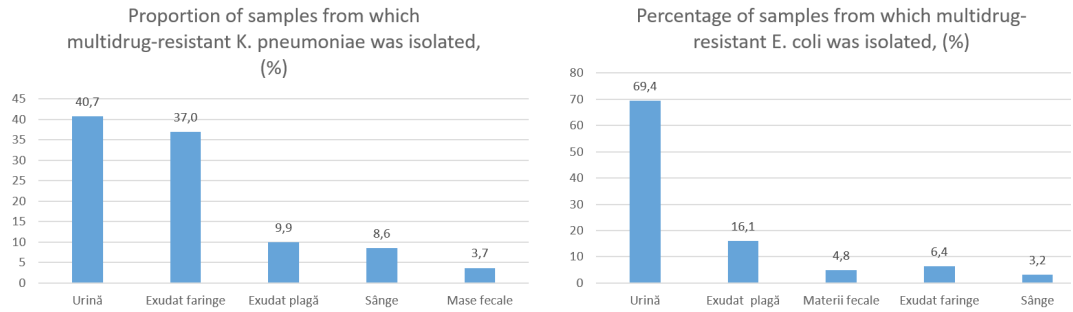


Figure 2. Distribution of K.pneumoniae and E.coli isolated according to biological substrat

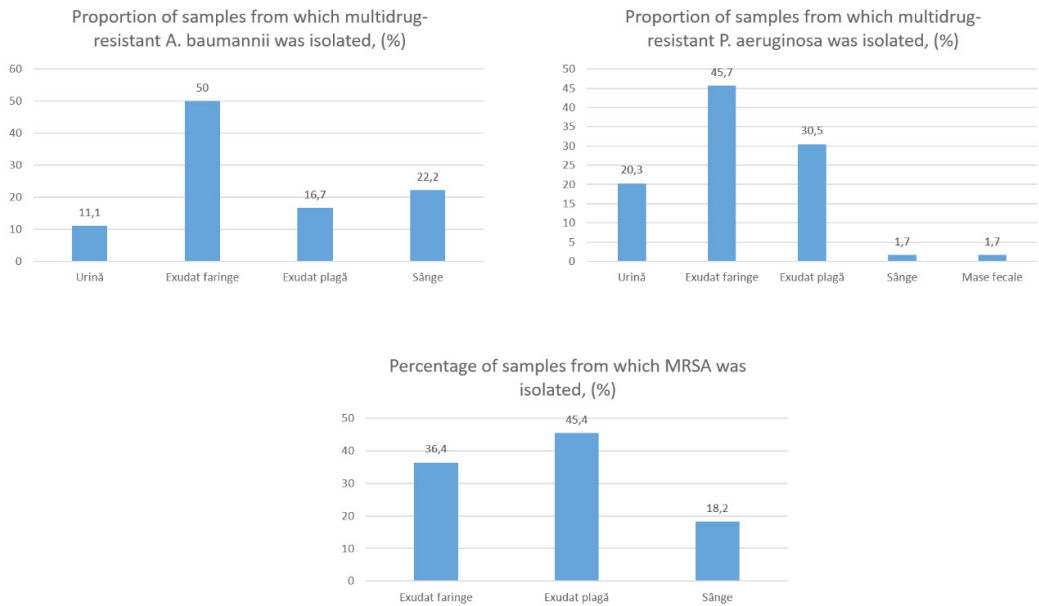


Figure 3. Distribution of isolated multi-drug A. baumannii, P.aeruginosa and S.aureus by biological sample

Conclusion

Antimicrobial resistance is a major global public health issue requiring interventions at the levels of surveillance, diagnosis, treatment and society. It was found that ESKAPE pathogens are the major AMR reservoirs in the model hospital. Due to this study, an increased proportion of multidrug-resistant bacterial strains was identified. These figures are worrying, but they serve as an argument for implementing measures to mitigate the phenomenon at national level.

* The study is carried out in the framework of the JPIAMR projects “Phage treatment and wet-land technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters”; (PhageLand), project number –22.80013.8007.1M

2020, vol. 9, nr. 8, art. 472. DOI: 10.3390/antibiotics9080472; Manolitsis, I.; Feretzakis, G.; Katsimperi, S.; Angelopoulos, P.; Loupelis, E.; Skarmoutsou, N.; et al. A 2-Year Audit on Antibiotic Resistance Patterns from a Urology Department in Greece, in: *Journal of Clinical Medicine*, 2023, vol. 12, nr. 9, art. 3180. DOI: 10.3390/jcm12093180

**PANCREATITA PEDIATRICĂ ȘI PANCREATITA LA ADULȚI:
CONTROVERSE ÎN EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC**
Pediatric pancreatitis and adult pancreatitis: controversies in assessment and diagnosis

CZU: 616.37-001-089-053.2
DOI: 10.5281/zenodo.20179100

Victoria GROSU

<https://orcid.org/0000-0001-5299-4279>

dr. hab. în științe biologice, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Departamentul de Pediatrie

E-mail: victoria.grosu@usmf.md

Angela CIUNTU

<https://orcid.org/0000-0003-4249-3555>

dr. hab. în științe medicale, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, Departamentul de Pediatrie

E-mail: angela.ciuntu@usmf.md

Iulianna LUPAȘCO

<https://orcid.org/0000-0002-1282-5080>

dr. hab. în științe medicale, cercet. principal, Șef Laborator de gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: labgastroenterologie@usmf.md

Summary. The acute, acute recurrent, and chronic forms of pancreatitis have been increasingly diagnosed in children over the past 2 decades. The risk factors in the pediatric group are broad and appear to be strikingly different compared with the adult cohort. However, the burden of disease and impact on quality of life are surprisingly similar in children and adults. Diagnosing pancreatitis in children involves a combination of symptoms, blood tests showing elevated pancreatic enzymes, and imaging tests, most commonly an abdominal ultrasound or CT scan. A diagnosis is typically confirmed if the child has characteristic abdominal pain and at least one abnormal lab or imaging result. This review summarizes the epidemiology, risk factors, diagnosis of pediatric pancreatitis, identifies the specific features of childhood-onset disease, identifies gaps, and proposes recommendations for future opportunities.

Key words: children, exocrine pancreatic insufficiency, congenital factors, diabetes.

Introducere. Evoluția pancreatitei acute (PA) și pancreatitei cronice (PC) pediatrie în deceniile precedente a fost foarte variată de la forme clinice ușoare la cele cu risc sever. Cu toate acestea, în ultimele două decenii, rapoartele mai multor centre regionale au arătat că incidența PA la copii este cuprinsă între 4 și 13 cazuri la 100.000 de persoane, ceea ce se suprapune cu limita inferioară a intervalului la adulți (5-60 de cazuri la 100.000 de persoane)¹. Pancreatita este un diagnostic clinic bazat pe o combinație de istoric medical, examen fizic, teste de laborator și constatări imagistice.

¹ Tassos Grammatikopoulos, Paul Henderson, Ieuan Davies, et al. Guidelines for the diagnosis and management of pancreatitis in children, in: *BSPGHAN Pancreatitis Guidance*. 2024: 1-11. <https://bspghan.org.uk/wp-content/uploads/2024/04/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-pancreatitis-in-children.pdf>

Incidența pancreatitei cronice (PC) pediatrice a fost mai mare decât în studiile raportate anterior, ajungând la 2 cazuri la 100.000 de persoane pe an, iar prevalența a fost de 6 cazuri la 100.000 de persoane. Deși există mai puțini copii cu pancreatită în comparație cu adulții, povara bolii la copii este recunoscută în prezent ca având un impact mai mare decât se estimase anterior².

Incidența la adult: – 3,5-10:100.000 (SUA);

– 7,74:100.000 (Franța).

Incidența la copii: – 4-13:100.000; – 22-25% din totalul pancreatitelor.

– În RM în ultimii 10 ani se atestă creșterea semnificativă a incidenței afecțiunilor pancreatice la populația pediatrică, de la 8,4 (2005) la 24,5 (2015).

Prevalența: – 26-28:100.000 locuitori (Franța, Japonia).

Prevalența la copii: – În RM în ultimii 10 ani se atestă creșterea semnificativă a prevalenței afecțiunilor pancreatice la populația pediatrică, de la 23,8 (2005) la 62,9 (2015).

Ca și în literatura de specialitate pentru adulți, au existat rapoarte despre creșteri mari ale numărului de copii internați în spital cu pancreatită. Conform datelor raportate de Sellers și colab., s-a constatat că incidența pancreatitei acute (PA) pediatrice s-a stabilizat din 2007 până în 2014 și că incidența PC pediatrice chiar a scăzut³. Prima constatare a fost estimată de Hornung și colab., motivele creșterii inițiale se datorează probabil unei combinații de factori, inclusiv o mai mare conștientizare a pancreatitei la copii și, prin urmare, o probabilitate mai mare de testare pentru PA și PC, creșterea tiparelor de trimitere către centrele de îngrijire terțiară de unde provin majoritatea acestor rapoarte și o incidență generală tot mai mare a pancreatitei biliare din cauza ratelor mai mari de obezitate⁴.

În prezent, există doar câteva studii clinice privind pancreatita pediatrică, care implică alimentația precoce în pancreatita acută (PA) pediatrică: ibuprofen intravenos în pancreatita post-ERCP; studiul observațional INSPPIRE în pancreatita acută (PA) sau pancreatita cronică (PC) pediatrică⁵.

Material și metode. A fost efectuată analiza literaturii științifice medicale contemporane axată pe principalele baze de date: PubMed, Hinari, Springer Link și Scopus (Elsevier). Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale abordate: cauzelor, criteriilor diagnostice și diagnosticului diferențial a pancreatitei acute și cronice la copii. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor furnizate pentru pacienți.

Pancreatita – factori de risc:

În mai mult de o cincime din cazurile la copii, pancreatita este rezultatul a mai mult de un factor contribuitor, prin urmare, este mai potrivit să se atribuie factorii de risc dez-

² Andre Hebra, MD; Chief Editor: Carmen Cuffari, MD. European Pancreatic Club and Hungarian Pancreatic Study Group. Pediatric Pancreatitis Guidelines. Tools & Reference. Jan 19, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/2014039-medication>

³ Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, et al. Nationwide trends in acute and chronic pancreatitis among privately insured children and non-elderly adults in the United States, 2007–2014, in: *Gastroenterology* 2018;155: 469–478.e1. [PubMed: 29660323]

⁴ Hornung LN, Szabo FK, Kalkwarf HJ, et al. Stabilized incidence of pediatric acute pancreatitis, in: *Pancreas* 2018; 47:e60–e62. [PubMed: 30199490]

⁵ Ting J, Wilson L, Schwarzenberg SJ, et al. Direct costs of acute recurrent and chronic pancreatitis in children in the INSPPIRE registry, in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:443–449. [PubMed: 26704866]

voltării pancreatitei, decât să se enumere o singură etiologie. La copii, factorii de risc sunt proporțional variați mai mult decât la adulți.

- Factorul idiopatic (51-73,8%);
- Factorul traumatic (10-35%);
- Factorul congenital (14-19%) – anomalia joncțiunii pancreato-biliare; – chist al coledocului; – pancreas inelar; – pancreas divisum;
- Factorul toxic/medicamentos;
- Factorul genetic/ereditar (5-8%) – Mutații CFTR (14-69%) – Mutații SPINK1 (27-57,3%) – Mutații PRSS1 (9,3-24%);
- Factorul obstructiv: – macrolitiază, microlitiază (<2 mm), sludge.
- Chist duplicativ gastric sau duodenal.

Mai mulți dintre acești factori de risc oferă oportunități unice de a studia fiziologia și fiziopatologia pancreasului. Factorii de risc adiționali care trebuie luați în considerare la copilul care prezintă pancreatită includ traumatisme, tulburări metabolice, infecții, boli sistemice și pancreatită autoimună. Traumatismele abdominale contondente pot provoca pancreatită prin perturbarea sistemului vascular și de țesut pancreatic. Evenimentele traumatice la copii sunt accidente rutiere, coliziunile frontale cu ghidonul bicicletei, alte leziuni legate de sport și, important, traumatismele non-accidentale cauzate de abuzul asupra copiilor.

Tulburările metabolice care trebuie luate în considerare la copii includ cetoacidoza diabetică, hipertrigliceridemia, hipercalcemia, care apar mai ales din cauza afecțiunii non-maligne a hiperparatiroidismului și erorile congenitale ale metabolismului. Printre erorile congenitale ale metabolismului, aminoaciduriile cu lanț ramificat, cum ar fi acidemia propionică și acidemia metilmalonică, sunt factori de risc notabili pentru pancreatita acută recurentă (PAR) la sugari și copiii mici. La acești pacienți, există o corelație aproximativă între ameliorarea pancreatitei și controlul tulburărilor metabolice și pe măsură ce pacienții avansează dincolo de vârsta copilăriei, sugerând un impact direct al acidemiei intracelulare asupra dezvoltării pancreatitei⁶. Multe infecții primare au fost asociate cu pancreatita, iar în unele cazuri, infecția a fost izolată din probe de pancreas. Infecțiile includ oreionul, virusurile din familia herpesului, gripa, virusurile hepatitice: *VHB*, *VHC* și *salmonella*, *citomegalovirus*, *Coxsackie B*, *Epstein-Barr*, *tuberculoza*, *luesul* etc. În majoritatea cazurilor, ca și în cazul asocierilor medicamentoase, diagnosticul de pancreatită asociată cu infecția este dificil de pus în practică și necesită un istoric detaliat al contactelor bolnavi cunoscuți, un prodrom caracteristic cu semne și simptome tipice ale infecției sau izolarea agentului patogen suspectat de la gazdă. Se știe de ceva vreme că pacienții în stare critică cu sepsis sau pacienții cu pusee acute ale unei boli sistemice preexistente vor dezvolta PA. Bolile sistemice raportate la copii includ sindromul hemolitic uremic, lupusul eritematos sistemic, purpura Henoch-Schönlein, boala Kawasaki, boala inflamatorie intestinală, boala Crohn, colita ulceroasă, boala celiacă, infecții intestinale⁷. PC poate interveni și la bolnavii cu disfuncții ale sfincterului Oddi. Mecanismele pancreatitei în aceste situații sunt neclare și, prin urmare, sunt deschise la numeroase investigații. Acestea s-ar putea dovedi a fi multifactoriale și ar putea include ischemie pancreatică de la vasoconstricție localizată sau amorsare de citokine din cauza furtunii

⁶ Parniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis, in: *Pancreatology*. 2018 Mar;18(2):146:160.

⁷ Maisam Abu-El-Haija, Soma Kumar, J Antonio Quiros et al. The Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report from the NASPGHAN Pancreas Committee, in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018 Jan; 66(1):159–176. doi: [10.1097/MPG.0000000000001715](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001715)

inflamatorii a afecțiunii sistemice. Pancreatita autoimună la copii oglindește mai frecvent varianta de tip 2, similară cu pancreatita idiopatică ductcentrică. Spre deosebire de varianta de tip 1, pacienții cu pancreatită idiopatică ductcentrică au de obicei niveluri normale de imunoglobuline serice G4, răspund la steroizi și au (cel puțin pe baza perioadelor actuale de urmărire) rate scăzute de recurență. Treizeci la sută dintre acești pacienți dezvoltă boală inflamatorie intestinală înainte sau după diagnosticarea pancreatitei idiopatice ductcentrice⁸. Maladiile autoimune la copii pot fi maladii limitate în pancreas, maladii sistemice.

Asocierile genetice. Cauzele genetice reprezintă mai puțin de 10% din totalul pacienților cu pancreatită acută pediatrică (PA), dar pentru mai mult de 50% din cazurile de pancreatită acută recurentă (PAR) și peste 75% din cazurile de pancreatită cronică (PC)⁹. Mutațiile cel mai frecvent asociate cu pancreatita pediatrică sunt în genele tripsinogenului cationic (PRSS1), generatorului transmembranar de fibroză chistică, inhibitorului de serin protează *Kazal tip I* (SPINK1) și chimotripsinei C. Aceasta este o diferență izbitoare între cohortele pediatrice și cele adulte. Mai multe studii pediatrice raportează variante genetice asociate cu PC, în timp ce studiile pe adulți descriu factori de risc de mediu, în special alcoolul și fumatul. Sunt necesare studii longitudinale și prospective care implică cohorte pediatrice și adulte pentru a determina dacă acest lucru este legat de penetranța anumitor mutații în grupul pediatric și/sau de sinergia dintre factorii genetici și cei de mediu.

Studiile recente demonstrează, de asemenea, că factorii de risc genetici pot determina comportamentul bolii. Variantele PRSS1, SPINK1 și gena c.180TT a chimotripsinei C pot apărea la orice vârstă cu boli pancreatice și sunt mai frecvent asociate cu PC pediatrică în comparație cu PAR; mutațiile genei PRSS1, chimotripsinei C și carboxipeptidazei 1 predispun copiii la PC cu debut precoce. Variantele genei carboxil ester lipazei și ale genei hibride carboxil ester lipazei cresc riscul de PC la adulți. Identificarea precoce a factorilor de risc genetici ar putea permite abordări ale medicinei de precizie în PAR și PC. Cohorta pediatrică este unică, cu factori de mediu aproape neglijabili (de exemplu, alcool și fumat) și prevalență ridicată a mutațiilor genetice în PAR și PC¹⁰. Se desfășoară studii pentru a identifica markeri genetici care prezic progresia rapidă de la PA la PAR și PC și dezvoltarea durerii cronice, insuficienței pancreatice exocrine și diabetului.

Anomalii ale pancreasului. De la 5% până la 20% dintre copiii cu PA au anomalii pancreatice asociate cu pancreatită¹¹. Cea mai frecventă anomalie este pancreasul *divisum*, o situație în care canalul pancreatic principal (PD) drenează în papila mică prin canalul Santorini, în timp ce drenează separat în papila majoră prin canalul Wirsung. Deși aproximativ 7% din populația generală are pancreas *divisum* și marea majoritate nu dezvoltă niciodată pancreatită, există mai multe rapoarte care demonstrează că copiii cu PAR și PC au o frecvență mai mare de pancreas *divisum* decât populația generală. Mulți dintre acești

⁸ Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management, in: *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1604–1611. [PubMed: 28374818]

⁹ Parniczky A, Czako L, Dubravcsik Z, et al. Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group, in: *Orv Hetil.* 2015;156(8):308–25. doi: 10.1556/OH.2015.30062.

¹⁰ Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden, in: *J Pediatr* 2015; 166:890–896 e1. [PubMed: 25556020]

¹¹ Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis, in: *Am J Gastroenterol* 2012;107:1096–1103. [PubMed: 22613906]

pacienți cu pancreas *divisum* au factori de risc suplimentari. Constatările sugerează că ar putea exista un subset mic de pacienți cu pancreas *divisum* care dezvoltă pancreatită obstructivă sau că anomalia în general conferă un risc aditiv (pe lângă alți factori de risc) pentru dezvoltarea pancreatitei¹².

Alte anomalii ale pancreasului asociate cu pancreatita sunt consolidarea vicioasă pancreatico-biliară, chistul coledocian și pancreasul inelar. Duplicarea intestinală a fost, de asemenea, raportată ca un factor declanșator al pancreatitei. În toate aceste anomalii, mecanismul pancreatitei este probabil datorat obstrucției la nivelul orificiului de ieșire, care duce la hipertensiune ductală.

Ca și la adulți, obstrucția cu calculi biliari sau microlitiază (cunoscută și sub numele de *nămol biliar*) la ieșirea canalului biliar comun vor provoca hipertensiune ductală și vor induce PA. Termenul de „nămol biliar” este o denumire uzuală și actuală pentru a descrie materia păstoasă, conținând mai multe componente solide, care se formează prin cristalizarea și îngroșarea bilei în vezica biliară, fiind deseori un stadiu incipient al formării pietrelor biliare. Acest termen este folosit frecvent în limbajul medical și popular, fiind echivalent cu „fiere încărcată” sau „bilă lenesă”. Pancreatita biliară este în prezent cea mai frecventă cauză de PA la copii, variind de la 3% la 30% din toate cazurile¹³. Cu excepții notabile, doar câteva cazuri de PAR sau PC pediatrică pot fi atribuite pancreatitei biliare, deoarece diagnosticul se pune de obicei la începutul evoluției, urmat de colecistectomie care ar trebui să fie curativă. Deoarece diagnosticul microlitiază este adesea evaziv, copiii vor fi adesea supuși colecistectomiei chiar și pentru semne ușoare de microlitiază, cum ar fi prezența ocazională a nămolului în canalul biliar comun, chiar și în absența dilatării canalului biliar comun.

În plus, pacienților cu PAR idiopatică li se recomandă adesea să fie supuși intervenției chirurgicale ca măsură empirică pentru presupusa microlitiază. Deși există unele controverse, există rapoarte proeminente privind scăderea frecvenței episoadelor de pancreatită după intervenția chirurgicală. Domeniile care necesită investigații suplimentare includ modalități de diagnostic mai bune pentru microlitiază la copii și evaluarea longitudinală a copiilor cu pancreatită idiopatică care au suferit colecistectomie.

Diagnosticul pancreatitei la copii. Diagnosticarea pancreatitei la copii implică o combinație de simptome, analize de sânge care arată valori crescute ale enzimelor pancreatice (cum ar fi amilaza și lipaza) și teste imagistice, cel mai frecvent o ecografie abdominală sau o tomografie computerizată. Diagnosticul este de obicei confirmat dacă copilul prezintă dureri abdominale caracteristice și cel puțin un rezultat anormal al analizelor de laborator sau imagistice.

Evaluare clinică. Simptome: un simptom principal este durerea abdominală, adesea în partea superioară a stomacului. Alte simptome pot include greață, vărsături și uneori febră sau iritabilitate. La copii de vârstă fragedă predomină sindromul toxico-infecțios și sindromul de deshidratare, ceea ce poate duce la dereglări metabolice și hidroelectrolitice severe și insuficiență poliorganică terminală. Cu toate acestea, nu toți pacienții cu pancreatită vor prezenta toate aceste simptome. Simptomele pancreatitei sunt nespecifice și pot fi ușor confun-

¹² Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al. Toxic-metabolic risk factors in pediatric pancreatitis: recommendations for diagnosis, management, and future research, in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:609–617. [PubMed: 26594832]

¹³ Tassos Grammatikopoulos, Paul Henderson, Ieuan Davies, et al. Guidelines for the diagnosis and management of pancreatitis in children, in: *BSPGHAN Pancreatitis Guidance*. 2024: 1-11. <https://bspghan.org.uk/wp-content/uploads/2024/04/guidelines-for-the-diagnosis-and-management-of-pancreatitis-in-children.pdf>

date cu semnele unei alte boli. De asemenea, acestea variază în funcție de vârstă și nivelul de dezvoltare al copilului, de exemplu, sugarii non-verbali pot prezenta plâns crescut, agitație, distenzie abdominală, vome, dereglări severe metabolice și ionice, deshidratare, convulsii, edem cerebral, edem pulmonar, insuficiență cardiacă acută cu diverse disritmii cardiace.

Teste de laborator: identificarea enzimelor pancreatice – se măsoară nivelurile de amilază și lipază, care sunt enzime produse de pancreas. Nivelurile ridicate din sânge pot indica inflamația sau leziunea pancreatică. În pediatrie se recomandă un complex de investigații de laborator: bilirubina și fracțiile ei, enzimele ficatului: ALAT, ASAT, γ -glutamyltranspeptidaza, calciul seric, trigliceridele, HDL, LDL, colesterolul total, β – lipoproteidele, fosfatazele alcalină și acidă, urea, creatinina serică, indicii de coagulare a sângelui – INR, numărul de trombocite, indicii protrombinici, fibrinogenul, biomarkerii proinflamatorii – proteina C reactivă înalt sensibilă (PCRh), VSH, seromucoizi, biomarkerii stresului oxidativ, electroliții serici, steatoreea, și alte analize de sânge pentru a evalua alte funcții ale organismului și a identifica cauzele potențiale. Sunt absolut necesare și testele următoare: în sumarul urinei identificarea cetonuriei, amilazuriei, glucozuriei, proteinuriei, leucocituriei.

Teste imagistice:

1. Ecografie transabdominală:

Acesta este un test imagistic inițial comun și recomandat pentru a căuta edemații tisulare, hemoragii, calculi biliari, anomalii structurale, sau inflamații în pancreas și pentru a detecta calculi biliari sau *nămol* biliar.

2. Tomografie computerizată, examen prin RMN:

Tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (MRT) pot oferi imagini mai detaliate ale pancreasului, arătând inflamație, colecții de lichid sau complicații.

3. Teste endoscopice:

La adulți mai frecvent se utilizează colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) sau ecografia endoscopică pentru a obține o imagine mai clară a pancreasului și a căilor biliare, dar în pediatrie are indicațiile sale stricte în funcție de vârsta copilului și starea clinică.

Confirmarea diagnosticului

Diagnosticul de pancreatită acută se pune de obicei atunci când un copil prezintă: durere abdominală compatibilă cu pancreatita asociate cu enzime pancreatice (amilază sau lipază) de trei sau mai multe ori peste limita normală.

Diagnosticul pancreatitei cronice necesită demonstrarea afectării ireversibile a pancreasului, a pierderii funcției digestive, endocrine cu riscul de dezvoltare a diabetului.

Prognosticul și istoria naturală. Majoritatea copiilor care prezintă PA vor avea o severitate ușoară a bolii, deși o parte substanțială va necesita internare în unitatea de terapie intensivă pentru disfuncție multiorganică tranzitorie. Din fericire, ratele mortalității sunt în general mai mici de 5%. Aproximativ 15%-35% dintre toți copiii cu PA vor avea recurențe. Aproximativ 10% dintre copii vor avea un alt episod de pancreatită acută și mai puțini vor avea episoade multiple. Dacă copilul are un alt episod, este necesară evaluarea testelor suplimentare pentru a căuta cauzele cunoscute ale pancreatitei acute recurente¹⁴.

¹⁴ Giamouris VJ, Davenport M, Davies IH et.al. Pancreatitis in children: practical management from the BSPGHAN Pancreatitis Working Group, in: *Frontline Gastroenterology* 2025;16:155–165. <https://fg.bmj.com/content/16/2/155>.

Excepțiile sunt cei la care factorii de risc sunt clar identificați și pot fi atenuați (de exemplu, calculi biliari, medicamente, hipertrigliceridemie sau hipercalcemie). Într-un studiu monocentric, progresia de la PA la PARI a avut loc în doar 5 luni și a fost asociată cu o percentilă mai mare a greutateii, sex masculin și necroză pancreatică la primul atac de PA. Interesant este că, în cohorta INSPPIRE, un habitus corporal obez sau supraponderal a întârziat progresia de la PARI la PC. Ceea ce este îngrijorător este faptul că aproximativ 20%-40% dintre copiii cu PARI vor progresa rapid, în decurs de 2-5 ani de la debutul PA, către un diagnostic de PC¹⁵. Deși în prezent există puține date despre rolul fumatului sau al alcoolului asupra progresiei pancreatitei pediatrice, pe baza ratelor alarmante raportate pentru aceste toxine la adulții cu pancreatită, în general, se interzice utilizarea lor la copiii cu PARI. Studiile longitudinale sunt necesare la pacienții diagnosticați cu pancreatită în timpul copilăriei pentru a stabili istoricul natural al progresiei de la PAR la PC, apoi EPI și diabet și, potențial, cancer pancreatic și, important, pentru a identifica factorii determinanți care accelerează și, invers, întârzie progresia. În prezent, nu există ghiduri recomandate pentru monitorizarea progresiei pacienților de la PAR la PC și pentru monitorizarea complicațiilor PC, cum ar fi EPI și diabetul. Studiul de cohortă INSPPIRE din cadrul Consorțiului pentru Studiul Pancreatitei Cronice, Diabetului și Cancerului Pancreatic își propune să urmărească anual copiii cu PAR sau PC și să efectueze teste de elastază fecală, glicemie *à jeun* și hemoglobină A1c și teste de toleranță orală la glucoză, după cum este necesar, pentru a determina progresia bolii.

Complicațiile pancreatitei acute depind de severitatea iritației pancreatice. Cea mai frecventă complicație este acumularea de lichid în jurul pancreasului. Aceste acumulări pot fi mici sau suficient de mari pentru a provoca distensie abdominală. În general, lichidul va dispărea în timp. Dacă acumulările de lichid provoacă simptome, medicii pot recomanda drenarea lichidului. Simptomele acumulărilor de lichid includ vărsături din cauza blocajului stomacului sau al unei părți a intestinului subțire și febră din cauza infecției. Rareori, acumularea de lichid provoacă sângerări în abdomen sau intestine.

Este foarte importantă întrebarea dacă este tratabilă pancreatita cronică? În baza studiilor de specialitate este concluzionat, dacă există o anomalie anatomică, atunci intervenția chirurgicală, adesea efectuată prin endoscop, poate fi curativă. Anomaliile metabolice, cum ar fi calciul seric ridicat sau grăsimile serice (trigliceridele), pot fi, de asemenea, tratate prin corecție metabolică și dietetică fără aplicare de statine pentru care nu sunt date elocvente în literatura de specialitate la copii

În prezent, nu există tratamente medicale eficiente pentru pacienții cu predispoziție genetică. Unii pacienți sunt candidați pentru intervenție chirurgicală. În cadrul acestei proceduri, chirurgul îndepărtează pancreasul, iar celulele producătoare de hormoni, cunoscute sub numele de „insule”, sunt izolate și returnate pacientului, de obicei prin injectarea lor în ficat. Această procedură chirurgicală se numește „pancreatectomie cu autotransplant de celule insulare”¹⁶.

¹⁵ Kumar S, Ooi CY, Werlin S, et al. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE, in: *JAMA Pediatr* 2016;170: 562–529. [PubMed: 27064572]

¹⁶ Giamouris VJ, Davenport M, Davies IH et.al Pancreatitis in children: practical management from the BSPGHAN Pancreatitis Working Group, in: *Frontline Gastroenterology* 2025;16:155–165. <https://fg.bmj.com/content/16/2/155>; Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden, in: *J Pediatr* 2015; 166:890–896 e1. [PubMed: 25556020]

Decesul cauzat de pancreatită acută este destul de rar la copii – dar se poate întâmpla. Majoritatea deceselor asociate cu pancreatita apar la copiii care au o boală gravă ce afectează mai multe organe.

Tratamentul medicamentos ca factor de risc important.

Spre deosebire de adulți, medicamentele sunt recunoscute ca un factor de risc frecvent pentru pancreatită la copii, contribuind la până la un sfert din cazuri, iar aproximativ o treime din cazurile de PA asociate medicamentelor au factori de risc suplimentari identificați. În studiile de specialitate sunt raportate medicamentele comune ca antiepilepticele, în special acidul valproic; medicamentul împotriva cancerului asparaginază; și imunomodulatorii precum tiopurinele, mesalamina și corticosteroizii. Stabilirea cauzalității pentru un anumit medicament ca factor de risc pentru pancreatită necesită mai multe dovezi, inclusiv dacă există o secvență temporală clară, o perioadă de latență tipică, recurența pancreatitei după o provocare repetată sau mecanisme cunoscute pentru dezvoltarea pancreatitei cu aceste medicamente. Recent, s-a constatat că subtipurile HLA DQA1 și DRB1 conferă susceptibilitate la pancreatită tiopurinică¹⁷. Este foarte important de menționat faptul, că administrarea medicamentelor în pediatrie necesită indicații stricte în funcție de starea metabolică, homeostazică și parametrii vitali al copilului, terapia complexă cu multiple formule chimice medicamentoase este neoportună, este necesar de a lua în considerație obligatoriu efectele adverse și cele asociate ale preparatelor, pentru a preveni afectarea toxică poliorganică care poate duce la complicații clinice grave și deces.

Concluzii. Doar în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese substanțiale în pancreatologia pediatrică în ceea ce privește o mai bună înțelegere a factorilor de risc, epidemiologiei și a poverii bolii. Sunt necesare studii longitudinale pentru a înțelege mai bine rolul factorilor de risc în progresia, complicațiile precoce și tardive, evoluția naturală a bolii, la fel ca și studiile clinice randomizate controlate pentru a identifica cele mai bune abordări terapeutice.

¹⁷ Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden, in: *J Pediatr* 2015; 166:890–896 e1. [PubMed: 25556020]

FACTORII DE RISC ȘI PREDICTORII ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI CARDIORENAL LA COPII

Risk factors and predictors in the diagnosis of cardio-renal syndrome in children

CZU: [616.12+616.61]-008.64-07-053.2

DOI: 10.5281/zenodo.20179124

Victoria GROSU

<https://orcid.org/0000-0001-5299-4279>

dr. hab. în științe biologice, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova, Departamentul de Pediatrie

E-mail: victoria.grosu@usmf.md

Summary. Heart and kidney failure often coexist and confer high morbidity and mortality. The complex bidirectional nature of cardiac and renal dysfunction is referred to as cardiorenal syndrome and can be induced by acute or chronic dysfunction of either organ or secondary to systemic diseases. Traditional biomarkers, are also limited in their ability to provide an early and accurate diagnosis of cardiorenal syndrome. New biomarkers have the potential to aid in the diagnosis of cardiorenal syndrome and guide treatment by assessing of the pathophysiological pathways involved, such as hemodynamic dysfunction, neurohormonal activation, endothelial dysfunction, inflammation and oxidative stress, and fibrosis. In this review, we evaluate the utility of biomarkers that correlate with renal and cardiac dysfunction, inflammation/oxidative stress, fibrosis and cell cycle arrest, as well as new emerging biomarkers that may provide prediction and prognosis of cardiorenal syndrome and guide the potential development of targeted therapies.

Key words: children, cardio-renal syndrome, diagnosis, biomarkers.

Introducere

Actualitate. Insuficiența cardiacă și renală coexistă adesea și conferă o morbiditate și o mortalitate ridicate. Natura bidirecțională complexă a disfuncției cardiace și renale este denumită sindrom cardiorenal și poate fi indusă de disfuncția acută sau cronică a oricăruia dintre organe sau secundară unor boli sistemice. Cele cinci subtipuri clinice ale sindromului cardiorenal sunt clasificate în funcție de factorul precipitant primar perceput al leziunii organelor. Biomarkerii tradiționali, cum ar fi creatinina serică, sunt, de asemenea, limitați în capacitatea lor de a oferi un diagnostic precoce și precis al sindromului cardiorenal. Noii biomarkeri au potențialul de a ajuta la diagnosticarea sindromului cardiorenal și de a ghida tratamentul prin evaluarea rolurilor relative ale căilor fiziopatologice implicate, cum ar fi disfuncția hemodinamică, activarea neurohormonală, disfuncția endotelială, inflamația și stresul oxidativ și fibroza. În această analiză, evaluăm utilitatea biomarkerilor care se corelează cu (dis)funcția renală și cardiacă, inflamația/stresul oxidativ, fibroza și stopul ciclului celular, precum și noi biomarkeri emergenți (trombospondină-1/CD47, glicocalix și interleukina-1 β) care pot oferi predicție și prognosticul sindromului cardiorenal și pot ghida dezvoltarea potențială a unor terapii țintite.

Insuficiența cardiacă (IC) și boala renală cronică (BRC) reprezintă probleme de sănătate publică în creștere, cu o prevalență de 4%, respectiv 9% și o creștere globală a deceselor atribuibile cu 41% pentru ambele boli din 1990. Sindromul cardiorenal (SRC) se referă la

disfuncția concomitentă a inimii și rinichiului, care poate iniția și perpetua boala în celălalt organ prin căi de feedback hemodinamice, neurohormonale și imunologice și/sau biochimice. Combinația IC și BRC este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicate. La persoanele cu IC, fiecare scădere cu 10 ml/min a ratei estimate de filtrare glomerulară (eRFG) crește riscul de deces din orice cauză cu 7%, în timp ce spitalizarea pentru IC la persoanele cu BRC crește riscul de deces de 3-7 ori¹.

Material și metode. A fost efectuată evaluarea literaturii științifice medicale de specialitate explorând bazele de date: PubMed, Hinari, Springer Link și Scopus (Elsevier). Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la factorii de risc în declanșarea și evoluția sindromului cardiorenal la copii și adulții tineri, criteriile diagnostice clasice și noile recomandări în diagnosticul biomarkerilor specifici tisulari ale insuficienței cardiorenale la copii. Criteriile de excludere au fost articolele care nu corespundeau cerințelor actuale ale diagnosticului sindromului cardiorenal.

Resultate. Diagnosticul biomarkerilor în sindromul cardiorenal. În sindromul cardiorenal pediatric (SCR), biomarkerii stabiliți includ markerii tradiționali ai funcției renale, cum ar fi creatinina serică și azotul ureic din sânge, alături de markerii cardiaci, cum ar fi peptida natriuretică de tip B (BNP) și NT-proBNP. Biomarkerii mai noi, cum ar fi lipocalina asociată gelatinazei neutrofile (NGAL), cistatina C (CysC) și molecula 1 a leziunii renale (KIM-1), sunt cruciali pentru detectarea precoce a leziunilor renale. Alți biomarkeri promițători aflați în curs de investigare includ inhibitorul tisular al metaloproteinazei 2 (TIMP2) și proteina 7 care leagă factorul de creștere asemănător insulinei (IGFBP7), precum și interleukina-18 (IL-18)².

Noile ghiduri pentru sindromul cardiorenal pun accentul pe utilizarea inhibitorilor SGLT2 (SGLT2i) pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de statusul diabetic, pentru a îmbunătăți rezultatele cardiorenale. Ghidurile KDIGO din 2024 pentru boala renală cronică (BRC) consolidează utilizarea SGLT2i în BRC și evidențiază beneficiile inhibitorilor optimizați ai sistemului renină-angiotensină (RASi) și ai antagoniștilor recepto-rilor mineralocorticoizi (MRA).

Biomarkeri în căile de leziuni în sindromul cardiorenal. Sindromul cardiorenal implică natura bidirecțională complexă a disfuncției cardiace și renale. Căile implicate includ disfuncția hemodinamică, activarea neurohormonală (în principal sistemul renină-angiotensină-aldosteron), inflamația și stresul oxidativ, disfuncția endotelială și, în cele din urmă, leziunile și fibroza atât la nivelul inimii, cât și al rinichilor.

În plus, o combinație de biomarkeri poate avea o performanță superioară unui singur biomarker. Prin urmare, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica tipul și momentul analizei biomarkerilor în predicția și prognosticarea sindromului cardiorenal. NGAL, lipocalină asociată gelatinazei neutrofile; KIM-1, moleculă de leziune renală-1; L-FABP, proteină de legare a acizilor grași hepatici; NAG, N-acetil-beta-D-glucozaminidază; BNP, peptidă natriuretică cerebrală; NT-proBNP, peptidă natriuretică pro-cerebrală N-terminală; IL, interleukină; TIMP2, inhibitor tisular al metaloproteinazelor-1 și -2; IGFBP7,

¹ Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E. A., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., ... McCullough, P. A. *Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2019, 139(16), e840–e878

² Wang, K., & Kestenbaum, B. Proximal tubular secretory clearance: A neglected partner of kidney function, in: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 13, 1291–1296. <https://doi.org/10.2215/CJN.12001017>

proteină de legare a factorului de creștere asemănător insulinei-7; TSP-1, trombospondină-1³.

Biomarkeri stabiliți - aceștia sunt utilizați în mod obișnuit în practica clinică pentru diagnosticarea și monitorizarea SRC.

Markeri ai funcției renale:

- Creatinina serică: Un marker utilizat pe scară largă al funcției renale, deși este un indicator tardiv al leziunii renale acute (IRA).

- Azotul ureic sanguin: Un alt marker comun pentru toxicitatea renală, deși creșterea sa poate fi afectată de diverși factori.

- Rata de filtrare glomerulară (RFG): Evaluează funcția renală generală, cistatina C oferind adesea o măsură mai sensibilă decât creatinina.

Markeri cardiaci:

- Peptida natriuretică de tip B (BNP) și NT-proBNP: Nivelurile crescute indică disfuncție cardiacă și pot fi, de asemenea, influențate de disfuncția renală.

Biomarkeri noi și emergenți

Acești biomarkeri oferă o detectare mai timpurie a SCR și o înțelegere mai cuprinzătoare a procesului bolii.

Biomarkeri ai leziunilor renale:

- Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL): Un marker sensibil pentru insuficiența renală acută (IRA) precoce, detectabil cu 48-72 de ore înainte de creșterea nivelului de creatinină.

- Cistatina C (CysC): Un marker funcțional al ratei de filtrare glomerulară (RFG) care este mai sensibil decât creatinina pentru IRA precoce și boala renală cronică (BRC).

Biomarkeri ai funcției (filtrare și integritate glomerulară)

Albuminuria este un biomarker ieftin și disponibil pe scară largă, care poate reflecta nu numai leziunile glomerulare, ci și disfuncția endotelială. În trei studii ample privind insuficiența cardiacă cronică, microalbuminuria (30–299 mg/g) și macroalbuminuria (≥ 300 mg/g) au fost asociate cu un risc crescut de 1,4–1,8 ori de deces din orice cauză, deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Albuminuria a prezis aceste rezultate independent de creatinina serică, HbA1c și fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS). Deși există tratamente pentru reducerea albuminuriei (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)), este nevoie de studii suplimentare pentru a stabili dacă țințirea albuminuriei îmbunătățește prognosticul în sindromul cardiorenal (SCR).

Cistatina-C, un inhibitor al proteazăi cisteinice de 13 kDa, este produsă la o rată constantă de către toate celulele nucleate și este filtrată liber prin glomerul, este reabsorbită aproape complet și nu este secretată de tubii renali. Cistatina-C inhibă proteazele cisteinice care degradează collagenul și elastina din familia catepsinelor și protejează împotriva aterosclerozei la șoarecii cu deficit de apolipoproteină E, deși rolul său în CRS este neclar. Atât în insuficiența cardiacă acută, cât și în cea cronică, nivelurile crescute de cistatină-C plasmatică sau urinară au fost asociate cu un risc crescut de 2-3 ori de deces din orice cauză, independent de creatinina serică sau de eGFR. În insuficiența cardiacă acută (ICA), cistatina C plasmatică a avut o capacitate modestă de predicție a leziunii renale acute (LRA) (AUC-ROC = 0,68) și a decesului de orice cauză sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă

³ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, in: *Kidney International*, 2024, 105(4, Suppl.), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

(AUC-ROC = 0,73; IC 95%: 0,66–0,80), oferind valoare prognostică suplimentară față de prohormonul N-terminal al peptidei natriuretice de tip B (NT-proBNP) și troponină⁴.

Spre deosebire de creatinina serică, cistatina C plasmatică nu este influențată de masa musculară; totuși, ambele pot fi afectate de statusul volemic și de modificările hemodinamice renale. În studiul Renal Optimization Strategies Evaluation–Acute Heart Failure (ROSE-AHF), diureza agresivă impusă prin protocol a determinat agravarea funcției renale (WRF), definită printr-o scădere $\geq 20\%$ a eGFR estimată pe baza cistatinei C, la 21,2% dintre participanți, fără a fi însă asociată cu o creștere a markerilor de leziune tubulară renală. Acest fapt sugerează că markerii tubulari ar putea fi utili în diferențierea dintre leziunea renală acută asociată depleției volumice induse de diuretice și leziunea parenchimatooasă renală în sindromul cardiorenal de tip ¹⁵.

Galectina-3 este o glicoproteină de 30 kDa, sintetizată în principal de macrofage, implicată în depunerea de collagen de către fibroblaste și, implicit, în dezvoltarea fibrozei cardiace. Nivelurile plasmatic de galectină-3 sunt, de asemenea, invers corelate cu funcția renală și, prin urmare, acest marker poate reflecta atât fibroza cardiacă, cât și funcția renală. În insuficiența cardiacă acută, deși NT-proBNP s-a dovedit superior galectinei-3 pentru diagnostic, galectina-3 poate avea o valoare prognostică superioară pentru mortalitatea la 60 de zile (AUC-ROC = 0,74 vs. 0,67; $p = 0,05$) și s-a asociat, în analiza multivariată, cu un risc de 14,3 ori mai mare de deces de orice cauză sau de spitalizare recurentă pentru insuficiență cardiacă⁶. În insuficiența cardiacă cronică, galectina-3 a prezis doar modest decesul din orice cauză (AUC-ROC = 0,612; IC 95%: 0,538–0,685) și decesul din orice cauză sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă (AUC-ROC = 0,58; IC 95%: 0,55–0,61). Analiza cumulată a studiilor clinice privind insuficiența cardiacă cronică (eGFR medie 54–58 ml/min/1,73 m²) a arătat că valorile crescute ale galectinei-3 s-au asociat cu un risc de 1,6–2 ori mai mare de deces de orice cauză sau de spitalizare pentru insuficiență cardiacă⁷.

Proencefalina A este un opioid endogen, iar nivelurile sale plasmatic sunt invers corelate cu rata filtrării glomerulare. În insuficiența cardiacă acută, proencefalina A a avut o capacitate modestă de predicție a agravării funcției renale (AUC-ROC = 0,69) și s-a asociat independent cu mortalitatea la 1 an sau cu spitalizarea pentru insuficiență cardiacă⁸.

⁴ Dupont, M., Shrestha, K., Singh, D., Finucan, M., & Tang, W.H.W. Lack of concordance in defining worsening renal function by rise in creatinine vs rise in cystatin C., in: *Congestive Heart Failure*, 2013, 19, E17–E21. <https://doi.org/10.1111/chf.12015>

⁵ Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Jr., Colvin, M.M., ... Westlake, C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 2017, 136(6), e137–e161.

⁶ Maisel, A.S., Daniels, L.B., Anand, I.S., McCullough, P.A., & Chow, S.L. Utility of natriuretic peptides to assess and manage patients with heart failure receiving angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor therapy, in: *Postgraduate Medicine*, 2018, 130, 299–307. <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1440873>.

⁷ Pliquet, R.U. Cardiorenal syndrome: An updated classification based on clinical hallmarks, in: *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(10), 2896. <https://doi.org/10.3390/jcm11102896>.

⁸ McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., ... ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, in: *European Heart Journal*, 2021, 42(36), 3599–3726.

Biomarkeri ai afectării tubului renal: Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă

Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) este o proteină de 25 kDa secretată de neutrofile imature, celulele epiteliale (inclusiv epiteliul tubular renal) și cardiomiocite ca răspuns la inflamație. Deși NGAL a fost studiat pe larg ca marker al leziunii tubulare renale, acesta joacă și un rol în fibroza cardiovasculară mediată de mineralocorticoizi.

În chirurgia cardiacă neonatală și pediatrică, NGAL plasmatic și urinar au fost detectabile la 2 ore după operație (comparativ cu 1-3 zile pentru creatinina serică) și au avut performanțe excepționale în prezicerea IRA (0,92–0,998) [9]. Aceste diferențe subliniază importanța luării în considerare a timpului și a funcției renale inițiale la evaluarea biomarkerilor. Într-adevăr, pentru diagnosticarea IRA la pacienți în stare critică din unitatea de terapie intensivă, cistatina-C, interleukina-18 (IL-18), NGAL, molecula-1 pentru leziunea renală (KIM-1) și γ -glutamyltranspeptidaza au demonstrat performanțe optime mai devreme (≤ 12 ore după leziune) la pacienții cu funcție renală preservată ($\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min}$) și mai târziu (12-36 ore după leziune) la pacienții cu funcție renală redusă ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$).

Tubul renal: Molecula 1 a leziunii renale

Molecula 1 a leziunii renale (KIM-1) este o glicoproteină transmembranară cu domenii de imunoglobulină și mucină, care este exprimată de epiteliul tubulilor renali proximali ca răspuns la leziune și facilitează fagocitoza celulelor tubulare apoptotice. În insuficiența cardiacă cronică, nivelurile crescute de KIM-1 urinar au fost asociate modest cu un risc crescut de 10-15% de deces din orice cauză sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, dar nu a prezis IRA și nici tranziția de la IRA la IRC în insuficiența cardiacă acută. În schimb, KIM-1 urinar măsurat la 12 ore după intervenția chirurgicală cardiacă a prezis IRA cu performanță bună (ASC-ROC 0,83-0,88), și un prag ridicat pentru KIM-1 urinar (tertila cea mai mare vs. cea mai mică) a fost asociat cu o dublare a riscului de mortalitate la 3 ani, independent de IRA postoperatorie.

Tubul renal: IL-18. Interleukina-18 (IL-18) este o citokină proinflamatorie de 18 kDa produsă de celulele imune (de exemplu, macrofage) și celulele neimune (de exemplu, celulele endoteliale vasculare și celulele tubulare renale proximale) ca răspuns la leziunile tisulare prin activarea inflammasomului NLRP3, care provoacă moartea celulară programată atât în cardiomiocite, cât și în celulele tubulare renale⁹.

Tubul renal: Proteina care leagă acizii grași hepatici (L-FABP), N-acetil-beta-D-glucosaminidaza (NAG) și angiotensinogenul urinar

Proteinele care leagă acizii grași (FABP) sunt o familie de proteine citoplasmatică de 15 kDa implicate în transportul intracelular al acizilor grași cu lanț lung. L-FABP este localizată pe celulele tubulare proximale renale și poate reduce stresul oxidativ prin legarea produselor de oxidare a acizilor grași. NAG este o enzimă mare de la marginea periei lizozomale ($>130 \text{ kDa}$), exprimată predominant pe celulele tubulare proximale și nu este filtrată liber. La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace, combinarea L-FABP urinar și NAG la 4 ore după intervenția chirurgicală cu factorii clinici preoperatori (inclusiv demografice, comorbidități și creatinina serică) a îmbunătățit predicția IRA comparativ cu factorii clinici preoperatori individuali (AUC-ROC 0,86, 0,74–0,93 vs. 0,79, 0,66–0,88, $p < 0,05$)¹⁰.

⁹ Patel, R.B., Fonarow, G.C., Greene, S.J., Zhang, S., Alhanti, B., DeVore, A.D., ... Vaduganathan, M. Kidney function and outcomes in patients hospitalized with heart failure, in: *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 78(4), 330–343

¹⁰ Bhandari, S., Mehta, S., Khwaja, A., Cleland, J.G.F., Ives, N., Brettell, E., ... STOP-ACEi Trial Investigators. Renin–angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease, in: *The New England Journal of Medicine*, 2022, 387(22), 2021–2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210639>

În insuficiența cardiacă cronică, nivelurile crescute de NAG urinar au fost, de asemenea, asociate cu un risc crescut de 1,2 ori de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și un risc crescut de 1,3-1,4 ori de deces din orice cauză în modelele multivariate. În insuficiența cardiacă acută, angiotensinogenul urinar a prezis, de asemenea, IRA (AUC-ROC 0,78) și decesul din orice cauză (AUC-ROC 0,85)¹¹.

Miocit cardiac:

Troponina cardiacă I (cTnI) și T (cTnT) sunt biomarkeri diagnostici și prognostici stabiliți în infarctul miocardic și IC. În timp ce nivelurile de troponină sunt crescute la persoanele cu BRC din cauza clearance-ului plasmatic redus, valorile crescute ale cTnT au fost asociate cu un risc de 2-6 ori crescut de evenimente cardiovasculare, dar nu cu deces din orice cauză, după ajustarea pentru funcția renală. Ajustarea pragului cTnT a menținut o performanță bună în detectarea infarctului miocardic acut la persoanele cu IRC (cTnT > 350 ng/L (prag standard > 14 ng/L) pentru eGFR < 15 ml/min/1,73 m²: sensibilitate 95%, specificitate 97%; prag cTnT > 43,2 ng/L pentru eGFR < 60 ml/min/1,73 m²: sensibilitate 92%, specificitate: 88%).

Întindere ventriculară cardiacă: Peptidă natriuretică cerebrală și proBNP N-terminal.

Pro-BNP este secretat de cardiomiocite în ventricul și atri ca răspuns la întinderea peretelui ventricular și este scindat în BNP activ și NT-proBNP inactiv, ambii fiind biomarkeri stabiliți în insuficiența cardiacă. Deși NT-proBNP este crescut la persoanele cu IRC, valorile crescute ale NT-proBNP au fost încă asociate cu un risc crescut de 1,3 ori de evenimente cardiovasculare și un risc crescut de 1,6 ori de deces din orice cauză, după ajustarea în funcție de funcția renală [10]. La persoanele cu IRC, atât BNP, cât și NT-proBNP au demonstrat o capacitate predictivă moderată pentru decesul din orice cauză și/sau evenimentele cardiovasculare la diferite valori prag. Pentru IRC în stadiul 1-3, BNP > 90,8 pg/ml (AUC-ROC 0,699) și NT-proBNP > 259,7 pg/ml (AUC-ROC 0,702) au prezis decesul din orice cauză. Prin comparație, pentru IRC în stadiul 4-5, valorile BNP > 157,0 pg/ml (AUC-ROC 0,666) și NT-proBNP > 5.111,5 pg/ml (AUC-ROC 0,720) au prezis decesul din orice cauză sau evenimentele cardiovasculare. Cinetica NT-proBNP ar fi putut îmbunătăți utilitatea clinică în populația cu IRC, cu o dublare a NT-proBNP asociată cu un risc crescut de 1,4 ori de evenimente cardiovasculare la afro-americanii cu IRC în analiza multivariată.

Biomarkeri ai opririi ciclului celular

Inhibitor tisular al metaloproteinazei-2 x proteina 7 de legare a factorului de creștere asemănător insulinei [TIMP2], [IGFBP7] TIMP2 și IGFBP7 sunt implicate în oprirea ciclului celular G1 în fazele incipiente ale leziunii celulare, iar produsul concentrațiilor urinare de TIMP2IGFBP7 (NephroCheck) este primul test aprobat de Food and Drug Administration pentru a evalua riscul de IRA, bazat pe studii efectuate la pacienți în stare critică din unitatea de terapie intensivă.

Provocări actuale în implementarea noilor biomarkeri

Biomarkerii menționați anterior demonstrează utilitatea diagnostică pentru IRA și/sau evenimentele cardiace, deși implementarea rămâne dificilă. Sugestiile cheie pentru utilizarea biomarkerilor din cadrul celei de-a 23-a reuniuni a Inițiativei pentru Calitatea Bolilor Acute au inclus combinarea biomarkerilor de leziuni și funcționali pentru a identifica pacienții cu risc crescut de IRA, pentru a îmbunătăți acuratețea diagnostică a IRA, pentru

¹¹ McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., ... ESC Scientific Document Group. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, in: *European Heart Journal*, 2023, 44(37), 3627–3639.

a discrimina etiologia IRA și pentru a evalua severitatea IRA. În sindromul renal cronic (SCR), biomarkerii ne pot ajuta să înțelegem interacțiunea dintre leziunile cardiace și renale. Biomarkerii leziunilor renale (de exemplu, NGAL plasmatic/urinar, IL-18 urinar, KIM-1 urinar, L-FABP urinar, NAG urinar și angiotensinogen urinar) și biomarkerii stopării ciclului celular (de exemplu, [TIMP2], [IGFBP7] urinar) pot informa în SCR de tip 1, iar biomarkerii leziunilor cardiace (de exemplu, troponina și BNP) în SCR de tip 3 și 4. În schimb, utilitatea biomarkerilor în SCR de tip 2 și 5 necesită studii suplimentare.

Deși markeri potențial mai sensibili ai RFG (de exemplu, cistatina-C plasmatică și proencefalina A) pot fi informativi în SCR de tip 2, galectina-3 plasmatică poate fi informativă atât în SRC de tip 2, cât și în SRC de tip 4, deoarece este atât un marker al RFG, cât și al fibrozei cardiace, iar SCR de tip 5 necesită probabil o combinație de biomarkeri, deoarece reflectă leziuni cardiace și renale simultane. Cu toate acestea, intervențiile în SCR rămân limitate, iar puțini biomarkeri existenți (de exemplu, albuminuria, galectina-3 plasmatică, angiotensinogenul urinar, BNP plasmatic și NT-proBNP) oferă informații despre țintele terapeutice care pot fi benefice pentru pacienții cu SRC.

Diureticile de ansă rămân tratamentul de primă linie pentru eliminarea fluidelor în insuficiența cardiacă (IC), însă studiile pe animale ridică îngrijorări cu privire la activarea SRAA mediată de furosemid și fibroza miocardică și renală ulterioară. Deși fibroza mediată de aldosteron în SCR sugerează că inhibitorii SRAA și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi pot fi benefici, riscul de hiperkaliemie sau IRA poate limita utilizarea lor. Axa trombospondină-1/CD47, glicocalixul și IL-1 β sunt biomarkeri noi emergenți în bolile cardiovasculare, care pot oferi, de asemenea, valoare prognostică și ținte terapeutice în sindromul cardio-renal.

Axa Trombospondină-1 (TSP-1)/CD47

TSP-1 este o proteină matricelulară de 480 kDa secretată de țesut ca răspuns la hipoxie și se leagă de CD47 pentru a limita vasodilatația mediată de oxid nitric (NO), limitând astfel perfuzia tisulară. Axa TSP-1/CD47 a fost implicată în leziunea de ischemie-reperfuzie renală (IRI), ateroscleroza, disfuncția endotelială, hipertensiunea pulmonară și evenimentele vaso-ocluzive în anemia falciformă.

Sindecin-1. Glicocalixul este o structură bogată în carbohidrați, cu grosimea de 0,5–8 μ m, compusă din glicoproteine (de exemplu, sindecin-1) legate de lanțuri laterale de glicozaminoglican (de exemplu, heparan sulfat și hialuronan), care acoperă celulele endoteliale vasculare și îi guvernează funcția de barieră, precum și proprietățile antiadezive și anticoagulante. Degradarea glicocalixului a fost propusă ca un marker precoce al disfuncției endoteliale, care a fost din ce în ce mai mult recunoscută ca un proces critic în SCR. În insuficiența cardiacă acută, nivelurile serice crescute de sindecin-1 la internarea în spital au prezis IRA (AUC-ROC 0,741), IRA severă (AUC-ROC 0,812) și deces în spital (AUC-ROC 0,788) și a fost asociată cu un risc crescut de 1,3 ori de deces din orice cauză la 6 luni în analiza multivariată. În insuficiența cardiacă cronică, valorile serice crescute ale sindecin-1 au avut un prognostic favorabil în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată (risc de 2 ori crescut de deces din orice cauză sau spitalizare), dar nu și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă.

Terapiile cu siguranță dovedită la om, reutilizate pentru regenerarea glicocalixului (de exemplu, albumină, sulodexid, plasmă proaspătă congelată, hidroclorid, etanercept, ro-suvastatină, metformină și heparină) pot reprezenta, de asemenea, potențiale noi tratamente în SCR.

Interleukina-1 β (IL-1 β)

Similar cu IL-18, IL-1 β este implicată în activarea inflammasomului NLRP3 în leziunile miocardice și renale. Canakinumab, un anticorp monoclonal umanizat care vizează IL-1 β , a redus evenimentele cardiovasculare cu 15% la 10.061 de pacienți cu infarct miocardic anterior, deși cu prețul creșterii infecțiilor fatale. Rezultate similare au fost raportate în subgrupul BRC.

Concluzii. Sindromul cardiorenal este o afecțiune din ce în ce mai frecventă în rândul populației multimorbide atât la adulți, cât și la copii cu o povară semnificativă pentru sănătate și puține tratamente eficiente. Studiile actuale privind biomarkerii în SCR s-au concentrat în mare măsură pe prognostic, iar traducerea clinică a fost limitată de datele insuficiente care îi compară cu biomarkerii tradiționali. În plus, puțini biomarkeri oferă perspective asupra bazei mecanistice a bolii necesare pentru a fundamenta strategiile terapeutice. Am subliniat căile cu care este asociat fiecare biomarker, precum și biomarkerii indicați cu cea mai mare aplicabilitate clinică, pe baza calității dovezilor existente. Diagnosticul biomarkerilor necesită cercetări și validări suplimentare într-o cohortă mai mare de pacienți cu sindrom cardiorenal. De remarcat, performanța biomarkerilor va depinde de funcția renală, momentul colectării și tipul de sindrom cardiorenal.

THE STRUCTURE OF OVERALL MORBIDITY IN CHILDREN AFFECTED BY PARENTAL LABOR MIGRATION AND THE MEDICAL-SOCIAL RISK FACTORS FOR THEIR HEALTH

Structura morbidității generale la copiii afectați de migrația pentru muncă a părinților și factorii de risc medico-sociali pentru sănătatea acestora

CZU: 616-092.11-053.2:331.556.4(478

DOI: 10.5281/zenodo.20179136

Galina GORBUNOV

<https://orcid.org/0000-0003-1553-6265>

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, "Nicolae Testemițanu" University of Medicine and Pharmacy

E-mail: galina.gorbunov@usmf.md

Ninel REVENCO

<https://orcid.org/0000-0002-5229-7841>

Doctor hab. of Medical Sciences, prof., Department of Pediatrics, "Nicolae Testemițanu" USMF

E-mail: ninel.revenco@usmf.md

Larisa SPINEI

<https://orcid.org/0000-0002-5370-9801>

Doctor hab. of Medical Sciences, prof., Department of Social Medicine and Management "Nicolae Testemițanu", USMF "Nicolae Testemițanu"

E-mail: larisa.spinei@usmf.md

Summary. O populație sănătoasă este condiția necesară pentru un capital uman productiv și, prin urmare, pentru dezvoltarea social-economică a țării. În prezent, Republica Moldova s-a confruntat cu un nou fenomen social, cu impact major asupra copiilor și anume migrația unui număr din ce în ce mai mare de părinți către țările cu o economie mai dezvoltată. Astăzi, plecarea părinților la muncă peste hotare a devenit o realitate care necesită o analiză minuțioasă. Conform datelor Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pentru anul 2024 numărul total de copii rămași fără îngrijire părintească în urma migrației a fost de 26689, iar la începutul anului 2025 au fost înregistrați 29186 de copii cu părinți migrați la muncă. În acest context, am studiat impactul migrației de muncă a părinților asupra sănătății copiilor prin prisma aprecierii structurii morbidității generale a copiilor marcați de migrația parentală de muncă și factorilor medico-sociali de risc pentru sănătatea lor. Informațiile privind nivelul și determinanții stării de sănătate pentru copiii marcați de migrația parentală de muncă, reprezintă o sursă pentru identificarea priorităților și fundamentarea deciziilor, privind intervențiile viitoare, care ar putea să asigure punerea în aplicare a cerințelor Strategiei Naționale de Sănătate 2021–2030, aria strategică de intervenție pentru domeniul sănătății publice, îmbunătățirea stării de sănătate și calității vieții copiilor migranților.

Key words: copii, migrația de muncă, morbiditatea generală, factori de risc ai sănătății.

Introduction

A healthy population is a necessary condition for a productive human capital and, therefore, for the socio-economic development of the country. The state of the population's

focus on the psychological impact of parental labor migration on children, whereas only a limited number address its adverse effects on their physical health⁵. In this context, we have studied the impact of parental labor migration on the health of children through the assessment of the structure of overall morbidity in children affected by parental labor migration and the medical-social risk factors for their health.

Materials and Methods

The study was conducted at the Department of Pediatrics of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova. The study population comprised 165 children affected by parental labor migration from four districts of the Republic of Moldova. Data collection was possible based on the agreement given by the Ministry of Health of the Republic of Moldova and the Ministry of Education and Research of the Republic of Moldova. To highlight the factors of action on the morbidity of children affected by the migration process, a case-control study was used. Within this study, the following instruments were used: Questionnaire for interviewing the child affected by parental labor migration, Questionnaire for interviewing the parent/guardian of the child affected by parental labor migration, and the Child Development Booklet (Statistical Form no. 112/e)⁶. Within the research, parametric and non-parametric techniques were applied: Student's t-test (t); ANOVA test; χ^2 test and Fisher's exact test; non-parametric Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests; to verify the homogeneity of the compared groups, the Levine test and the Post Hoc test with Bonferroni correction were used⁷. The correlation analysis between the continuous variables was performed by determining the Pearson and Spearman correlation coefficients. For the case-control study, the analysis of the results was performed by calculating the following indicators: odds ratio (Odds Ratio, OR/RS); risk factors on the morbidity of children. The results obtained were subjected to statistical analysis with the

nov, G. Copiii marcați de migrația parentală de muncă: sănătatea fizică și cea socială, in: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2020, nr. 1(83), p. 65–70; Eteo, C.; Ferdohleb, A.; Ștefăneț, S. *Managementul îngrijirii și supravegherii copiilor sub vârsta de 5 ani*. Monografie. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2011, 216 p.

⁵ Gorbunov, G. Assessing the Impact of Parental Labor Migration on Children's Health, in: Son-tea, V.; Tiginyanu, I.; Railean, S. (eds.). 6th International Conference on Nanotechnologies and Bio-medical Engineering (ICNBME 2023). IFMBE Proceedings, vol. 92. Cham: Springer, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-42782-4_30; Antia, K.; Boucsein, J.; Deckert, A.; et al. Effects of International Labour Migration on the Mental Health and Well-Being of Left-Behind Children: a systematic literature review, in: *Int J Environ Res Public Health*, 2020, vol. 17, nr. 12, art. 4335. DOI: 10.3390/ijerph17124335.

⁶ Cojocaru, A.; et al. Carnet de dezvoltare a copilului (agendă pentru familie). [Chișinău]: Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; UNICEF Moldova, 2013. (Document online).

⁷ Rațăit, J.; Lindert, J.; Antia, K.; et al. Parent Emigration, Physical Health and Related Risk and Preventive Factors of Children Left Behind: a systematic review of literature, in: *Int J Environ Res Public Health*, 2021, vol. 18, nr. 3, art. 1167. DOI: 10.3390/ijerph18031167; Eteo, C.; Ferdohleb, A.; Ștefăneț, S. *Managementul îngrijirii și supravegherii copiilor sub vârsta de 5 ani*. Monografie. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2011, 216 p.; Ferdohleb, A.; Gamureac, D.; Spinei, L. Particularități ale calității vieții copiilor cu maladii oncohematologice, in: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău, 2020, nr. 5(87), pp. 63–68; Fu, Y.; Jordan, L. P.; Zhou, X.; Chow, C.; Fang, L. Longitudinal associations between parental migration and children's psychological well-being in Southeast Asia: the roles of caregivers' mental health and caregiving quality, in: *Soc Sci Med*, 2023, vol. 320, art. 115701. DOI: 10.1016/j.socscimed.2023.115701.

application of the Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL and SPSS 26.0 (SPSS Inc) programs.

Results. We can reflect on the health status of children affected by migration by estimating the morbidity structure, which is strongly influenced by all health determinants: accessibility and quality of medical services; level of immunization, diagnostic performance; correctness of coding; population's addressability. Studying the health of migrant children and presenting the results in the form of a structure are important for: developing and implementing prevention measures; monitoring diseases; planning health care; researching the etiology and clinical picture of the disease; estimating the social and economic impact associated with diseases.

Starting from the hypothesis of the impact of parental labor migration on the health status of children and through the prism of the above, we considered it appropriate to analyze the structure of overall morbidity in children affected by parental labor migration (Figure 1). As shown in Figure 1, respiratory diseases accounted for the largest proportion of overall morbidity (58.5%), followed by disorders of the eye, adnexa, ear, and mastoid process (5.5%) and injuries, poisoning, and certain other consequences of external causes (4.9%). Next, we present in descending order the other components of the morbidity structure: nervous system disorders and skin and subcutaneous tissue disorders noted shares of 4.4%; certain infectious and parasitic diseases and neoplastic disorders, of the blood and blood-forming organs and certain disorders of the immune mechanism presented respective shares of 4.3 and 4.2%; digestive system disorders announced the share of 3.6%, and musculoskeletal and connective tissue disorders, respectively, of 2.8%.

Part of the study also became the evaluation of the morbidity structure of the patients in the control group. The comparative study of patients from both groups recorded more impressive values, with a few exceptions, of the shares per disease classes in the patients of group I. At the same time, we mention that we also detected some particularities in the ranking distribution of disease classes (Table 1).

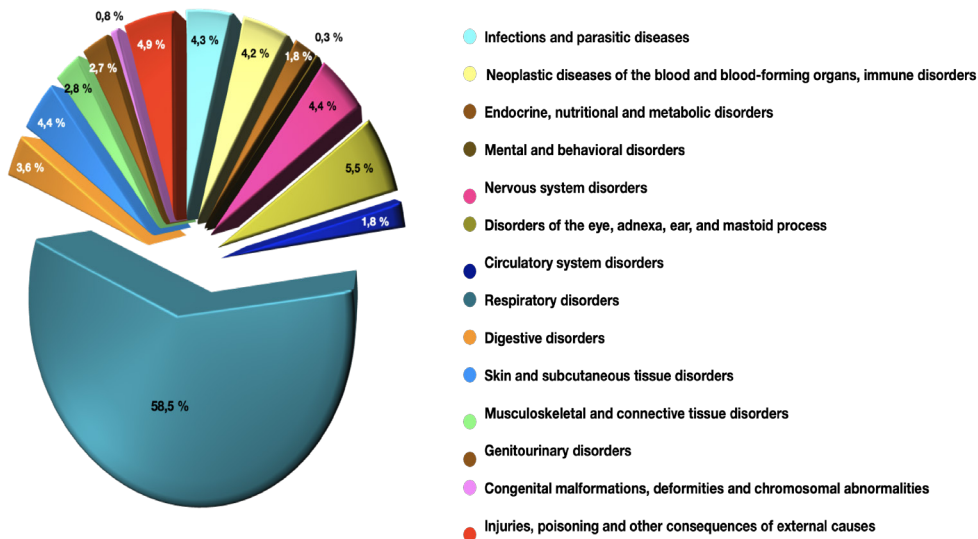


Figure 1. Structure of overall morbidity in children affected by parental labor migration, by disease classes (%)

Table 1. Comparative scale and hierarchy of general morbidity of the children included in the study

No	Chapter heading CIM X	Group I (no.165)				Group II (no.165)			
		%	CI	N	Rank	%	CI	N	Rank
I	Infections and parasitic diseases	4,3	3,7 - 4,9	170	6	3,7	3,0 - 4,4	99	8
II	Neoplastic diseases of the blood and blood-forming organs, immune disorders	4,2	3,6 - 4,8	166	7	4,0	3,3 - 4,7	107	7
III	Endocrine, nutritional and metabolic disorders	1,8	1,4 - 2,2	71	11	2,0	1,5 - 2,5	54	12
IV	Mental and behavioral disorders	0,3	0,1 - 0,5	12	14	0,2	0,0 - 0,4	5	14
V	Nervous system disorders	4,4	3,8 - 5,0	174	4	4,3	3,5 - 5,1	115	5
VI	Disorders of the eye, adnexa, ear, and mastoid process	5,5	4,8 - 6,2	218	2	5,4	4,5 - 6,3	144	2
VII	Circulatory system disorders	1,8	1,4 - 2,2	71	12	2,4	1,8 - 3,0	64	11
VIII	Respiratory disorders	58,5	57,0 - 60,0	2318	1	57,5	55,6 - 59,4	1537	1
IX	Digestive disorders	3,6	3,0 - 4,2	143	8	3,4	2,7 - 4,1	91	9
X	Skin and subcutaneous tissue disorders	4,4	3,8 - 5,0	174	5	4,2	3,4 - 5,0	112	6
XI	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2,8	2,3 - 3,3	111	9	4,4	3,6 - 5,2	118	4
XII	Genitourinary disorders	2,7	2,2 - 3,2	107	10	2,4	1,8 - 3,0	64	10
XV	Congenital malformations, deformities and chromosomal abnormalities	0,8	0,5 - 1,1	32	13	1,6	1,1 - 2,1	43	13
XVII	Injuries, poisoning and other consequences of external causes	4,9	4,2 - 5,6	194	3	4,5	3,7 - 5,3	120	3
	Total	100,0		3961		100,0		2673	

For example, the ranking in the compared groups was identical only in the case of the first 3 places, after which both the shares and the order were different. In the patients of group II, places 4 - 5 - 6 and 7 were occupied by: musculoskeletal system disorders and connective

tissue with a share of 4.4%; nervous system disorders with a share of 4.3%; skin and subcutaneous tissue disorders and neoplastic disorders of the blood and blood-forming organs and certain disorders of the immune mechanism with respective shares of 4.2 and 4.0%.

It is important to note that, within our research, we have elucidated differences when comparing the shares and ranking in the morbidity structure of migrant children with the data of official statistical publications. According to these data, in the structure of incidence on the main groups of diseases in children aged 0-14 years, in the first place, with a share of 71.6% - Respiratory system diseases, which is 1.2 times higher, versus the share of migrant children. The next divergence is that, in second place, in the morbidity structure of the patients in group I are placed eye disorders, adnexa, ear and mastoid process, and in the official statistics - Infectious and parasitic diseases with a share of 6.6%, 1.5 times higher than in migrant children. The third placement in the official statistics is occupied by Skin and subcutaneous cellular tissue diseases with a share of 4.2%, while in the patients of group I it is reserved for - injuries, poisonings and certain other consequences of external causes with a share of 4.9%. This gap in shares can be explained not by a lower morbidity of migrant children, but by a lower addressability and accessibility to medical assistance institutions of these children, which is very alarming and, at the same time, an invocator for the elaboration at the national level of measures to increase accessibility to medical assistance for all children, including those temporarily left without parental care.

Starting from the reasoning of the dependence of the morbidity of children with parents who have gone to work on the presence of numerous environmental risk factors, the vector of research has been oriented towards the assessment of medico-biological and social factors, conjugated to the studied index.

Among the risk factors for the increase in morbidity of migrant children, described in the specialized literature, are listed: food deficiency, precarious living conditions and poverty, non-compliance with hygiene rules, the presence of various abuses, limited access to medical assistance, the presence of some pathologies.

To determine the risk factors that lead to the progression of the morbidity of migrant children, we used the canonical analysis method. This methodology was applied to highlight the link that exists between two groups of variables, determining a linear combination of the characteristics of the first group (overall morbidity) and the linear combination of the second group of characteristics (risk factors), which are the most closely correlated. In order to evaluate the risk factors, a table was compiled, which included the values of the odds ratio (OR), the confidence interval (95% CI) and the statistical significance, which allowed us to outline the succession of the importance of the assessed risk factors (Table 2).

Table 2. Hierarchy of risk factors associated with the health of children affected by parental labor migration

No	Assessed factor	Group I	Group II	OR	95% CI	p	Rank
1	TB/contact TB/ TB virage	124	11	42,34	20,9 - 85,8	< 0,0001	I
2	Irregular meals, (less than 2 times / day)	38	26	24,39	5,8 - 103,0	< 0,0001	II
3	Insufficient financial resources	109	20	14,11	7,9 - 24,9	< 0,0001	III

4	Anemia	99	17	13,06	7,1 - 23,6	< 0,0001	IV
5	Poor hygiene (hand washing with soap less than once / day)	62	8	11,81	5,4 - 25,7	< 0,0001	V
6	Physical abuse	37	4	11,6	4,0 - 33,5	< 0,0001	VI
7	Vaccination program non-compliance	103	29	7,79	4,7 - 13,0	< 0,0001	VII
8	Delayed health care provision	37	6	7,66	3,14 - 18,7	< 0,0001	VIII
9	Large family (> 3 people)	113	65	7,44	5,23 - 17,4	< 0,0001	IX
10	Impossibility to purchase all the prescribed medicines	1043	32	7,09	4,3 - 11,7	< 0,0001	X
11	Use of non-drug treatment methods	100	30	6,92	4,18 - 11,5	< 0,0001	XI
12	Family disintegration	74	18	6,64	3,7 - 11,8	< 0,0001	XII
12	Hereditary, congenital disorders	88	29	5,36	3,2 - 8,9	< 0,0001	XIII
13	Poor hygiene (bathing less than once / day)	84	29	4,86	2,9 - 8,1	< 0,0001	XIV
14	Mental abuse	42	11	4,78	2,3 - 9,7	< 0,0001	XV
15	Serious and emergency conditions	52	19	3,54	1,98 - 6,3	< 0,0001	XVI
17	Limited geographical accessibility to healthcare	21	11	2,04	1,0 - 4,4	0,07	XVII
18	Urogenital diseases	99	67	2,04	1,3 - 3,2	0,0015	XVIII

According to the results obtained, in the first place, among the risk factors that lead to an increase in the morbidity of migrant children is the presence of tuberculosis, turning or contacts with TB patients. The second place is occupied by irregular, rare feeding; the third place is attributed to the lack of financial resources, and the presence of anemia is attested in the fourth place, followed by the fifth place reserved for rare sanitation. The presence of physical abuse, non-compliance with the vaccination plan and the untimeliness of the provision of medical assistance are passed in the respective places VI-VII and VIII.

The elucidation of the risk factors, tangible to the health status of children separated from their parents, facilitated the elaboration of the standard for the surveillance and prophylaxis of the negative effects on the health of children, conditioned by parental labor migration (Annex 6). Regrettably, but it was not possible to compare the results of our research with the accounts of other authors, because we did not find any data described in the scientific literature of specialty with reference to the hierarchy of risk factors for the health of migrant children.

The health of the population is one of the basic conditions for the sustainable economic and social development of any country, and the mission of specialists in the health system is

to ensure access to quality health services for all categories of the population. The medical system in the Republic of Moldova is going through a difficult period, and labor migration has revealed all the gaps in this system. It is current to develop clear visions on how to improve the situation in the health sector so that medical workers have decent working conditions and financial motivation, and patients, including migrant children, have access to medical services, anytime and anywhere.

Conclusion

Information on the level and determinants of health status for children affected by parental labor migration represents a source for identifying priorities and substantiating decisions regarding future interventions that could ensure the implementation of the requirements of the National Health Strategy 2021–2030, the strategic intervention area for the field of public health, improving the health status and quality of life of migrant children.

INCIDENȚA BOLILOR TRANSMISE DE CĂPUȘE ÎN EUROPA ȘI FEDERAȚIA RUSĂ

Incidence of tick-borne diseases in Europe and the Russian Federation

CZU: 616.993:576.895.4/.7(478)

DOI: 10.5281/zenodo.20179147

Olga SOFRONIE<https://orcid.org/0000-0002-1783-148X>

asist. univ., Disciplina de microbiologie și imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: olga.sofronie@usmf.md

Summary. Tick-borne diseases represent a major public health concern in Europe and the Russian Federation, primarily transmitted by vectors of the *Ixodes* genus. An analysis of epidemiological data between 2015 and 2022 highlights that Lyme disease is the most prevalent vector-borne infection in Europe, showing a steady increase in incidence. In contrast, levels in Russia remain relatively stable, though with a significant burden in the Ural and Siberia regions. Regarding tick-borne encephalitis (TBE), the European incidence nearly doubled during the analyzed period, reaching a threshold of 3-7 cases per 100,000 inhabitants, with higher rates in the Baltic states. Russia reports a stable incidence but faces disproportionately concentrated severe viral subtypes in Siberia and the Volga region. The expansion of these vectors is driven by climate change, ecological shifts, and human behavior. Although the study has limitations due to variations in diagnostic and reporting practices across countries, the findings underscore the need to strengthen integrated surveillance programs and expand prophylactic measures, such as TBE vaccination. The results demonstrate the importance of coordinated public health strategies to counter vector dynamics over the next decade.

Key words: Lyme disease, TBE, TBEV, Europe, Russia.

Introducere

Infecțiile transmise prin mușcătura de căpușă constituie una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică la nivel european și eurasiatic, datorită răspândirii extinse a vectorilor și a diversității agenților patogeni pe care îi vehiculează. În ultimele decenii, Europa și Federația Rusă au devenit regiuni de referință în studiul acestor infecții, atât prin complexitatea ecologică a zonelor endemice, cât și prin particularitățile epidemiologice raportate¹.

Dintre numeroasele boli transmise prin căpușe, două se disting prin relevanța clinică și impactul populațional: boala Lyme (BL), cauzată de complexul *Borrelia burgdorferi* sensu lato și encefalita transmisă de căpușe (TBE – Tick-borne encephalitis), determinată de virusul TBEV (Tick-borne encephalitis virus). Boala Lyme reprezintă cea mai frecventă infecție transmisă prin vectori din Europa, fiind raportată în majoritatea țărilor din zona temperată și boreală, cu distribuție heterogenă și cu zone hiperendemice în regiunile baltice și centrale².

¹ Mirko Faber et al., Molecular and Epidemiological Characteristics of Human Puumala and Dobrava-Belgrade Hantavirus Infections, Germany, 2001 to 2017, in: *Eurosurveillance* 24, no. 32 (2019): 1800675, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.1800675>.

² Leah Burn et al., Incidence of Lyme Borreliosis in Europe: A Systematic Review (2005–2020), in: *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 23, no. 4 (2023): 172–94, <https://doi.org/10.1089/vbz.2022.0070>.

În schimb, TBE are o distribuție mai focalizată, cu arii endemice bine delimitate în țările baltice, Europa Centrală, Scandinavia și Rusia, unde circulă trei subtipuri majore (European, Siberian și Far-Eastern), fiecare cu caracteristici clinice și de severitate distincte³.

În Federația Rusă, tabloul epidemiologic este complex, întrucât teritoriul vast acoperă arealul de răspândire al tuturor celor trei subtipuri virale, ceea ce face ca TBE să constituie o amenințare constantă pentru sănătatea populației din zonele endemice⁴. În paralel, boala Lyme rămâne o problemă importantă, fiind raportată constant în regiunile europene și asiatice ale Rusiei⁵. Astfel, compararea situației epidemiologice din Europa și Rusia este esențială pentru înțelegerea particularităților regionale și pentru fundamentarea strategiilor comune de supraveghere, diagnostic și prevenție.

Modificările climatice și ecologice, mobilitatea crescută a populației și schimbările în comportamentul recreațional contribuie la modificarea arealului vectorilor și la creșterea expunerii la infecții⁶. Aceste aspecte justifică nevoia unor studii comparative, care să evalueze tendințele epidemiologice și să sprijine dezvoltarea unor măsuri eficiente de control și prevenție.

Impactul acestor boli nu este doar medical, ci și economic și social. Diagnosticul tardiv și tratamentul inadecvat pot duce la sechele pe termen lung, inclusiv tulburări neurologice, cardiace și articulare, care afectează calitatea vieții pacienților și impun costuri ridicate sistemelor de sănătate. În acest context, înțelegerea epidemiologiei bolilor transmise de căpușe, a factorilor de risc și a distribuției geografice a vectorilor și a agenților patogeni este crucială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de prevenire, control și management⁷. Prezentul articol își propune să exploreze incidența bolilor transmise de căpușe în Europa și Federația Rusă, analizând principalele tendințe epidemiologice și provocările actuale.

Materiale și metode

Acest articol se bazează pe o analiză narativă a datelor epidemiologice publicate în perioada 2015–2022 privind bolile transmise prin mușcătura de căpușă în Europa și Federația Rusă. Au fost utilizate surse principale precum Rapoartele anuale de supraveghere epidemiologică ale Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC), cu accent pe *Annual Epidemiological Reports (AER)* pentru encefalita transmisă de căpușe și datele

³ Emina Pustijanac et al., Tick-Borne Encephalitis Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Prevention, in: *Microorganisms* 11, no. 7 (2023): 1634, <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071634>.

⁴ Petra Bogovic and Franc Strle, Tick-Borne Encephalitis: A Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Management, in: *World Journal of Clinical Cases : WJCC* 3, no. 5 (2015): 430–41, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>.

⁵ S.A. Rudakova et al., Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and Prognosis for 2021, REVIEWS, in: *Problems of Particularly Dangerous Infections* 0, no. 2 (2021): 52–61, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>.

⁶ S.E. Randolph, Tick-Borne Disease Systems Emerge from the Shadows: The Beauty Lies in Molecular Detail, the Message in Epidemiology, in: *Parasitology* 136, no. 12 (2009): 1403–13, <https://doi.org/10.1017/S0031182009005782>.

⁷ Hans-Peter Brunner-La Rocca et al., Challenges in Personalised Management of Chronic Diseases - Heart Failure as Prominent Example to Advance the Care Process, in: *The EPMA Journal* 7, no. 1 (2016): 2, <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0051-9>; Ruying Fang et al., Behavioral and Cognitive Factors Influencing Tick-Borne Disease Risk in Northeast China: Implications for Prevention and Control Strategies, in: *One Health* 18 (June 2024): 100736, <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2024.100736>.

colectate pentru boala Lyme, inclusiv pentru neuroborrelioză; studii științifice și sinteze publicate în reviste internaționale, care analizează incidența și distribuția geografică a bolii Lyme și TBE în spațiul european; date epidemiologice oficiale din Federația Rusă, publicate în reviste științifice ruse, care oferă statistici anuale pentru boala Lyme și TBE.

Pentru analiza comparativă, au fost selectați următorii indicatori principali: numărul total de cazuri confirmate la nivel național sau european, incidența raportată la 100.000 de locuitori; pentru date disponibile, evoluția temporală (tendențe anuale în intervalul 2015–2022), distribuția geografică (zone endemice cu incidențe ridicate, extinderea arealelor).

Limitările metodologiei includ heterogenitatea sistemelor de supraveghere între state, diferențele în definițiile de caz și gradul de subraportare, în special pentru boala Lyme, care nu este notificată uniform în toate țările EU/EEA. Pentru a reduce aceste biasuri, articolul se concentrează pe date validate de ECDC și pe sintezele care compilează informații din mai multe state.

Rezultate

Căpușele dure din genul *Ixodes* sunt principalii vectori responsabili pentru transmiterea agenților patogeni în Europa și Federația Rusă. *Ixodes ricinus* predomină în Europa Centrală și de Vest, în timp ce *Ixodes persulcatus* este întâlnită mai frecvent și în regiunile nord-estice în Siberia. Căpușele au un ciclu de viață în trei stadii (larvă, nimfă, adult), fiecare putând să se infecteze și să transmită ulterior agenții patogeni la gazdele vertebrate, inclusiv la om⁸.

Agenții patogeni transmiși de căpușe raportați în Europa și Rusia includ *Borrelia burgdorferi* sensu lato, virusul encefalitei transmise de căpușe, *Anaplasma phagocytophilum*, diverse specii de *Rickettsia*, specii de *Ehrlichia*, *Babesia* și *Borrelia miyamotoi*⁹.

În Figura 1 este reprezentată evoluția estimată a incidenței boalei Lyme (cazuri/100.000 locuitori) pe intervalul 2015–2022, comparând o valoare medie reprezentativă pentru Europa cu valorile raportate pentru Federația Rusă. Incidența bolii Lyme în Europa variază semnificativ de la o țară la alta. Cu toate acestea, studiile efectuate între 2005 și 2020 indică o tendință generală de creștere treptată. Cele mai mari rate se înregistrează în țările baltice și în Europa Centrală, unde numărul de cazuri atinge frecvent valori cuprinse între 10 și 36 la 100.000 de locuitori, în timp ce Rusia prezintă o variabilitate moderată și valori mai mici, în jurul a 4-7/100.000 pe parcursul perioadei. Acest tipar reflectă atât expansiunea și intensificarea activității vectoriale în anumite regiuni europene, cât și diferențele de supraveghere și raportare între țări. Valorile medii europene ascund o heterogenitate substanțială între țări și regiuni. În timp ce statele baltice, dar și anumite zone din Slovenia și Cehia, raportează incidențe mult peste media continentală, sudul Europei se caracterizează prin rate foarte scăzute. Această dispersie geografică este bine documentată atât în rapoartele

⁸ Oxana A. Belova et al., Hybrids of *Ixodes Ricinus* and *Ixodes Persulcatus* Ticks Effectively Acquire and Transmit Tick-Borne Encephalitis Virus, in: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 13 (January 2023), <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1104484>; Miray Tonk-Rügen et al., A Warming World, a Growing Threat: The Spread of Ticks and Emerging Tick-Borne Diseases, in: *Pathogens* 14, no. 3 (2025): 213, <https://doi.org/10.3390/pathogens14030213>.

⁹ Katarzyna Kubiak et al., *Borrelia Miyamotoi* - An Emerging Human Tick-Borne Pathogen in Europe, in: *Microorganisms* 9, no. 1 (2021): 154, <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010154>; Lisa Lucie Le Dortz et al., Tick-Borne Diseases in Europe: Current Prevention, Control Tools and the Promise of Aptamers, in: *Veterinary Parasitology* 328 (June 2024): 110190, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2024.110190>.

de supraveghere epidemiologică, cât și în analizele recente la scară paneuropeană privind incidența bolii Lyme¹⁰.

Datele pentru Rusia în perioada 2013–2022 arată câteva mii de cazuri anual la nivel național, cu o concentrare mai mare în regiunile Uralului și în unele zone din Siberia de Vest. Tendința generală pe parcursul perioadei analizate este relativ stabilă și cu fluctuații anuale¹¹.

Principala limitare a studiului este că comparațiile directe sunt limitate, deoarece țările utilizează metode diferite de diagnostic și raportare. Prin urmare, analizele recente recomandă adoptarea unor indicatori armonizați, cum ar fi neuroborrelioză Lyme, pentru a permite comparații mai precise în întreaga Europă¹².

Pentru regiunea Europei figura 1 arată o tendință ascendentă constantă pe toată perioada 2015–2022. Această creștere captează efectul cumulativ al extinderii arealelor cu risc ridicat și al îmbunătățirii raportării în unele țări. Rezultatele se corelează cu sinteza sistematică care estimează o încărcătură considerabilă a BL la nivel european și o pondere substanțială a populației expuse în zone cu incidență înaltă.

În Rusia, incidența rămâne mai joasă și mai oscilantă ($\approx 4-7/100.000$), iar fluctuațiile anuale reflectă variații regionale și posibile diferențe în capacitatea de raportare și diagnostic în vastele teritorii; analiza națională rusească confirmă că Rusia nu a înregistrat o creștere omogenă comparabilă cu media europeană în acești ani.

Datele din Figura 2 evidențiază evoluția incidenței encefalitei transmise de căpușe în Europa pe parcursul anilor 2015–2022.

În această perioadă se observă o creștere graduală, de la aproximativ 3 cazuri la 100.000 de locuitori în 2015 la aproape 7 cazuri la 100.000 în 2022. Ritmul de creștere nu este uniform: primii ani ai intervalului (2015–2017) s-au caracterizat printr-o stabilitate relativă, în timp ce după 2018 tendința ascendentă a devenit mai evidentă, atingând niveluri record în 2021–2022. Această evoluție reflectă atât extinderea arealelor endemice și intensificarea circulației virusului în anumite regiuni centrale și nordice, cât și o raportare mai consistentă a cazurilor la nivel european¹³.

Rusia are o incidență ridicată a encefalitei transmise de căpușe (TBE). În nord-vestul Rusiei au existat 110 cazuri de TBE în 2021, cele mai mari număr fiind în Arhanghelsk și Sankt Petersburg. O rată de seropozitivitate de 12,2% în rândul persoanelor sănătoase, inclusiv nevaccinate, din regiune indică o circulație activă a TBEV. Subtipurile virale siberiene și din Orientul Îndepărtat predomină acolo și sunt legate de o boală mai severă decât subtipul european¹⁴. În perioada 2015–2022, Rusia a înregistrat un număr mediu de aproape

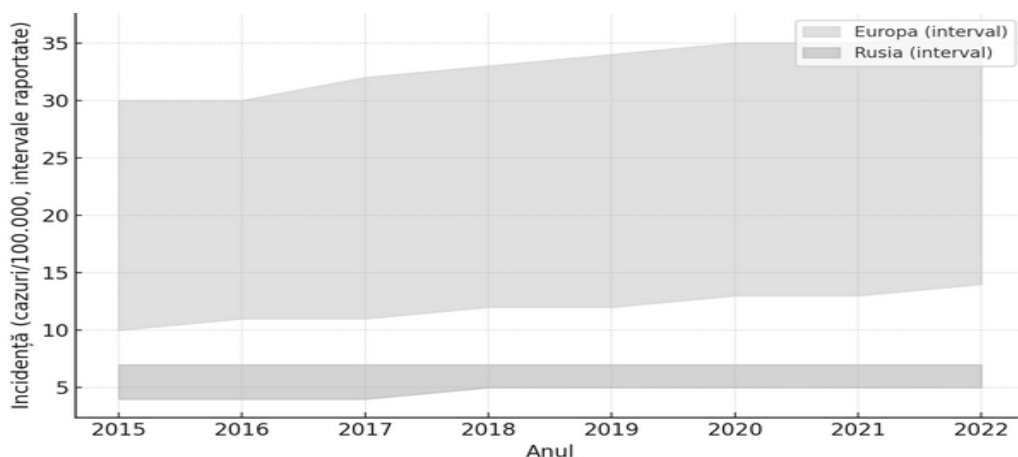
¹⁰ Leah Burn et al., Incidence of Lyme Borreliosis in Europe: A Systematic Review (2005–2020), in: *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 23, no. 4 (2023): 172–94, <https://doi.org/10.1089/vbz.2022.0070>; Alexander Davidson et al., Lyme Borreliosis Incidence Across Europe, 2015–2023: A Surveillance-Based Review and Analysis, in: *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, ahead of print, Mary Ann Liebert, Inc., publishers, July 24, 2025, <https://doi.org/10.1177/15303667251363125>.

¹¹ S.A. Rudakova et al., Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and Prognosis for 2021, in: *REVIEWS, Problems of Particularly Dangerous Infections* 0, no. 2 (2021): 52–61, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-2-52-61>.

¹² Archana Nagarajan et al., The Landscape of Lyme Borreliosis Surveillance in Europe, in: *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 23, no. 4 (2023): 142–55, <https://doi.org/10.1089/vbz.2022.0067>.

¹³ *Tick-Borne Encephalitis Annual Epidemiological Report* 2022, 2022.

¹⁴ Alena A. Sharova et al., Prevalence and Genetic Diversity of Tick-Borne Encephalitis Virus

Figura 1. Incidența raportată a bolii Lyme: Europa vs Rusia (2015–2022)

492.000 cazuri/an de pacienți care s-au prezentat medical după mușcătură de căpușă, dintre care TBE reprezenta o proporție importantă, distribuită predominant în regiunile Siberiene, Volga și Ural. Incidența TBE a fost relativ stabilă, în jur de 1,1–1,2/100.000 locuitori¹⁵.

Deși mai puțin frecvente, alte infecții transmise de căpușe sunt raportate sporadic. Anaplasmoza granulocitară umană este diagnosticată în Europa Centrală și de Nord, cu câteva sute de cazuri pe an, însă lipsa notificării standardizate limitează comparațiile. Babesioza este raportată în principal la pacienți imunocompromiși, cu cazuri în Franța, Germania și Polonia.

Febra hemoragică Crimeea-Congo (CCHF) a fost confirmată în focare limitate în sudul Europei (Spania, Grecia, Bulgaria) și în regiunile sudice ale Rusiei¹⁶.

Concluzii

Analiza comparativă a datelor epidemiologice arată că boala Lyme continuă să crească în Europa, consolidându-se ca principala infecție transmisă prin căpușe. Spre deosebire de această evoluție ascendentă, în Rusia nivelurile se mențin relativ stabile, însă incidența rămâne semnificativă în zonele endemice, în special în regiunile Ural și Siberia.

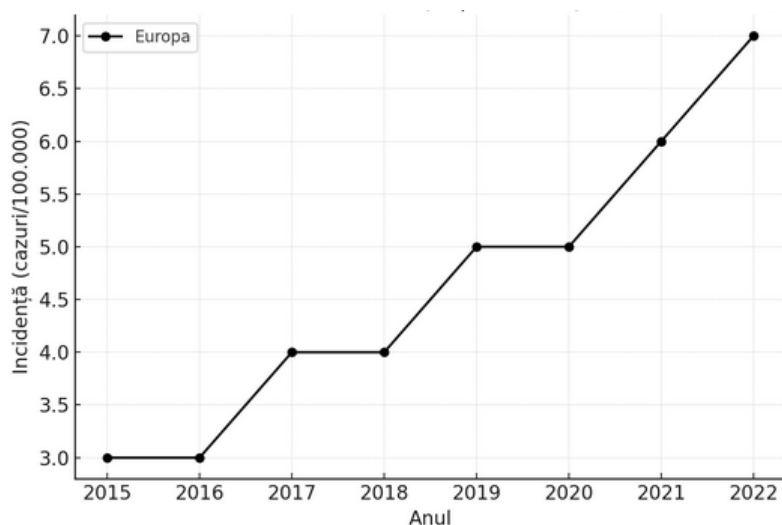
Pentru encefalita transmisă de căpușe (TBE), Europa a înregistrat o creștere constantă în perioada analizată, în timp ce Rusia păstrează un nivel relativ stabil al incidenței. Totuși, aici povara bolii este disproporționat de mare în anumite regiuni și este amplificată de se-

in Ixodid Ticks from Specific Regions of Northwestern Russia, in: *PLOS ONE* 20, no. 1 (2025): e0314385, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314385>.

¹⁵ А. Я. Никитин et al., Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2014–2023 гг. и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024 г., in: *ОБЗОРЫ, Проблемы особо опасных инфекций* 0, no. 1 (2024): 48–58, <https://journal.microbe.ru/jour/article/view/1944/1451>.

¹⁶ Kurtesh Sherifi et al., Crimean–Congo Hemorrhagic Fever Virus and *Borrelia Burgdorferi* Senu Lato in Ticks from Kosovo and Albania, in: *Frontiers in Veterinary Science* 5 (March 2018): 38, <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00038>; Abhinav Kumar et al., The Global Emergence of Human Babesiosis, in: *Pathogens* 10, no. 11, 2021: 1447, <https://doi.org/10.3390/pathogens10111447>; Andrea Springer et al., Zoonotic Tick-Borne Pathogens in Temperate and Cold Regions of Europe-A Review on the Prevalence in Domestic Animals, in: *Frontiers in Veterinary Science* 7 (December 2020), <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.604910>; Ioana A. Matei et al., A Review on the Eco-Epidemiology and Clinical Management of Human Granulocytic Anaplasmosis and Its Agent in Europe, in: *Parasites & Vectors* 12, no. 1, 2019: 599, <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3852-6>.

Figura 2. Incidența encefalitei transmise de căpușe, Europa (2015–2022)



veritatea crescută a formelor clinice, asociată cu circulația subtipurilor virale Siberian și Orientul Îndepărtat.

Aceste diferențe între Europa și Rusia pot fi explicate printr-un ansamblu de factori: ecologici și climatici, care influențează arealul și densitatea vectorilor; socio-comportamentali, care determină expunerea populației; și factori de sănătate publică, precum diagnosticarea, raportarea și politicile de vaccinare.

În acest context, consolidarea programelor de supraveghere integrate și extinderea măsurilor profilactice, inclusiv vaccinarea anti-TBE în regiunile endemice, reprezintă intervenții esențiale pentru reducerea impactului acestor boli. Totodată, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua efectele schimbărilor climatice și ale mobilității gazdelor intermediare asupra dinamicii vectorilor, aspecte ce ar putea remodela peisajul epidemiologic în următorul deceniu.

IMPACTUL PSIHO-SOCIAL AL AFECȚIUNILOR ORO-DENTARE AL GRUPULUI FRONTAL SUPERIOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI. STUDIU DE CAZ

*The psychosocial impact of oro-dental disorders of the upper frontal group
in children and adolescents. Case study*

CZU: 616.314.3/.4-053.2/.7:316.6

DOI: 10.5281/zenodo.20179162

Andreea Ștefania GHEORGHE

<https://orcid.org/0009-0001-5113-1962>

dr., medic stomatolog, or. Buzău, România

E-mail: andreeastefania2000@gmail.com

Summary. Oral and dental conditions of the maxillary anterior teeth represent a frequent problem among children and adolescents, with a significant impact on oral function, facial aesthetics, and overall quality of life. The appearance of the anterior teeth plays an important role in psychosocial development, self-esteem, and interpersonal relationships, while visible dental disorders are associated with anxiety, emotional stress, and an increased risk of social isolation. The aim of this study was to evaluate the psychosocial impact of dental aesthetics in children and adolescents, in correlation with the number of dental visits, daily toothbrushing frequency, and the interval at which the toothbrush is replaced, in order to optimize behavioral, preventive, and therapeutic pediatric dental management.

Key words: oral health, dental aesthetics, pediatric dentistry, children and adolescents, psychosocial impact.

Afecțiunile oro-dentare ale grupului frontal superior reprezintă o problemă semnificativă în rândul copiilor și adolescenților, având un impact profund asupra calității vieții și asupra dezvoltării psiho-sociale. Dinții frontali sunt esențiali nu doar pentru funcționalitatea masticatorie și fonetică, ci și pentru estetica facială, care influențează percepția de sine și relațiile interpersonale ale tinerilor.

Pe parcursul copilăriei și adolescenței, dezvoltarea identității și a stimei de sine sunt procese esențiale. Imaginea corporală, inclusiv aspectul dinților, joacă un rol crucial în formarea acestor aspecte. Problemele dentare, precum malpozițiile, cariile sau traumele dentare, pot duce la sentimente de rușine, anxietate și stimă de sine scăzută. Studiile arată că adolescenții cu afecțiuni dentare vizibile sunt mai predispuși să fie ținta bullying-ului și a comentariilor negative, ceea ce poate amplifica stresul emoțional și poate duce la izolarea socială.

În plus, sănătatea orală precară poate influența performanța școlară și participarea la activități extracurriculare. Durerea dentară și disconfortul pot determina absenteism școlar și dificultăți de concentrare, afectând astfel rezultatele academice. De asemenea, copiii și adolescenții pot evita activitățile sociale sau sportive de teama de a fi judecați sau de a-și agrava problemele dentare, limitându-și astfel oportunitățile de dezvoltare personală și socială.

Intervențiile ortodontice și stomatologice timpurii sunt esențiale pentru prevenirea și corectarea acestor probleme. Educația cu privire la igiena orală și accesul la servicii dentare

de calitate pot reduce incidența afecțiunilor dentare și pot îmbunătăți semnificativ calitatea vieții tinerilor. Suportul psihologic și consilierea sunt, de asemenea, importante pentru a ajuta copiii și adolescenții să-și gestioneze emoțiile și să-și dezvolte abilități de coping eficiente.

Scopul studiului a fost de a evalua impactul psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți în corelație cu numărul de vizite la medicul stomatolog, frecvența periajului dentar realizat într-o zi și intervalul de timp la care este schimbată perișuța de dinți, având ca finalitate optimizarea managementului stomatologic pediatric comportamental, preventiv și terapeutic.

Obiectivele acestui studiu au constat în:

- ✓ determinarea impactului psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți folosind chestionar PIDAQ pentru determinarea scorului de impact;
- ✓ evaluarea riscului carios în funcție de igiena orală (numărul de periaje/zi) și intervalul de timp la care este schimbată perișuța de dinți;
- ✓ evaluarea gradului de prevenție a apariției leziunilor noi carioase prin identificarea numărului de vizite la medicul stomatolog pe parcursul unui an;
- ✓ determinarea corelației între numărul de vizite la medicul stomatolog de-a lungul unui an și impactul psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți;
- ✓ determinarea corelației între frecvența periajului dentar realizat într-o zi și impactul psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți;
- ✓ determinarea corelației între intervalul de timp la care este schimbată perișuța de dinți de către copii și adolescenți și impactul psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți.

Material și metodă

Studiul s-a realizat, practic, prin completarea și luarea în evidență a 163 de chestionare de către copii și adolescenți, cu apartenență la sex feminin și masculin, cu vârste cuprinse între 11 și 18 ani provenind din mediul urban, județul Buzău.

Criteriile de selecție ale participanților au fost:

- Criterii de includere în studiu:
 - încadrarea subiecților în grupele de vârstă selectate
 - copii fără afecțiuni generale
 - copii cooperanți
 - consimțământul informat al părinților și al cadrelor didactice
- Criterii de excludere:
 - copii cu afecțiuni generale semnificative
 - copii necooperanți
 - copii ai căror părinți sau tutori legali nu și-au dat consimțământul

În acest studiu a fost utilizat un chestionar, care conține două părți, incluzând în cea de-a doua parte cele 23 de întrebări din chestionarul PIDAQ. Fiecare întrebare având răspunsul pe o scară de la 0 la 4, variind între „deloc” și „foarte”.

Codificările pentru restul întrebărilor din chestionar sunt următoarele:

- Pentru numărul de periaje realizate într-o zi:
 - 1= mai puțin de o dată pe zi;
 - 2= o dată pe zi;
 - 3= mai mult de o dată pe zi.
- Pentru numărul de vizite la medicul stomatolog pe parcursul unui an:

- 1= o dată la 3 luni
- 2= o dată la 6 luni
- 3= o dată pe an
- Pentru intervalul de timp la care este schimbată perișta dentară:
 - 1= o dată pe lună
 - 2= o dată la 2 luni
 - 3= o dată la 3 luni
 - 4= o dată la 6 luni
 - 5= o dată pe an

Chestionar pentru copii și adolescenți

Partea I

Vârsta:.....

Gen:

- Feminin
- Masculin

I.1. De câte ori pe an mergi la control la medicul stomatolog?

- data la 3 luni
- data la 6 luni
- data pe an

I.2. De câte ori pe zi te speli pe dinți?

- o dată pe zi
- de două ori pe zi
- de trei ori pe zi

I.3. La cât timp schimbi perișta de dinți?

- o dată pe lună
- o dată la două luni
- o dată la trei luni
- o dată la șase luni
- o dată pe an

Partea a II-a

Impactul psiho-social al esteticii dentare – chestionar (PIDAQ)

Încrederea în sine – dentară

II.1. Sunt mândru/ă de dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3- adesea 4- foarte

II.2. Îmi place să-mi arăt dinții când zâmbesc.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3- adesea 4- foarte

II.3. Sunt mulțumit/ă când îmi privesc dinții în oglindă.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3- adesea 4- foarte

II.4. Dinții mei sunt atrăgători pentru ceilalți.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3- adesea 4- foarte

II.5. Sunt mulțumit/ă de aspectul dinților mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.6. Mi se pare că poziția dinților este foarte bună.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

Impactul social

II.7. Mă controlez când zâmbesc, astfel încât dinții să nu se vadă atât de mult.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.8. Dacă nu cunosc bine oamenii, uneori mă îngrijorează ce ar putea crede ei despre dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.9. Mă tem că alți oameni ar putea face remarci jignitoare despre dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.10. Sunt oarecum inhibat/ă în contactele sociale din cauza dinților.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.11. Uneori mă surprind ținând mâna în fața gurii pentru a-mi ascunde dinții.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.12. Uneori cred că oamenii se uită la dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.13. Remarcile despre dinții mei mă irită chiar și atunci când sunt în glumă.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.14. Uneori îmi fac griji pentru ceea ce cred membrii sexului opus despre dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

Impactul psihologic

II.15. Invidiez dinții drăguți ai altor oameni.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.16. Sunt oarecum supărat/ă când văd dinții altora.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.17. Uneori sunt oarecum nemulțumit/ă de aspectul dinților mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.18. Cred că majoritatea oamenilor pe care îi cunosc au dinți mai drăguți decât mine.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.19. Mă simt stânjenit/ă când mă gândesc la cum arată dinții mei.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.20. Mi-aș dori ca dinții mei să arate mai bine.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

Preocuparea estetică

II.21. Nu-mi place să-mi privesc dinții în oglindă.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.22. Nu-mi place să-mi privesc dinții în fotografii.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

II.23. Nu-mi place să-mi privesc dinții când mă uit la un videoclip cu mine.

0-deloc 1- puțin 2- oarecum 3-adesea 4- foarte

Am primit aprobarea și consimțământul în cunoștință de cauză, informat și semnat al aparținătorilor copiilor, cadrelor didactice implicate în desfășurarea studiului clinico-epidemiologic, cât și acceptul deliberat al copiilor evaluați și monitorizați. Dat fiind faptul că realizarea studiului a implicat un volum foarte mare de informații, prelucrarea acestora s-a realizat prin crearea unei baze de date, necesară pentru stocarea și manipularea sigură a datelor. Datele colectate au fost introduse într-o bază de date tip Microsoft Office Excel 2007 (program compatibil cu SPSS în ce privește importul datelor). Pentru datele obținute s-a folosit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 analiza statistică aplicată.

Rezultate

În studiul nostru, vârsta copiilor/adolescenților participanți se încadrează între 11 și 16 ani astfel: 6,1% de 11 ani, 23,3% de 12 ani, 33,1% de 13 ani, 16% de 14 ani, 17,8% de 15 ani și 0,6% de 16 ani.

Pe baza răspunsurilor primite din partea respondenților noștri putem constitui un tablou generic al unui grup social în formare, dar care se presupune că ar trebui să dețină deprinderi specifice igienei personale. Constatăm astfel că 47,2% dintre cei chestionați merg la un control stomatologic o dată pe an, în timp ce restul, în proporții egale (26,4%) sunt consultați de medicul stomatolog o dată la 3 luni sau o dată la 6 luni.

Cei mai mulți dintre ei (62%) realizează periajul de două ori pe zi, un sfert (25,2%) o singură dată pe zi, iar 12,9% de trei ori pe zi, după fiecare masă principală. În ceea ce privește schimbarea periutei de dinți, în procent aproximativ egal (27,6% cu 26,4%) acest lucru se realizează o dată pe lună/o dată la două luni și doar 8% dintre respondenți o înlocuiesc la interval de un an; restul, o dată la șase luni.

În continuare, voi prezenta interpretarea câtorva tabele ce au avut rezultate deosebite.

Tabel I. Apartenența la sex vs Preocuparea estetică					
		GENUL	II.21	II.22	II.23
GENUL	Pearson Correlation	1	-,060	-,179*	-,035
	Sig. (2-tailed)		,453	,023	,659
	N	162	161	162	161
II.21	Pearson Correlation	-,060	1	,595**	,599**
	Sig. (2-tailed)	,453		,000	,000
	N	161	162	162	161
II.22	Pearson Correlation	-,179*	,595**	1	,710**
	Sig. (2-tailed)	,023	,000		,000
	N	162	162	163	162

II.23	Pearson Correlation	-,035	,599**	,710**	1
	Sig. (2-tailed)	,659	,000	,000	
	N	161	161	162	162
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

În studiul nostru s-a observat că între genul copiilor și preocuparea estetică (nu-mi place să-mi privesc dinții în fotografii) a copiilor există o corelație semnificativ statistic invers proporțională ($r=-0,179$, $p<0,05$), astfel fetele fiind cele mai interesate de aspectul fizic (tabelul I).

Tabel II. Nr. vizite la stomatolog/an vs Preocuparea estetică					
		I.1	II.21	II.22	II.23
I.1	Pearson Correlation	1	,200*	,140	,160*
	Sig. (2-tailed)		,011	,075	,041
	N	163	162	163	162
II.21	Pearson Correlation	,200*	1	,595**	,599**
	Sig. (2-tailed)	,011		,000	,000
	N	162	162	162	161
II.22	Pearson Correlation	,140	,595**	1	,710**
	Sig. (2-tailed)	,075	,000		,000
	N	163	162	163	162
II.23	Pearson Correlation	,160*	,599**	,710**	1
	Sig. (2-tailed)	,041	,000	,000	
	N	162	161	162	162
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).					
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

Însă s-a observat că între numărul de vizite la medicul stomatolog pe parcursul unui an și preocuparea estetică a copiilor prin „Nu-mi place să-mi privesc dinții în oglindă” ($r=0,200$, $p<0,05$) și „Nu-mi place să-mi privesc dinții când mă uit la un videoclip cu mine” ($r=0,260$, $p<0,05$) există o corelație slabă semnificativ statistic (tabelul II).

Tabel III. Perioada de timp când e schimbată perișta vs Încrederea în sine- dentară								
		I.3	II.1	II.2	II.3	II.4	II.5	II.6
I.3	Pearson Correlation	1	-,144	-,021	-,080	-,211**	-,091	-,166*
	Sig. (2-tailed)		,066	,788	,310	,007	,256	,035
	N	163	163	163	163	162	159	163
II.1	Pearson Correlation	-,144	1	,505**	,666**	,577**	,687**	,432**
	Sig. (2-tailed)	,066		,000	,000	,000	,000	,000
	N	163	163	163	163	162	159	163

II.2	Pearson Correlation	-,021	,505**	1	,529**	,634**	,512**	,274**
	Sig. (2-tailed)	,788	,000		,000	,000	,000	,000
	N	163	163	163	163	162	159	163
II.3	Pearson Correlation	-,080	,666**	,529**	1	,612**	,611**	,437**
	Sig. (2-tailed)	,310	,000	,000		,000	,000	,000
	N	163	163	163	163	162	159	163
II.4	Pearson Correlation	-,211**	,577**	,634**	,612**	1	,564**	,443**
	Sig. (2-tailed)	,007	,000	,000	,000		,000	,000
	N	162	162	162	162	162	158	162
II.5	Pearson Correlation	-,091	,687**	,512**	,611**	,564**	1	,553**
	Sig. (2-tailed)	,256	,000	,000	,000	,000		,000
	N	159	159	159	159	158	159	159
II.6	Pearson Correlation	-,166*	,432**	,274**	,437**	,443**	,553**	1
	Sig. (2-tailed)	,035	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	163	163	163	163	162	159	163
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).								
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).								

Însă în studiul nostru s-a observat că între perioada de timp la care e schimbată periua de dinți de copii și încrederea în sine exprimată a copiilor prin „Dinții mei sunt atrăgători pentru ceilalți” și „Mi se pare că poziția dinților este foarte bună” există o corelație invers proporțională slabă semnificativ statistic ($r=-0,211$, $p<0,01$; $r=-0,166$, $p<0,05$) (tabelul III).

Tabel IV. Perioada de timp când e schimbată periua vs Preocuparea estetică					
		I.3	II.21	II.22	II.23
I.3	Pearson Correlation	1	,039	,041	,078
	Sig. (2-tailed)		,626	,604	,321
	N	163	162	163	162
II.21	Pearson Correlation	,039	1	,595**	,599**
	Sig. (2-tailed)	,626		,000	,000
	N	162	162	162	161
II.22	Pearson Correlation	,041	,595**	1	,710**
	Sig. (2-tailed)	,604	,000		,000
	N	163	162	163	162
II.23	Pearson Correlation	,078	,599**	,710**	1
	Sig. (2-tailed)	,321	,000	,000	
	N	162	161	162	162
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					

În aceeași măsură s-a observat că între intervalul de timp la care e schimbată periua de dinți de către copii și preocuparea estetică nu există o corelație semnificativ statistic (tabelul IV).

Valoarea scorului încrederii în sine se poate încadra între valorile 0 și 24. În studiul nostru valoarea minimă este 0 (1,2%), valoarea maximă 24(3,1%), iar valoarea medie este 13,86 (tabel V).

Tabel V. Scor încrederea în sine					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	2	1,2	1,2	1,2
	2	1	,6	,6	1,8
	3	2	1,2	1,2	3,1
	4	2	1,2	1,2	4,3
	5	5	3,1	3,1	7,4
	6	3	1,8	1,8	9,2
	7	5	3,1	3,1	12,3
	8	9	5,5	5,5	17,8
	9	6	3,7	3,7	21,5
	10	9	5,5	5,5	27,0
	11	11	6,7	6,7	33,7
	12	12	7,4	7,4	41,1
	13	9	5,5	5,5	46,6
	14	11	6,7	6,7	53,4
	15	13	8,0	8,0	61,3
	16	8	4,9	4,9	66,3
	17	6	3,7	3,7	69,9
	18	11	6,7	6,7	76,7
	19	10	6,1	6,1	82,8
	20	9	5,5	5,5	88,3
	21	8	4,9	4,9	93,3
	22	6	3,7	3,7	96,9
	24	5	3,1	3,1	100,0
	Total	163	100,0	100,0	

Valoarea scorului impactului social se poate încadra între valorile 0 și 32. În studiul nostru valoarea minimă este 0 (10,4%), valoarea maximă 32(1,2%), iar valoarea medie este 8,31 (tabel VI).

Tabel VII. Scor impact social					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	17	10,4	10,4	10,4
	1	13	8,0	8,0	18,4
	2	16	9,8	9,8	28,2
	3	9	5,5	5,5	33,7
	4	13	8,0	8,0	41,7
	5	15	9,2	9,2	50,9
	6	4	2,5	2,5	53,4
	7	9	5,5	5,5	58,9
	8	7	4,3	4,3	63,2
	9	5	3,1	3,1	66,3
	10	4	2,5	2,5	68,7
	11	1	,6	,6	69,3
	12	4	2,5	2,5	71,8
	13	4	2,5	2,5	74,2
	14	4	2,5	2,5	76,7
	15	6	3,7	3,7	80,4
	16	5	3,1	3,1	83,4
	17	4	2,5	2,5	85,9
	18	2	1,2	1,2	87,1
	19	5	3,1	3,1	90,2
	20	4	2,5	2,5	92,6
	21	1	,6	,6	93,3
	22	1	,6	,6	93,9
	23	1	,6	,6	94,5
	24	1	,6	,6	95,1
	25	2	1,2	1,2	96,3
	26	1	,6	,6	96,9
	27	3	1,8	1,8	98,8
	32	2	1,2	1,2	100,0
	Total	163	100,0	100,0	

Valoarea scorului impactului psihologic se poate încadra între valorile 0 și 24. În studiul nostru valoarea minimă este 0 (6,7%), valoarea maximă 24 (1,2%), iar valoarea medie este 7,9 (tabel VIII).

Tabel VIII. Scor impact psihologic					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	11	6,7	6,7	6,7
	1	7	4,3	4,3	11,0
	2	13	8,0	8,0	19,0
	3	13	8,0	8,0	27,0
	4	14	8,6	8,6	35,6
	5	7	4,3	4,3	39,9
	6	11	6,7	6,7	46,6
	7	10	6,1	6,1	52,8
	8	13	8,0	8,0	60,7
	9	9	5,5	5,5	66,3
	10	10	6,1	6,1	72,4
	11	8	4,9	4,9	77,3
	12	6	3,7	3,7	81,0
	13	6	3,7	3,7	84,7
	14	2	1,2	1,2	85,9
	15	7	4,3	4,3	90,2
	16	2	1,2	1,2	91,4
	17	4	2,5	2,5	93,9
	18	3	1,8	1,8	95,7
	19	4	2,5	2,5	98,2
	20	1	,6	,6	98,8
	24	2	1,2	1,2	100,0
	Total	163	100,0	100,0	

Valoarea scorului preocupării estetice se poate încadra între valorile 0 și 12. În studiul nostru valoarea minimă este 0 (25,8%), valoarea maximă 12 (2,5%), iar valoarea medie este 3,75 (tabel IX).

Tabel IX. Scor preocuparea estetică					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	42	25,8	25,8	25,8
	1	13	8,0	8,0	33,7
	2	9	5,5	5,5	39,3
	3	18	11,0	11,0	50,3
	4	16	9,8	9,8	60,1
	5	14	8,6	8,6	68,7
	6	23	14,1	14,1	82,8
	7	7	4,3	4,3	87,1
	8	5	3,1	3,1	90,2
	9	6	3,7	3,7	93,9
	10	3	1,8	1,8	95,7
	11	3	1,8	1,8	97,5
	12	4	2,5	2,5	100,0
	Total	163	100,0	100,0	

Valoarea scorului întregului chestionar se poate încadra între valorile 0 și 92. În studiul nostru valoarea minimă este 9 (0,6%), valoarea maximă 68 (1,8%), iar valoarea medie este 33,6 (tabel X).

Discuții

În ultimii ani, s-a acordat atenție utilizării conceptului de OHRQoL pentru a îmbunătăți practica clinică și cercetarea în ortodonție. PIDAQ s-a dovedit a fi un instrument valoros pentru măsurarea OHRQoL la pacienții cu nevoi ortodontice, vorbitori de limbă engleză. Studiul nostru a urmărit să ofere o versiune a PIDAQ pentru copiii și adolescenții români. Chestionarul a fost tradus în limba română, păstrând în același timp proprietățile psihometrice și disponibilitatea pentru diferite contexte culturale. Procesul de traducere a luat în considerare adecvarea versiunii traduse la diferite nivele de educație și de vârstă prezente în eșantion.

În studiul nostru, am folosit chestionarul PIDAQ pentru partea a doua, care analizează anumiți indicatori și anume: încrederea în sine-dentară, impactul social, impactul psihologic și preocuparea estetică. Prima parte este axată pe măsurile de îngrijire oro-dentară ale celor chestionați. Utilizând testul Pearson, cel mai utilizat tip de test de semnificație, pentru majoritatea întrebărilor a reieșit că nu există o corelație semnificativ statistică.

Studiul nostru s-a axat pe percepția proprie a copiilor și adolescenților care prezintă leziuni carioase sau obturații. Modificările de culoare percepute la nivelul smalțului sau cele la nivelul obturațiilor duc la nemulțumiri când zâmbesc, când sunt priviți de alte persoane sau se urmăresc în poze sau videoclipuri. Vom urmări să stabilim o comparație între indivizii care prezintă leziuni carioase și rezultatele altor studii axate pe persoane cu malocluzii.

Din punct de vedere al apartenenței la gen, atunci când s-a discutat despre preocuparea estetică, ilustrată prin „nu-mi place să-mi privesc dinții în fotografii”, a rezultat faptul că fetele sunt cele mai interesate de aspectul fizic (tabelul I). De asemenea, în studiul lor, Su.

Tabel X. Scor chestionar

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	9	1	,6	,6	,6
	14	2	1,2	1,2	1,8
	15	1	X,6	,6	2,5
	17	5	3,1	3,1	5,5
	18	2	1,2	1,2	6,7
	19	4	2,5	2,5	9,2
	20	5	3,1	3,1	12,3
	21	2	1,2	1,2	13,5
	22	5	3,1	3,1	16,6
	23	6	3,7	3,7	20,2
	24	8	4,9	4,9	25,2
	25	7	4,3	4,3	29,4
	26	7	4,3	4,3	33,7
	27	5	3,1	3,1	36,8
	28	5	3,1	3,1	39,9
	29	11	6,7	6,7	46,6
	30	11	6,7	6,7	53,4
	31	4	2,5	2,5	55,8
	32	2	1,2	1,2	57,1
	33	1	,6	,6	57,7
	34	3	1,8	1,8	59,5
	35	7	4,3	4,3	63,8
	36	3	1,8	1,8	65,6
	37	3	1,8	1,8	67,5
	38	4	2,5	2,5	69,9
	39	2	1,2	1,2	71,2
	40	5	3,1	3,1	74,2
	41	2	1,2	1,2	75,5
	42	4	2,5	2,5	77,9
	43	1	,6	,6	78,5
	44	5	3,1	3,1	81,6
	45	4	2,5	2,5	84,0
	47	1	,6	,6	84,7
	48	2	1,2	1,2	85,9
	49	1	,6	,6	86,5
	50	1	,6	,6	87,1
	51	2	1,2	1,2	88,3
	52	3	1,8	1,8	90,2
	53	2	1,2	1,2	91,4
	54	1	,6	,6	92,0
	55	2	1,2	1,2	93,3
	57	1	,6	,6	93,9
	58	1	,6	,6	94,5
	59	2	1,2	1,2	95,7
	60	1	,6	,6	96,3
	61	1	,6	,6	96,9
	62	1	,6	,6	97,5
	65	1	,6	,6	98,2
	68	3	1,8	1,8	100,0
	Total	163	100,0	100,0	

En-dian et al., femeile au avut scoruri mai mari din punct de vedere al impactului psihologic decât bărbații. Această constatare a fost susținută de un studiu anterior care exemplifica aceeași idee. Studiile recente au indicat că genul influențează percepția esteticii zămbetului; în special, femeile sunt mai critice față de estetica propriului zămbet comparativ cu bărbații și sunt mai înclinate să caute tratamente pentru îmbunătățirea acestuia.

De-a lungul istoriei, societatea a celebrat indivizii percepuți ca fiind estetic plăcuți și atrăgători. Idealurile estetice dento-faciale au fluctuat în funcție de cultură și norme etnice; cu toate acestea, principiile generale ale proporției și armoniei predomină. Persoanele care au fost percepute ca având anomalii dento-faciale au fost expuse riscului prejudecății, nu numai din partea familiei, prietenilor și profesorilor, ci și din partea societății. Astfel, sănătatea nu mai este definită strict ca absența bolii sau a disfuncției, cererea de îmbunătățiri estetice se corelează cu un concept de sănătate, care integrează bunăstarea fizică, mentală și psiho-socială.

Pentru studiul nostru s-a observat că între perioada de timp la care e schimbată perișta de dinți de copii și încrederea în sine exprimată a copiilor prin „Dinții mei sunt atrăgători pentru ceilalți” și „Mi se pare că poziția dinților este foarte bună” există o corelație invers proporțională slabă semnificativ statistic ($r=-0,211$, $p<0,01$; $r=-0,166$, $p<0,05$) (tabel III). O posibilitate care vine în ajutorul copiilor și adolescenților este tratamentul ortodontic. Deși există anumite limitări, există un beneficiu psiho-social semnificativ în corectarea malocluziei unei persoane, cu un impact pozitiv asupra OHRQOL-ului acesteia.

Imaginea corpului are o influență esențială asupra stării de bine psihologice în timpul adolescenței, care este o perioadă a transformărilor fizice. Această fază se caracterizează prin schimbări somatice asociate dezvoltării pubertare, precum și prin modificări în personalitate și flexibilitate psihologică. Conform discuțiilor din literatura științifică, prezența psihopatologiei în copilărie, adolescență și maturitate timpurie este un subiect controversat. Adolescenții își evaluează imaginea pe baza aspectului, cum ar fi greutatea și aspectul facial. Dinții capătă o valoare estetică semnificativă cu implicații sexuale și relaționale, astfel încât imperfecțiunile (un concept definit de societate) pot influența stima de sine. Importanța acordată esteticii dentare în perioada adolescenței poate afecta percepția asupra anomaliilor cranio-faciale, ceea ce poate contribui la apariția problemelor psihologice.

În literatura de specialitate au fost raportate diferențe în ceea ce privește percepția din cauza malocluziei în diferite grupuri populaționale. Diferența s-a manifestat atât în percepția malocluziei, cât și în interpretarea calității vieții legate de sănătatea orală (OHRQoL). Motivele atribuite includ variațiile în prevalența altor afecțiuni orale, importanța acordată esteticii dento-faciale în diverse medii socio-culturale și diferențele din sistemele locale de asistență medicală, aspecte aplicabile și în cazul prezentului studiu. Vârsta și sexul par să joace, de asemenea, un rol fundamental în ceea ce privește aspectul și problemele psihologice care derivă din malocluzie. Conștientizarea asupra corpului la subiecții cu vârste cuprinse între 12 și 15 ani are un impact semnificativ asupra aspectului dentar, în special asupra stimei de sine și a funcționării psihosociale.

Numeroase studii au investigat influența sănătății orale asupra calității vieții în rândul tinerilor, subliniind rolul semnificativ al esteticii dentare. În 2024, Stojilković și colaboratorii au realizat un studiu unde, s-a observat că și neregulile minore în aspectul dinților pot afecta calitatea vieții legate de sănătatea orală a studenților. Acest impact se manifestă prin preocupări legate de prezentarea socială, nemulțumirea față de propriul aspect și un senti-

ment diminuat de stimă de sine. Nathaniel Branden definește stima de sine ca fiind încrederea în dreptul nostru de a fi fericiți, sentimentul de a fi demni, merituoși și îndreptățiți să ne afirmăm nevoile și dorințele și să ne bucurăm de roadele eforturilor noastre.

În același studiu realizat pe studenți, realizând o comparație cu caracteristicile socio-demografice, s-a identificat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește anii de studiu. Concret, respondenții din primul an au indicat că estetica dentară a avut cel mai pronunțat impact psiho-social asupra lor. Viața universitară expune studenții la o diversitate de persoane, ceea ce poate promova o tendință crescută de comparare socială și, implicit, de conformare la idealuri de frumusețe. Aceste rezultate sunt diferite față de cele ale lui Alsagob și colaboratorilor săi, unde estetica dentară a avut cel mai mare impact în rândul studenților seniori. Rezultatele au indicat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește impactul social al esteticii dentare între respondenții din diferite etape ale studiilor universitare. Concret, studenții din primul an au raportat un impact social semnificativ mai pronunțat al esteticii dentare comparativ cu cei din alte ani universitari. Ipoteza autorilor este că tranziția de la liceu la facultate reprezintă o fază crucială în viață, caracterizată de adaptarea la un mediu necunoscut. În timpul acestei perioade, studenții nu doar se adaptează la cerințele academice, ci și navighează prin noi conexiuni sociale. Creșterea conștientizării asupra aspectului personal și dorința de a crea o impresie pozitivă asupra colegilor pot amplifica importanța esteticii dentare în timpul tranziției. Indivizii nemulțumiți de aspectul dinților sau al zâmbetului lor pot experimenta stânjenire în situații sociale, ceea ce poate conduce la dezvoltarea unor mecanisme negative de adaptare, cum ar fi evitarea zâmbetului sau a interacțiunilor sociale în totalitate. Rai și colaboratorii nu au constatat nicio influență a nivelului de educație a impactului psiho-social al esteticii dentare. Cu toate acestea, ei au observat că respondenții cu studii superioare au arătat o mai bună adaptare psihologică la aspectul dentar. Acest fenomen ar putea fi explicat prin faptul că persoanele cu un nivel de educație mai ridicat se angajează de obicei în mai multe interacțiuni sociale și tind să dezvolte o mai mare încredere în sine în comparație cu cele cu un nivel de educație mai scăzut.

Studiul nostru beneficiază de utilizarea unor chestionare standardizate, care permit compararea și discutarea cu mai multe studii din literatură. Omogenizarea grupului de respondenți doar de la Școala „G.E. Palade” din Buzău a oferit o perspectivă mai clară asupra influențelor culturale, sociale și de mediu. La interpretarea rezultatelor este necesar să aducem în discuție și limitările pe care studiul nostru le-a avut. Pe de o parte, lotul de elevi respondenți a fost mic, de 163 de persoane, astfel încât ar fi fost nevoie de întreaga comunitate de elevi pentru a putea generaliza răspunsurile. Pe de altă parte este important de remarcat că studiul are limitări legate de distribuția genurilor. Diferența dintre numărul de participanți de sex feminin și masculin ar putea influența rezultatele obținute.

Concluzii

Pornind de la scopul studiului de a evalua impactul psiho-social al esteticii dentare la copii și adolescenți în corelație cu numărul de vizite la medicul stomatolog, frecvența periajului dentar și intervalul de timp la care este schimbată perișuța de dinți, studiul a relevat următoarele concluzii:

1. Corelația între frecvența schimbării perișuței de dinți și încrederea în sine

S-a observat o corelație invers proporțională slabă, dar semnificativ statistic, între perioada de timp la care este schimbată perișuța de dinți de către copii și încrederea în sine a acestora, exprimată prin afirmațiile „Dinții mei sunt atrăgători pentru ceilalți” ($r=-0,211$, $p<0,01$) și „Mi se pare că poziția dinților este foarte bună” ($r=-0,166$, $p<0,05$). Acest lucru sugerează că o frecvență mai mare a schimbării perișuței de dinți poate contribui la o percepție pozitivă asupra esteticii dentare.

2. Diferențe de gen în preocuparea estetică

Studiul a evidențiat că fetele sunt mai preocupate de aspectul fizic al dinților lor comparativ cu băieții. Aceasta a fost ilustrată prin afirmația „nu-mi place să-mi privesc dinții în fotografii”, ceea ce indică o sensibilitate mai mare a fetelor față de estetica dentară.

3. Corelația între frecvența schimbării perișuței de dinți și impactul social

De asemenea, s-a constatat o corelație invers proporțională slabă, dar semnificativă statistic, între perioada de timp la care este schimbată perișuța de dinți și impactul social perceput de copii, exprimat prin afirmația „uneori cred că oamenii se uită la dinții mei” ($r=-0,188$, $p<0,05$). Acest rezultat sugerează că o schimbare mai frecventă a perișuței de dinți poate reduce sentimentul de stigmatizare socială legată de aspectul dentar.

Aceste constatări pot contribui la optimizarea managementului stomatologic pediatric prin:

- **Educație și consiliere personalizată:** Informarea copiilor și adolescenților, precum și a părinților lor, despre importanța schimbării regulate a perișuței de dinți pentru îmbunătățirea esteticii dentare și a încrederii în sine.
- **Abordări diferențiate în funcție de gen:** Dezvoltarea unor strategii specifice pentru a aborda preocupările estetice mai mari ale fetelor și pentru a încuraja o igienă orală riguroasă în rândul băieților.
- **Monitorizarea frecvenței schimbării perișuței de dinți:** Implementarea unor programe de monitorizare și recomandare a schimbării regulate a perișuței de dinți ca parte a vizitelor stomatologice de rutină.

Aceste măsuri preventive și educaționale pot ajuta la reducerea impactului psiho-social negativ al problemelor dentare la copii și adolescenți, contribuind la o mai bună sănătate orală și la un management stomatologic pediatric mai eficient.

La elaborarea acestui studiu a fost utilizată o vastă bibliografie de specialitate¹.

¹ Alhaji MN, Ariffin Z, Celebic A, et al. *Perception of orofacial appearance among laypersons with diverse social and demographic status*. PLoS One. 2020;15(9):e0239232; AlSagob EI, Alkeait F, Alhaimy L, Alqahtani M, Hebbal M, Ben Gassem AA. Impact of self-perceived dental esthetic on psycho-social well-being and dental self confidence: a cross-sectional study among female students in Riyadh city, in: *Patient Prefer Adherence* 2021;919–26; Kovacevic Pavicic D, Pavlic A, Kinkela Devic M, Lajnert V, Spalj S. Tooth color as a predictor of oral health-related quality of life in young adults, in: *J Prosthodont*. 2019; 28(4): e886-e892; Meazzini M.C., Tortora C., Cohen N., Mazzoleni F., Balbo N., Donati V., Autelitano L. Comparison of the Psychosocial Impact on Patients Affected by Cranio Facial Anomalies between Traditional Orthodontic Brackets and Aligners, in: *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2020;34:357–365; Monisha J, Peter E, Ani GS. *Is Psychosocial Impact of Dental Aes-*

thetics Questionnaire (PIDAQ) Valid for the Indian Population?-A Psychometric Study, in: *J Int Soc Prev Community Dent.* 2021;11(2):207-215; Rai A, Kumari M, Kumar T, Rai S, Gupta H, Singh R. Analytical study of the psychosocial impact of malocclusion and maxillofacial deformity in patients undergoing orthodontic treatment, in: *J Med Life.* 2021;14(1):21; Sicari F, Merlo EM, Gentile G, Nucera R, Portelli M, Settineri S, Myles LAM, Militi A. Body Image and Psychological Impact of Dental Appearance in Adolescents with Malocclusion: A Preliminary Exploratory Study, in: *Children (Basel).* 2023;16;10(10):1691; Stojilković, M., Gušić, I., BeriĆ, J. et al. Evaluating the influence of dental aesthetics on psychosocial well-being and self-esteem among students of the University of Novi Sad, Serbia: a cross-sectional study, in: *BMC Oral Health* 24, 277 (2024); Su, En-dian, Chen, Ying-hui, Zhang, Chang-yuanc; Yu, Haoc, Effect of smile esthetics on the quality of life in a Han Chinese population, in: *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*,2023;35:303-308.

**PROVOCĂRI ETICE ȘI STRATEGII MANAGERIALE ÎN MARKETINGUL
ȘI PUBLICITATEA SERVICIILOR STOMATOLOGICE**
*Ethical challenges and managerial strategies in the marketing and advertising
of dental services*

CZU: 616.31:339.138:174
DOI: 10.5281/zenodo.20179178

Ludmila GOMA

<https://orcid.org/0000-0003-3865-0909>
conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
E-mail: ludmila.goma@usmf.md

Summary. Dental services lie at the intersection of a medical profession governed by strict ethical standards and a highly competitive business environment. In this context, the marketing and advertising of dental services present distinct challenges that require a careful balance between commercial effectiveness and professional responsibility. This article examines the current regulatory framework for dental advertising, and identifies the main ethical dilemmas that arise in practice. It argues that adopting ethics-based managerial strategies not only mitigates legal and reputational risks but also contributes to building long-term trust and patient loyalty. The analysis highlights the negative impact of misleading advertising practices-such as unrealistic promises, lack of price transparency, or the manipulative use of social proof-on public trust and professional credibility. As a response, the article proposes a patient-centered marketing model grounded in transparency, accurate information, and compliance with ethical standards, offering a sustainable and responsible approach for dental professionals and healthcare managers alike.

Key words: Dental marketing, Medical ethics, Health communication, Patient-centered care, Professional integrity

Introducere

Etica marketingului stomatologic derivă din principiile fundamentale ale eticii medicale, care guvernează relația medic-pacient. Orice demers de promovare trebuie să se desfășoare cu respect pentru demnitatea și individualitatea pacientului, facilitând accesul la servicii și o informare corectă. O comunicare onestă, bazată pe fapte și orientată spre interesul pe termen lung al pacientului, rămâne primordială.

Cercetările recente confirmă importanța acestor principii. De exemplu, un studiu sistematic din 2025 semnalează cum marketingul stomatologiei estetice, intensificat de rețelele sociale, tinde să promoveze estetica în detrimentul sănătății orale și al consimțământului informat, conducând la supratratament / „overtreatment”¹. În plus, un studiu efectuat în Spania a arătat că utilizarea social media de către cabinetele stomatologice are un impact direct asupra alegerii clinicii de către pacienți; reputația online contează semnificativ². Un alt studiu

¹ Rostamzadeh, M., & Rahimi, F. Aesthetic dentistry and ethics: A systematic review of marketing practices and overtreatment in cosmetic dental procedures, in: *BMC Medical Ethics*, 2025, 26, Article 12. <https://doi.org/10.1186/s12910-025-01169-6>

² Freire, Y., Gómez Sánchez, M., Suárez, A., Joves, G., Nowak, M., & Díaz-Flores García, V. Influence of the use of social media on patients changing dental practice: A web-based questionnaire study. in: *BMC Oral Health*, 2023, 23, Article 365. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03078-9>

din Turcia evidențiază corelații puternice între comunicarea bazată pe încredere, calitatea serviciilor și satisfacția pacienților – ceea ce susține ideea că transparența și onestitatea în publicitate și comunicare sunt elemente-cheie în consolidarea relației terapeutice³.

Dovezile prezentate demonstrează că o abordare etică a marketingului și a publicității constituie cel mai solid avantaj competitiv, fundamentat pe încrederea pacienților. În momentul în care profesioniștii din domeniu își aliniază strategiile de promovare cu valorile deontologice, ei depășesc simpla conformare la un cadru normativ. Prin această aliniere, ei își consolidează reputația și asigură loialitatea pacienților pe termen lung. Prezentul articol propune o analiză detaliată a trei piloni esențiali: cadrul normativ, provocările etice majore și strategiile manageriale care pot transforma aceste provocări în oportunități de dezvoltare.

Rezultate

În contextul global, marketingul în domeniul stomatologic se transformă rapid, sub influența digitalizării, a rețelelor sociale și a presiunii pieței de a atrage pacienți. În multe țări, pacienții sunt tot mai informați și tot mai critici la mesajele publicitare stomatologice. Există o cerere crescută pentru etică și transparență în promovare, pentru ca pacienții să fie protejați de informații false sau promisiuni exagerate. Aceasta face ca reglementările și codurile profesionale să devină instrumente cheie nu doar din punct de vedere legal, dar și al credibilității profesionale și al loialității pacienților.

Cadrul legislativ actual în Republica Moldova este reprezentat de Legea nr. 1227-XIII din 27 iunie 1997 cu privire la publicitate. Această lege urmărește să organizeze și să dezvolte piața de publicitate pe baza principiilor concurenței loiale și a protecției drepturilor consumatorilor. Legea stipulează că publicitatea trebuie să corespundă realității și să fie identificabilă de către consumatori, fără a necesita cunoștințe de specialitate. De asemenea, interzice publicitatea înșelătoare, imorală, discriminatorie și denigrarea produselor, serviciilor sau a profesiilor. Deși a suferit anumite modificări, autoritățile consideră că este necesară o revizuire a acesteia. În pofida acestui cadru general, domeniul publicității pentru serviciile stomatologice nu este reglementat de acte normative specializate, coduri profesionale sau ghiduri de bune practici. Această lacună normativă permite apariția unor practici de publicitate potențial neetice sau inconsistente, care nu sunt acoperite de legislația existentă.

România a adoptat recent o reglementare exemplară în domeniu. Prin Decizia nr. 4/2CN din 30 mai 2025 a Colegiului Medicilor Stomatologi din România (CMSR), a fost aprobat Ghidul de bune practici privind publicitatea medicilor stomatologi. Publicat în Monitorul Oficial nr. 529 din 6 iunie 2025, ghidul a intrat în vigoare la 1 iulie 2025. Baza sa legală este Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, care delegă CMSR responsabilitatea de a reglementa publicitatea în profesia stomatologică⁴.

Principalele prevederi ale ghidului includ:

1. Interdicția expresă a comparațiilor superlative și a afirmațiilor de tipul „cea mai bună clinică” sau „cel mai bun medic”.

2. Interzicerea promisiunilor nerealiste (ex: „garanție pe viață”, „100% succes”), deoarece obligația profesională este de diligență, nu de garantare a rezultatului.

³ Öz, B., & Saygili, M. Trust communication with dentists, perception of service quality, patient satisfaction in dental health services, in: *Journal of Dental Education*. Advance online publication. 2025, <https://doi.org/10.1002/jdd.13955>

⁴ Colegiul Medicilor Stomatologi din România. Decizia nr. 4/2CN din 30 mai 2025 privind adoptarea Ghidului de bune practici privind publicitatea medicilor stomatologi (publicată în Monitorul Oficial al României, nr. 529 din 6 iunie 2025; în vigoare de la 1 iulie 2025).

3. Restricționarea ofertelor comerciale agresive sau a facilităților financiare (reduceri, gratuități), care pot induce pacienții în eroare.

4. Obligația ca publicitatea să fie onestă și bazată pe dovezi științifice, cu clarificări atunci când tratamentele nu se aplică tuturor pacienților.

Peisajul competitiv din domeniul stomatologic, în special în mediul urban, a condus la o „escaladare” a practicilor publicitare înșelătoare. Aceste provocări etice, având un impact direct asupra relației medic-pacient și a percepției publice asupra profesiei, pot fi clasificate în mai multe categorii.

Publicitatea înșelătoare și manipularea pacienților. Presiunea de a atrage noi pacienți și de a maximiza profitul poate determina o clinică să apeleze la practici agresive de marketing. Se întâlnesc adesea promisiuni nerealiste, cum ar fi un „miracol” de albire a dinților, sau oferte „gratuite” care ascund costuri suplimentare și upselling agresiv pentru tratamente inutile. Informațiile online, care ar trebui să fie o sursă de educație, sunt de multe ori create de agenții de marketing cu scopul de a genera click-uri, nu de a oferi acuratețe medicală. Acest comportament pe termen scurt duce la pierderea încrederii pacientului, un element fundamental al relației medic-pacient, și la deteriorarea reputației online a clinicii, un factor din ce în ce mai important în decizia de alege a unui medic.

Dilema testimonialelor și a „dovezi sociale”. Recenziile online și recomandările pacienților mulțumiți sunt esențiale pentru construirea reputației. Studiile arată că 85% dintre utilizatori au încredere în recenzii online, iar 98% le citesc pentru a lua decizii de achiziție. Această „dovadă socială” reprezintă un factor psihologic puternic. Totuși, există o linie fină între utilizarea etică și cea neetică a acestor instrumente. O clinică poate încuraja pacienții să lase feedback, dar trebuie să evite testimonialele care folosesc superlative sau promisiuni exagerate.

Conflictul dintre estetică și sănătate. Stomatologia operează la intersecția dintre serviciile de bază de sănătate și cele estetice, iar publicitatea se concentrează adesea pe proceduri cosmetice, precum albirea dentară sau fațetele. Această concentrare poate crea o dihotomie, deoarece procedurile estetice nu sunt întotdeauna direct legate de sănătatea orală. Unul dintre aspectele pozitive ale acestei abordări de marketing este posibilitatea de a atrage pacienți cu anxietate dentară în cabinet, sub pretextul unei proceduri estetice, pentru a le oferi, în cele din urmă, îngrijirea medicală de bază de care au nevoie. Astfel, virtutea medicului constă în a prioritiza sănătatea pacientului, transformând o dorință estetică într-o oportunitate de îngrijire preventivă și de educație. Trecerea la un model de marketing etic necesită o reorientare strategică, care să pună accentul pe construirea pe termen lung a reputației și a încrederii. Deosebim următoarele strategii manageriale.

Construirea reputației pe încredere, nu pe promisiuni goale. Cea mai bună reclamă este, fără îndoială, cea a pacienților mulțumiți. O reputație solidă se construiește pe o strategie de „patient care” excelentă, care include un management eficient al relației cu pacientul, respectarea programărilor și o comunicare deschisă. Managementul reputației online este din ce în ce mai important pentru a inspira încredere. O clinică poate valorifica recenziile pozitive pentru a-și evidenția valoarea și pentru a atrage noi pacienți.

Comunicarea transparentă și educarea pacientului. Transparența prețurilor este o piatră de temelie a unei relații de încredere. Practicile dentare ar trebui să ofere estimări detaliate, scrise, care să includă costurile materialelor, ale procedurilor și o analiză a beneficiilor asigurării, pentru a evita surprizele financiare neplăcute. Această claritate ajută pacienții să ia decizii informate, reduce anxietatea financiară și încurajează un comportament proactiv, axat pe prevenție.

Implementarea unui marketing digital responsabil. O prezență online eficientă este esențială în atragerea de noi pacienți (77% dintre aceștia caută informații online) și în menținerea relației cu cei existenți. Un marketing digital responsabil se concentrează pe crearea unui site web ușor de navigat și optimizat pentru căutările locale. Conținutul de pe site și de pe blog trebuie să fie autoritar și informativ, răspunzând la întrebări frecvente și reducând anxietatea pacienților. Utilizarea social media pentru a construi o comunitate și a promova inițiative de sănătate publică este o altă strategie eficientă. Pentru a asigura conformitatea și eficiența, o clinică poate apela la agenții specializate în marketing dentar, care sunt pasionate de etică și deontologie. Pentru a îmbunătăți mediul de marketing stomatologic în Republica Moldova, sunt necesare următoarele acțiuni:

Strategii manageriale. Se recomandă ca profesioniștii și clinicile stomatologice să implementeze următoarele strategii:

- Integrarea eticii în cultura organizațională: crearea unui cod de etică intern și înființarea unor comitete de etică eficiente.
- Prioritizarea transparenței totale: afișarea onorariilor și furnizarea de estimări scrise și detaliate pentru a construi încrederea pacienților.
- Investiția în conținut educațional: crearea de materiale informative (pe blog, rețele sociale) care să educe publicul și să poziționeze clinica drept o autoritate de încredere.
- Măsurarea succesului cu metrici adecvate: trecerea de la indicatori axați pe numărul de noi pacienți la cei care măsoară reputația online, rata de retenție și feedback-ul calitativ.

Reglementărie legislativă. Pentru a asigura o reglementare clară și eficientă, se propun următoarele măsuri la nivel sistemic:

- Elaborarea unui ghid de bune practici stomatologice de către un organism profesional din Moldova.
- Actualizarea Legii nr. 1227/1997 pentru a include prevederi explicite și sancțiuni clare pentru publicitatea serviciilor medicale și stomatologice.
- Adoptarea și implementarea unui cod de etică profesional de către toți actorii din domeniu.
- Creșterea rolului comitetelor de etică în cadrul clinicilor, oferindu-le autoritate și instrumente de supervizare.
- Promovarea transparenței în informarea publică, astfel încât pacienții să aibă acces la informații complete despre tratamente, riscuri și costuri.
- Monitorizarea și evaluarea periodică de către autoritățile competente pentru a asigura aplicarea normelor și a ajusta reglementările la realitățile pieței.

Concluzii. Etica și rentabilitatea nu sunt concepte antagoniste. Dimpotrivă, adoptarea unei abordări etice în marketingul stomatologic poate deveni un diferențiator strategic major, contribuind la construirea încrederii și loialității pacienților pe termen lung.

Analiza realizată demonstrează că un marketing etic și eficient este o strategie de afaceri superioară, capabilă să ofere un avantaj competitiv durabil. Chiar dacă Republica Moldova dispune de un cadru legal general (Legea nr. 1227/1997) privind publicitatea, acesta nu este suficient de specific pentru domeniul stomatologic. Exemplul României, care a adoptat recent un Ghid de bune practici pentru publicitatea medicilor stomatologi, reprezintă un model viabil de reglementare profesională specifică. Acesta poate servi drept inspirație pentru autoritățile și profesioniștii din Moldova. Prin interzicerea superlativelor, a promisiunilor nerealiste și a ofertelor comerciale agresive, astfel de ghiduri nu trebuie percepute ca obstacole, ci ca oportunități de a consolida reputația și de a se diferenția de practicile neconforme.

ASPECTE CONTEMPORANE ALE BIOFILMULUI DENTAR ȘI ROLUL SĂU ASUPRA SĂNĂTĂȚII ORALE ȘI APARIȚIA CARIEI DENTARE ÎN RÂNDUL COPIILOR

*Contemporary aspects of dental biofilm and its role in oral health
and the development of dental caries in children*

CZU: 616.314-002-022.7-053.2

DOI: 10.5281/zenodo.20179185

Ana LOPOTENCO

<https://orcid.org/0009-0008-3781-1786>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

E-mail: anatalopotenco@gmail.com

Elena STEPCO

<https://orcid.org/0000-0001-8167-1997>

dr. în științe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: elena.stepco@usmf.md

Summary. The physiological oral microbiome maintains a dynamic equilibrium with the adjacent tissues, thereby contributing to the preservation of a healthy oral environment. The disruption of this balance – caused by factors such as dietary changes or inadequate oral hygiene – promotes the formation of a pathogenic biofilm. A biofilm represents a complex, structurally organized microbial community whose cells adhere to a surface and are interconnected through a common extracellular matrix, exhibiting collective properties distinct from those of free-floating (planktonic) bacteria. In the oral cavity, the dental biofilm refers to the assembly of microorganisms attached to the tooth surface. Understanding the microbiology, formation mechanisms, structure, and properties of the dental biofilm is essential for developing and implementing effective strategies for its prevention and removal. The accumulation of dental biofilm has adverse consequences for oral health, affecting both pediatric and adult populations.

Key words: dental biofilm, tooth decay, children.

Introducere. Modificările stilului de viață, însoțite de schimbarea obiceiurilor alimentare și de o igienă orală insuficientă, constituie factori determinanți cu impact negativ asupra homeostaziei cavității bucale. Aceste perturbări conduc la dezechilibre ale microbiomului oral favorizând apariția proceselor patologice precum caria dentară și afecțiunile gingivale inflamatorii. În evoluția lor, aceste leziuni pot progresa spre distrugerea structurilor de susținere dentară, inclusiv a țesutului osos alveolar. Pentru evaluarea stării de sănătate orală la nivel populațional, se utilizează frecvent indicii de intensitate a cariei (COA), care reprezintă un indicator epidemiologic complex, exprimând numărul total de dinți cariati, obturați și pierduți ca urmare a procesului carios.

În condițiile unui ecosistem oral sănătos, microbiomul menține o interacțiune echilibrată cu țesuturile adiacente, contribuind astfel la stabilitatea și funcționalitatea mediului bucal. Perturbarea acestei stări de echilibru determină dezvoltarea unui biofilm patogen, cu

implicații semnificative asupra sănătății orale. Progresele tehnologice recente în domeniul metodelor de analiză a biofilmului dentar au facilitat extinderea ariei de cercetare și au condus la realizări importante în științele stomatologice. Aceste descoperiri au stat la baza elaborării unor instrumente moderne de diagnostic și a strategiilor terapeutice inovatoare destinate controlului riscului de apariție a cariilor dentare și a altor afecțiuni asociate biofilmului. Prezenta lucrare abordează aspectele esențiale ale microbiologiei biofilmului dentar, subliniind rolul acestuia în menținerea sănătății orale și în etiopatogenia cariei dentare la populația pediatrică¹.

Scopul studiului constă în evidențierea relației dintre nivelul de acumulare a biofilmului dentar, gradul de severitate al inflamației gingivale și intensitatea procesului carios într-un grup de pacienți pediatrici.

Aspecte istorice ale biofilmului dentar

Legătura dintre microorganisme și stomatologie datează încă de la cele mai timpurii observații ale microbiologiei. Într-o scrisoare adresată în anii 1683 către Societatea Royală, Antoni van Leeuwenhoek a caracterizat observația sa ca o ‘substanță albă amplasată între dinți’ ca fiind „o companie imensă de animale minuscule vii, înotând mai agil decât oricare altele pe care le văzusem până acum, cel mai mare tip îndoindu-și corpul în curbe în timp ce mergeau înainte”. Cercetările realizate ulterior au remarcat faptul că „cel mai mare tip” la care s-a referit el, ar putea fi o specie de microorganisme prezente în biofilmul dentar, și anume *Selenomonas*. Încă de la inițierea microbiologiei, biofilmul dentar este cunoscut ca fiind un mare rezervor de microorganisme. În pofida acestui fapt, până în anii 1980 se considera că microorganismele trăiesc într-o fază suspendată. Se consideră că acest concept ar fi influențat geneza postulatelor lui Koch care stipulau că un anumit agent patogen este responsabil pentru o anumită boală. La începuturi, stomatologia a încercat să se conducă după postulatele lui Koch și a asociat *Streptococii* cu cariile dentare. Ulterior, cercetările lui Costerton și colegii săi în anii 1970 au descris stilul de viață comunitar al microorganismelor, iar ca mostră în cadrul acestor studii inovatoare a fost utilizat biofilmul dentar. Studiile efectuate au demonstrat că celulele microbiene aderă la suprafața dintelui și formează o comunitate, în opoziție cu noțiunea de la acea vreme care stipula că microorganismele trăiesc liber în suspensie. Actual, pe larg este acceptat faptul că microorganismele din natură trăiesc ca comunități microbiene aderente la suprafață sau ‘biofilme’. Biofilmele sunt populații bacteriene foarte bine organizate, spațial aranjate care prezintă proprietăți ca un tot unitar. Respectiv, cunoașterea biofilmului dentar ne oferă o perspectivă mai precisă asupra rolului său în sănătatea orală și a cariei dentare².

Formarea și structura biofilmului dentar

Formarea biofilmului reprezintă un proces extrem de dinamic și complex, caracterizat prin interacțiuni multiple între microorganisme și suprafața colonizată. În momentul în care un agent patogen aderă la o suprafață, acesta poate interacționa cu alte specii microbiene constituind o structură organizată cu comportament colectiv. Aderența inițială este mediată de structuri specializate, precum flagelii, pili sau adevinele de natură polizaharidică, care

¹ Ray, Rina, Dental biofilm: Risks, diagnostics and management, in: *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2022, 43, art. 102381, doi: 10.1016/J.BCAB.2022.102381

² Seneviratne, Chaminda Jayampath; Zhang, Cheng Fey; Samaranayake, Lakshman Perera, Dental Plaque Biofilm in Oral Health and Disease, in: *The Chinese Journal of Dental Research*, 2018, 14, pp. 87–94.

facilitează fixarea microbiană. După stabilirea contactului inițial, microorganismele pot urma două direcții evolutive: fie continuă procesul de maturare a biofilmului, fie trec în stadiul planctonic, caracterizat prin existența liberă în mediul lichid³.

În cazul biofilmului dentar, procesul de formare se inițiază imediat după curățarea suprafeței dentare, datorită proprietății peliculei organice de a adsorbi rapid componente salivare și bacteriene, creând un substrat favorabil colonizării microbiene⁴.

Formarea biofilmului dentar cuprinde următoarele 5 etape succesive:

1. Pătrunderea microorganismelor patogene în cavitatea bucală.
2. Congregația microflorei orale normale și patogene, precum și formarea peliculei salivare.
3. Înmulțirea accentuată și rapidă a bacteriilor producătoare de biofilm, formarea unui strat mucilaginos și debutul disbiozei, concomitent cu începutul aderenței ireversibile.
4. Schimbul genelor de rezistență la medicamente între bacteriile patogene și microflora orală normală, pe fundalul instalării complete a disbiozei.
5. Maturarea biofilmului și răspândirea microbiană.

Așa cum s-a menționat anterior, procesul de formare a biofilmului dentar debutează odată cu pătrunderea microorganismelor patogene în cavitatea bucală, moment în care interacțiunea acestora cu suprafețele orale este încă reversibilă. Ulterior, bacteriile aderente încep să se organizeze treptat, formând pe suprafața dinților un strat mucilaginos, asemănător unei pelicule, ceea ce marchează tranziția către aderența ireversibilă. Acest strat protector este alcătuit din polizaharide extracelulare, proteine structurale, resturi celulare și acizi nucleici, componente ce conferă biofilmului capacitatea de a proteja bacteriile componente împotriva acțiunilor mecanice și a agenților antimicrobieni.

Etapă următoare este caracterizată prin schimburi genetice între microorganismele florei comensale și cele patogene, favorizând apariția tulpinilor cu rezistență crescută la antibiotice. În această fază, biofilmul dobândește o structură tridimensională bine organizată, a cărei matrice formată inițial preponderent din ADN extracelular, este ulterior consolidată prin încorporarea de polizaharide și proteine structurale. În stadiul final, biofilmul atinge maturitatea completă, iar o parte dintre bacteriile componente se detașează și colonizează alte suprafețe din cavitatea bucală, perpetuând ciclul de formare a biofilmului.

Conform studiilor, analiza structurii comunităților microbiene a biofilmului dentar poate fi realizată la scară macro, mezo și micro, fiecare scară fiind caracterizată de procese caracteristice. La nivel macro, structura este reprezentată de caracteristicile de mediu ale habitatului comunității, în timp ce la polul opus, adică la nivel micro, interacțiunile fizico-chimice dintre celule joacă rolul predominant în asamblarea biofilmului, iar la scara mezo, proprietățile structurale ale biofilmului sunt modelate de asocierea simultană atât a factorilor de mediu cât și a interacțiunilor intercelulare.

La nivel macroscoală, structura biofilmului bacterian a fost caracterizată ca având dimensiuni variabile, cuprinse între câțiva milimetri și până la aproximativ un centimetru sau chiar mai mult. Analiza la această scară se concentrează în principal asupra compoziției generale a biofilmului, care poate fi evaluată relativ ușor prin metode de prelevare mecanică, urmate

³ Berger, D.; Rakhmimova, A.; Pollack, A.; Loewy, Z., Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis, in: *High-Throughput*, 2018, 7, nr. 3, doi: 10.3390/ht7030024.

⁴ Hakon, V.; Scheie, Anne A., Biofilms and their properties, in: *European Journal of Oral Sciences*, 2018, 126, nr. 1, pp. 13–18.

de omogenizarea materialului biologic, extracția ADN-ului și secvențierea comunităților microbiene patogene. Studiile de profil au evidențiat că biofilmul dentar prezintă o diversitate bacteriană considerabilă, fiind constituit predominant din genuri precum *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Leptotrichia* și *Haemophilus*. Această varietate taxonomică conferă biofilmului o structură complexă și o rezistență sporită la factorii antimicrobieni și de mediu.

Progresele înregistrate în domeniul microscopiei electronice, în special utilizarea microscopiei de baleiaj cu emisie de câmp, au făcut posibilă investigarea biofilmului dentar la o scară intermediară (mezoscală). Analizele morfologice realizate prin această tehnică au evidențiat prezența unor fibre fine de material extracelular, dispuse între celulele microbiene. Matricea extracelulară observată este alcătuită predominant din polizaharide și ADN extracelular, având rolul unui suport structural și biochimic ce contribuie la stabilizarea și coeziunea comunităților bacteriene. Exopolizaharidele sunt produse prin acțiunea glucosiltransferazelor, exoenzime caracteristice speciilor de *Streptococcus*. Glucosiltransferazele au fost studiate extensiv datorită implicării lor majore în patogeniza cariilor dentare. Glicanii sintetizați de *Streptococcus mutans* facilitează procesul de aderență bacteriană, atât prin intermediul proteinelor de legare a glicanilor asociate membranei celulare, cât și prin interacțiunile specifice cu glicanii prezenți pe suprafața biofilmului.

La nivel de microscară, procesele observate în cadrul biofilmului dentar sunt caracterizate printr-o rețea complexă de interacțiuni sinergice, care implică atât componente fizice, cât și biochimice, manifestate între microorganisme, factorii specifici micro-mediului și elementele biologice ale gazdei. S-a demonstrat că interacțiunile fizice inițiale dintre bacteriile colonizatoare primare și organismul gazdă nu se stabilesc direct cu suprafața smalțului dentar, ci cu pelicula salivară ce acoperă această suprafață. Dintre cele peste 700 de specii bacteriene care alcătuiesc microbiomul oral, doar un număr restrâns prezintă capacitatea de a adera direct la pelicula salivară, majoritatea aparținând genului *Streptococcus*.

Studiile au arătat că, în primele patru ore de la inițierea procesului de colonizare, streptococii pot constitui până la aproximativ 80% din totalitatea microorganismelor atașate de pelicula salivară, subliniind rolul lor dominant în fazele incipiente ale formării biofilmului dentar.

Interacțiunile fizice dintre microorganismele implicate în formarea biofilmului dentar sunt cunoscute sub denumirea de coagregare. Acest fenomen desemnează procesul de adeziune specifică, mediată molecular, între celulele aparținând a două specii bacteriene diferite. Mediatorii principali ai acestor interacțiuni sunt proteinele de suprafață de tip adezină, capabile să recunoască și să se lege de receptori complementari de pe celulele partenere. Speciile de *Streptococcus* implicate în colonizarea timpurie a suprafeței dentare (*S. gordonii*, *S. sanguinis*) se atașează de microorganismele colonizatoare secundare prin intermediul unor structuri proteice specifice, precum antigenul I/II, fimbriile și proteina CshA, contribuind astfel la stabilitatea și coeziunea arhitecturii biofilmului.

Din punct de vedere biochimic, interacțiunile dintre microorganisme pot fi atât sinergice, cât și antagonice. Exemple clasice de cooperare includ utilizarea acidului lactic produs de *Streptococcus gordonii* de către *Veillonella atypica* sau stimularea creșterii *Porphyromonas gingivalis* prin metabolizii generați de streptococi. De asemenea, *Fusobacterium nucleatum* favorizează supraviețuirea bacteriilor anaerobe în medii parțial oxigenate, iar schimburile metabolice între specii sporesc rezistența și stabilitatea comunității microbiene.

În contrast, interacțiunile antagonice se manifestă prin producerea de bacteriocine, peroxid de hidrogen sau metaboliți cu efect alcalinizant (precum amoniacul rezultat din metabolizarea argininei), care inhibă dezvoltarea microorganismelor acidurice, de exemplu *S. mutans*.

Prin urmare, ansamblul interacțiunilor sinergice și antagonice dintre microorganisme contribuie la menținerea unui echilibru biochimic complex, esențial pentru organizarea structurală și funcțională a biofilmului dentar⁵.

Proprietățile biofilmului dentar

Biofilmul dentar prezintă o serie de proprietăți distinctive, a căror cunoaștere și analiză aprofundată sunt esențiale pentru înțelegerea rolului său în patogeneza afecțiunilor orale. Una dintre caracteristicile remarcabile ale acestuia este rezistența crescută la agenții antimicrobieni – un fenomen considerat, în prezent, una dintre cele mai importante provocări pentru sănătatea publică globală a secolului XXI.

În practica stomatologică curentă, controlul plăcii bacteriene se realizează frecvent prin utilizarea pastelor de dinți și a apelor de gură ce conțin substanțe antimicrobiene, precum clorhexidina, triclosanul sau diverse uleiuri esențiale. Totuși, utilizarea excesivă și prelungită a acestor compuși poate favoriza selecția și dezvoltarea tulpinilor bacteriene rezistente. Numeroase studii experimentale au investigat acest fenomen. În cadrul unuia dintre ele, au fost prelevate probe de placă bacteriană supragingivală de la cinci subiecți, din care au fost izolate specii microbiene capabile să se dezvolte în prezența clorhexidinei. Analizele ulterioare au demonstrat că aceste tulpini prezentau rezistență concomitentă la mai multe clase de antibiotice, inclusiv ampicilină, cloramfenicol, tetraciclină și gentamicină. Rezultatele studiului au evidențiat prezența în compoziția biofilmului dentar a unui număr semnificativ de microorganisme multirezistente, subliniind riscul pe care îl implică utilizarea repetată a acelorași substanțe antiseptice.

Prin urmare, se recomandă alternarea periodică a agenților antimicrobieni utilizați, pentru a preveni selecția și proliferarea tulpinilor bacteriene rezistente⁶.

O altă proprietate esențială a biofilmului dentar este reprezentată de sistemul de senzori de cvorum (quorum sensing, QS), un mecanism complex de comunicare intercelulară care permite bacteriilor să își coordoneze comportamentul în funcție de densitatea populațională. Acest proces se bazează pe sinteza și eliberarea unor molecule semnal denumite autoinductori, care acționează ca mediatori chimici ai comunicării bacteriene.

Pe măsură ce densitatea bacteriană crește, concentrația autoinductorilor se amplifică proporțional, declanșând un răspuns colectiv în cadrul comunității microbiene. Astfel, sistemul QS facilitează coordonarea activităților fiziologice și metabolice la nivel de populație, conferind biofilmului capacitatea de a funcționa ca o unitate biologică integrată. Printre procesele reglate prin quorum sensing se numără eliberarea metaboliților secundari, formarea sporilor, exprimarea factorilor de virulență și stabilirea relațiilor simbiotice între microorganisme.

⁵ Davidovich, E.; Grender, J.; Zini, A., Factors Associated with Dental Plaque, Gingivitis, and Caries in a Pediatric Population: A Records-Based Cross-Sectional Study, in: *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17, nr. 22, art. 8595, doi: 10.3390/ijer-ph17228595.

⁶ Saleem, H.G. M.; Seers, C.A.; Sabri, A.N.; Reynolds, E.C., Dental plaque bacteria with reduced susceptibility to chlorhexidine are multidrug resistant, in: *BMC Microbiology*, 2016, 16, nr. 1, doi: 10.1186/s12866-016-0833-1.

Funcționarea sistemului QS se bazează pe trei principii fundamentale:

1. Răspunsul dependent de concentrație – activarea proceselor are loc numai atunci când nivelul de autoinductori depășește un prag critic.
2. Prezența receptorilor specializați – localizați în membrana celulară sau în citoplasmă, aceștia detectează moleculele semnal și declanșează căile de reglare QS.
3. Activarea buclei de feedback pozitiv – procesul este amplificat prin recunoașterea autoinductorilor de către receptori, ceea ce conduce la sinteza suplimentară a acestor molecule și la consolidarea răspunsului comunitar⁷.

Printre proprietățile distinctive ale biofilmului dentar se numără și variațiile de culoare, care pot oferi informații relevante privind stadiul de maturare și compoziția microbiologică a acestuia. În fazele incipiente de formare, biofilmul dentar este de obicei transparent sau albicios, însă pe măsură ce procesul de maturare avansează, acesta poate căpăta nuanțe galbene sau gri, fiind denumit biofilm pigmentat.

La populația pediatrică, biofilmul prezintă cel mai frecvent o colorație albă, deși în anumite cazuri pot fi observate nuanțe galbene sau galben-brune. Cercetările anterioare au demonstrat că variația cromatică a biofilmului dentar nu este determinată exclusiv de factori extrinseci (precum coloranții alimentari sau pigmentațiile exogene), ci și de modificările interne ale compoziției bacteriene.

De exemplu, speciile *Porphyromonas gingivalis* și *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* necesită pentru creștere ioni de fier bivalenți (Fe^{2+}), în timp ce prezența ionilor de fier trivalenți oxidați (Fe^{3+}) determină formarea de precipitate pigmentare de culoare brună sau negricioasă. Astfel, substanțele nutritive esențiale pentru dezvoltarea bacteriană, împreună cu metaboliții eliberați în cursul proceselor biochimice, contribuie în mod direct la apariția colorațiilor specifice biofilmului dentar⁸.

Influența biofilmului dentar asupra țesuturilor dentare dure

În cazul populației pediatrice, agenții patogeni prezenți în compoziția biofilmului dentar joacă un rol esențial în inițierea și progresia proceselor carioase⁹. Biofilmul dentar tinde să se acumuleze în zonele de stagnare ale cavității orale, precum fosetele și fisurile ocluzale, spațiile interdentare, regiunile supragingivale și de-a lungul marginii gingivale libere.

Acțiunea biofilmului asupra țesuturilor dentare dure determină apariția leziunilor carioase, proces care debutează prin demineralizarea smalțului și, ulterior, a dentinei. Demineralizarea este indusă de acizii organici cu masă moleculară mică produși în urma fermentării carbohidraților de către microorganismele componente ale biofilmului dentar. În consecință, se generează o cantitate semnificativă de polizaharide extracelulare, care contribuie la creșterea volumului matricei biofilmului și la consolidarea atașamentului bacterian la suprafața dintelui. Procesul de demineralizare a țesuturilor dure se declanșează atunci când pH-ul biofilmului scade sub valoarea critică de 5,5, prag sub care se produce dizolvarea hidroxiapatitei din structura smalțului.

⁷ Erkihun, M.; Asmare, Z.; Endalamew, K.; Getie, B.; Kiros, T.; Berhan, A., Medical Scope of Biofilm and Quorum Sensing during Biofilm Formation: Systematic Review, in: *Bacteria*, 2024, 3, nr. 3, pp. 118–135, doi: 10.3390/bacteria3030008.

⁸ Nagai, N.; Homma, H.; Sakurai, A.; Takahashi, N.; Shintani, S., Microbiomes of colored dental biofilms in children with or without severe caries experience, in: *Clinical and Experimental Dental Research*, 2020, 6, nr. 6, p. 659–668, doi: 10.1002/cre2.317.

⁹ Gurenlian, JoAnn R., The Role of Dental Plaque Biofilm in Oral Health, in: *Journal of Dental Hygiene*, 2017, 81, nr. 5.

Până relativ nu demult se considera că etiologia cariei dentare era atribuită exclusiv bacteriilor gram-pozitive din biofilm, în special speciilor *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* și unor tulpini de *Lactobacillus*. Această ipoteză se baza pe capacitatea acestor microorganisme de a tolera și de a prolifera în medii acide, continuând metabolizarea carbohidraților chiar în condiții de pH scăzut – proprietate care le conferă un avantaj competitiv față de alte bacterii, a căror activitate metabolică este inhibată în astfel de condiții.

Cu toate acestea, numeroase observații clinice au demonstrat că leziunile carioase pot fi prezente chiar și în absența agenților patogeni considerați tradițional responsabili, iar, în unele cazuri, acești agenți pot fi detectați fără a fi asociate manifestări clinice ale cariei. Această constatare a condus la formularea unei ipoteze ecologice moderne, conform căreia dezvoltarea procesului carios depinde de echilibrul ecologic existent în cadrul biofilmului dentar. Conform acestei teorii, demineralizarea țesuturilor dentare apare doar atunci când microorganismele patogene cu proprietăți acidogene și acidurice predomină în structura biofilmului, perturbând homeostazia microbiană.

Studiile recente de biologie moleculară, bazate pe analiza genei ARNr 16S, au evidențiat că microflora implicată în etiopatogeneza cariei dentare este mult mai diversă decât se estimase anterior prin metodele clasice de cultură bacteriană. Lista actualizată a speciilor bacteriene asociate cu apariția și progresia leziunilor carioase include, pe lângă streptococii orali fermentatori de carbohidrați, și genuri precum *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Dialister*, *Eubacterium*, *Olsenella*, *Bifidobacterium*, *Atopobium*, *Propionibacterium*, *Scardovia*, *Abiotrophia*, *Selenomonas* și *Veillonella*.

Totuși, implicarea efectivă a acestor specii în mecanismele patogenetice ale cariei dentare rămâne încă subiect de cercetare, necesitând studii suplimentare pentru elucidarea rolului lor funcțional în cadrul comunității microbiene orale¹⁰.

Progresele recente în cercetarea microbiomului uman au evidențiat rolul esențial al comunităților microbiene în menținerea sănătății generale. Datele actuale sugerează că disbioza orală – manifestată prin alterarea echilibrului ecologic al biofilmului dentar – ar putea fi implicată și în patogeneza fluorozei dentare. Astfel, modificările calitative și cantitative ale compoziției microbiene ar putea reprezenta biomarkeri potențiali, capabili să reflecte impactul fiziologic al expunerii la fluor asupra ecosistemului oral, facilitând totodată diagnosticarea precoce a fluorozei.

Fluoroza dentară constituie o afecțiune frecvent întâlnită, determinată de expunerea excesivă la fluor în perioada formării smalțului dentar. Deși fluorul are un rol bine documentat în prevenirea proceselor carioase prin stimularea remineralizării smalțului, un aport excesiv determină hipomineralizarea acestuia, având consecințe estetice și funcționale semnificative.

Manifestările clinice pot varia de la apariția unor linii orizontale albicioase și pete opace până la pigmentări brune, eroziuni sau chiar colapsul smalțului, ceea ce poate provoca sensibilitate dentară accentuată și dificultăți în masticatie.

Rezultatele unor studii recente care au analizat compoziția microbiană și profilul metabolic al biofilmului dentar la pacienți cu fluoroza severă, comparativ cu indivizi sănătoși, au evidențiat existența unei semnături microbiene distincte asociate cu această afecțiune. Totodată, s-a constatat că biofilmul dentar diferă semnificativ în funcție de patologie:

În cazul cariilor dentare, biofilmul este dominat de bacterii acidogene și acidurice, precum *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces viscosus*,

¹⁰ Larsen, T.; Fiehn, N., Dental biofilm infections – an update, in: *APMIS*, 2017, 125, nr. 4, pp. 376–384, doi: 10.1111/apm.12688.

Scardovia wiggisiae și Bifidobacterium dentium. În schimb, în cazul fluoroziei dentare, predomină bacteriile fluoro-rezistente și proteobacteriile, inclusiv Neisseria sicca, N. cinerea, Granulicatella elegans și Porphyromonas, concomitent cu o reducere a speciilor Actinomyces dentalis și Tannerella. Aceste diferențe compoziționale confirmă faptul că fiecare afecțiune orală este însoțită de o structură microbiană specifică, reflectând adaptarea ecologică a biofilmului la condițiile fiziologice și chimice ale mediului oral¹¹.

Influența biofilmului dentar asupra țesuturilor moi ale cavității bucale

Suprafețele cavității orale pot fi colonizate extensiv de biofilme microbiene, care prezintă structuri complexe cu rol esențial în etiopatogeneza afecțiunilor orale. Este important ca pacienții să conștientizeze faptul că atât caria dentară, cât și bolile parodontale sunt infecții bacteriene determinate de acumularea și maturarea biofilmului dentar.

Acest biofilm exercită acțiuni patologice asupra țesuturilor moi și dure ale cavității bucale prin intermediul comunităților bacteriene capabile să dezvolte diverse mecanisme adaptative de supraviețuire. Printre strategiile identificate se numără: formarea unor bariere eficiente împotriva agenților antimicrobieni, capacitatea de a contracara mecanismele de apărare ale gazdei, manifestarea unei patogenități crescute, precum și abilitatea de a se adapta la o gamă largă de condiții de mediu și surse nutritive.

Cu cât biofilmul dentar ajunge mai aproape de stadiul de maturizare, cu atât mai rapid are loc pătrunderea produșilor agenților patogeni în epiteliul sulcular. În rezultat, are loc stimularea mediatorilor chimici asociați cu procesul inflamator, iar ca răspuns apar diverse patologii ale țesuturilor moi ale cavității bucale. Interleukina-1-beta, prostaglandinele, factorul de necroză tumorală alfa-1 și metaloproteinele matriceale au capacitatea de a acționa precum mediatorii inflamatori. Aceștia oferă posibilitatea neutrofilelor de a induce creșterea permeabilității vaselor sangvine ale țesutului gingival, iar în rezultat proteinele plasmatice migrează ușor din circulație către țesuturile inflamate. Treptat, ce procesul inflamator gingival avansează se eliberează mediatori suplimentari și are loc atragerea de noi celule proinflamatorii precum neutrofile, limfocite T și monocite. Ca răspuns la inflamația cronică, citokinele proinflamatorii intensifică răspunsul imun local și contribuie atât la menținerea inflamației cât și la intensificarea inflamației sistemice și a patologiilor asociate. Degradarea collagenului gingival și acumularea de celule inflamatorii este rezultatul acestei inflamații, ce clinic se manifestă prin gingivită. Pe lângă asta, la unii pacienți se remarcă și distrugerea ligamentului periodontal, însoțită de resorbția osului alveolar de susținere. La această etapă, leziunea evoluează de la gingivită la parodontită.

Cea mai frecventă afecțiune parodontală asociată biofilmului dentar în rândul copiilor și adolescenților este gingivita. Conform datelor epidemiologice, această patologie afectează peste 70% dintre copiii cu vârsta mai mare de șapte ani.

Manifestările clinice caracteristice includ inflamația localizată la nivelul papilelor interdentare și al marginii gingivale libere, însoțită de modificări ale culorii, texturii, dimensiunii și consistenței țesutului gingival, fără a fi însă prezentă pierderea atașamentului conjunctiv sau a suportului osos alveolar.

Se consideră că severitatea gingivitei crește odată cu vârsta copilului, fenomen explicat prin modificările progresive ale florei microbiene orale. Analizele microbiologice efectuate la copiii și adolescenții diagnosticați cu gingivită indusă de placa bacteriană au identifi-

¹¹ Ajrithirong, P.; Krasaesin, A.; Sriarj, W.; Gavila, P.; Chetruengchai, W.; Sriwattanapong, K.; Manaspon, C.; Samaranayake, L.; Pornaveetus, T., The metagenome and metabolome signatures of dental biofilms associated with severe dental fluorosis, in: *Journal of Oral Microbiology*, 2025, 17, nr. 1, doi: 10.1080/20002297.2025.2560591.

cat prezența unor agenți patogeni specifici, precum *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.

De asemenea, s-au raportat niveluri subgingivale crescute ale speciilor *Selenomonas* și *Capnocytophaga*, bacterii care, în mod obișnuit, nu sunt detectate la adulți, fapt ce sugerează o posibilă contribuție particulară a acestora la etiopatogeneza gingivitei în populația pediatrică¹².

Materiale și metode

Studiul a inclus un eșantion de 32 de copii cu vârste cuprinse între 9 și 16 ani, provenind atât din mediu urban cât și rural care s-au adresat în perioada mai 2025-septembrie 2025 în cadrul clinicii stomatologice USMF Nr 2. Pentru fiecare participant au fost înregistrate Indicele de igienă orală Green-Vermilion, Indicele Gingival și Indicele de intensitate a cariei (COA) conform criteriilor standardizate, fiind analizate statistic pentru identificarea corelației dintre cei trei indicatori. Analiza corelațională s-a realizat cu ajutorul coeficientului Pearson.

Rezultate și discuții

Valoarea coeficientului de corelație Pearson obținută între Indicele de igienă orală Green-Vermilion și Indicele Gingival a fost de $r = 0,864$, indicând o corelație puternică pozitivă între acumularea plăcii bacteriene și severitatea inflamației gingivale, iar valoarea coeficientului de corelație Pearson obținută între indicele de intensitate a cariei (COA) și indicele de igienă orală a fost de $r = 0,91$. Rezultatele obținute sunt susținute de o semnificație statistică ridicată ($p < 0,001$).

Studiile științifice analizate la fel sugerează faptul că acumularea biofilmului dentar este puternic asociată cu dezvoltarea cariilor dentare și a inflamației gingivale în rândul copiilor. Obiceiurile de igienă orală adaptate în copilărie continuă prin adolescență și până la vârstă adultă, motiv din care este necesar ca fiecare copil să fie informat și ajutat în a-și forma obiceiuri de igienă orală corecte și adaptate individual.

Concluzii

1) Studiile științifice analizate confirmă că acumularea biofilmului dentar are o importanță majoră atât în apariția cariilor cât și a proceselor inflamatorii ale țesuturilor moi la copii.

2) Formarea biofilmului dentar este un proces complex și dinamic iar cunoașterea acestuia este un factor important care ne ajută să monitorizăm și să stopăm evoluția și acumularea acestuia.

3) Intervenția precoce, prin instruirea corectă în tehnicile de igienă orală și monitorizarea periodică a sănătății gingivale, este esențială pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung.

4) Valoarea coeficientului Pearson obținută între Indicele de igienă orală și Indicele Gingival sugerează faptul că biofilmul dentar joacă un rol determinant în apariție și progresia inflamației gingivale la copii.

5) Corelația pozitivă atât dintre indicele de Igienă orală Green-Vermilion și Indicele Gingival, cât și cel dintre indicele de Intensitate a Cariiei și cel de Igienă Orală indică necesitatea intensificării programelor de profilaxie și educație sanitară în comunități.

¹² Lee, E.; Park, S.; UM, S.; Kim, S.; Lee, J.; Jang, J.; Jeong, H.O.; Shin, J.; Kang, J.; Lee, S.; Jeong, T., Microbiome of saliva and plaque in children according to age and dental caries experience, in: *Diagnostics*, 2021, 11, nr. 8, doi: 10.3390/diagnostics11081324.

TRAUMATISMELE DINȚILOR PERMANENȚI TINERI *Traumatic injuries of young permanent teeth*

CZU: 616.314-001.5

DOI: 10.5281/zenodo.20179208

Nicoleta PRONENCO

<https://orcid.org/0009-0008-5291-3641>

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

E-mail: nicoleta.pronenco@gmail.com

Elena STEPICO

<https://orcid.org/0000-0001-8167-1997>

dr. în științe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

E-mail: elena.stepico@usmf.md

Summary. Traumatic dental injuries (TDIs) of young permanent teeth represent a common emergency in paediatric dentistry and have a considerable impact on oral health, aesthetics and quality of life. Recent epidemiological data indicate that approximately one fifth of adolescents have experienced at least one traumatic injury to permanent teeth, with a global prevalence of TDIs in permanent dentition between 13% and 17%. Uncomplicated and complicated crown fractures are the most frequent lesions in the permanent incisors of children and adolescents, followed by luxations and avulsions, which are associated with a less favourable prognosis. Boys, patients with increased overjet, inadequate lip coverage and those practising contact sports without mouthguards are at higher risk. Young permanent teeth, characterised by open apices, thin dentinal walls and large pulp chambers, react differently to trauma compared to mature teeth, which influences both treatment strategy and long-term outcome. In the last decade, the International Association of Dental Traumatology (IADT) has updated its evidence-based guidelines on the management of fractures, luxations and avulsions of permanent teeth, emphasising the importance of immediate care, minimally invasive vital pulp therapy for complicated crown fractures and structured long-term follow-up. This review synthesises recent evidence from the last 10 years regarding epidemiology, risk factors, classification, management and complications of traumatic injuries in young permanent teeth, with a focus on crown fractures, luxation injuries and avulsions. Furthermore, it highlights contemporary preventive strategies and public health implications aimed at reducing the burden of dental trauma in children and adolescents.¹

Key words: traumatic dental injuries, young permanent teeth, crown fractures, luxation, avulsion

Introducere

Traumatismele dentare reprezintă una dintre cele mai frecvente urgențe în stomatologia pediatrică, fiind considerate în prezent a cincea „boală ca prevalență la nivel mondial, după carie dentară, cefaleea de tensiune, anemia feriprivă și hipoacuzia legată de vârstă. În ultimele decenii, numeroase studii epidemiologice au arătat că aproximativ o treime dintre

¹ Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature, in: *Dent Traumatol.* 2016;32(1):2-9. (2024.sci-hub.box)

copii și preșcolari și aproape o cincime dintre adolescenți și adulți au suferit cel puțin un traumatism dentar de-a lungul vieții, majoritatea afectând incisivii permanenți maxilari.²

În contextul dentiției permanente tinere, traumatismele capătă o importanță deosebită datorită particularităților anatomice și fiziologice ale acestor dinți: apex deschis, pereți radiculari subțiri, cameră pulpară voluminoasă și rădăcină incomplet formată. Aceste caracteristici fac ca dinții permanenți tineri să fie mai vulnerabili la complicații pulpare și radiculare, dar în același timp oferă un potențial mai mare de vindecare, dacă tratamentul este inițiat prompt și corect.³

Dincolo de impactul biologic, traumatismele dinților permanenți tineri au consecințe psihosociale importante: afectarea esteticii, dificultăți de masticatie și vorbire, scăderea stimei de sine, anxietate dentară și absenteism școlar. Costurile directe și indirecte ale tratamentului pot fi considerabile, mai ales în cazul leziunilor severe care necesită multiple intervenții și monitorizare pe termen lung.⁴

Scopul acestui articol-review este de a sintetiza datele recente (ultimii 10 ani) referitoare la epidemiologia, factorii de risc, clasificarea, particularitățile clinice și managementul traumatismelor dinților permanenți tineri, cu accent pe fracturile coronare, luxații și avulsii, precum și de a sublinia implicațiile asupra prognosticului și strategiile moderne de prevenție.

Epidemiologia traumatismelor dinților permanenți tineri

Studiile epidemiologice publicate în ultima decadă raportează o prevalență globală a traumatismelor dentare în dentiția permanentă cuprinsă între 13% și 17,4%, cu variații regionale semnificative. În rândul copiilor și adolescenților, aproximativ 15-20% prezintă cel puțin un traumatism la nivelul dinților permanenți, cele mai afectate fiind incisivii centrali maxilari, urmați de incisivii laterali.⁵ Date recente din Europa și America Latină arată că traumatismele dentare sunt mai frecvente la băieți, cu un raport băieți:fete de aproximativ 1,5:1, situație explicată prin participarea mai intensă la activități sportive și jocuri cu caracter de risc. Meta-analizele efectuate pe populații din regiunea MENA (Orientul Mijlociu și Africa de Nord) confirmă prevalențe similare și asociază frecvent TDIs cu nivelul socio-economic, mediul urban și accesul limitat la măsuri de prevenție.⁶

În ultimii ani, au fost observate și modificări ale tiparelor traumatismelor în contextul pandemiei de COVID-19, cu o scădere a incidenței traumelor asociate activităților sportive organizate și o creștere relativă a traumelor domestice (căderi, accidente în casă).⁷

Factori etiologici și de risc

Etiologia traumatismelor dinților permanenți tineri este multifactorială și implică interacțiunea dintre factori individuali, comportamentali și de mediu. Printre cauzele principale se numără:

² Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature, in: *Dent Traumatol.* 2016;32(1):2-9. (2024.sci-hub.box)

³ Shahmohammadi R, et al. Treatment Outcomes of Permanent Immature Teeth with Complicated Crown Fractures, in: *J Endod.* 2021;47(...): (sciencedirect.com)

⁴ Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature, in: *Dent Traumatol.* 2016;32(1):2-9. (2024.sci-hub.box)

⁵ Dolic O, et al. Traumatic Dental Injuries in Children and Adolescents from a Hospital Emergency Service in Croatia, in: *Medicina (Kaunas).* 2024;60(11):1843. (mdpi.com)

⁶ Hashim R, et al. Traumatic dental injuries in permanent teeth among Arab children: prevalence and associated risk factors-a systematic review and meta-analysis, in: *PeerJ.* 2024; (peerj.com)

⁷ Turska-Szybka A, et al. Crown fractures in the permanent dentition among children and adolescents during the COVID-19 pandemic, in: *Sci Rep.* 2025; (Nature)

- căderile la joacă, în special la vârstele 7-11 ani;
- accidentele sportive (fotbal, baschet, handbal, ciclism, sporturi de contact);
- accidentele rutiere și de bicicletă;
- agresiunile fizice și violența interpersonală;
- accidentele domestice (alunecări, lovirea de obiecte dure).⁸

Factorii de risc individuali bine documentați includ:

- **overjet accentuat** (>3-5 mm), care crește expunerea incisivilor maxilari;
- **acoperirea labială insuficientă** în repaus;
- **ocluzia deschisă anterior** și alte anomalii dento-maxilare;
- comportamentele de risc (sport fără protecție, jocuri violente, consum de alcool la adolescenți).⁹

Pe lângă acestea, nivelul scăzut de educație al părinților, lipsa cunoașterii măsurilor de prim-ajutor în caz de traumatism dentar și accesul limitat la servicii stomatologice de urgență contribuie la întârzierea prezentării și la agravarea prognosticului.

Particularități anatomice și fiziologice ale dinților permanenți tineri

Dinții permanenți tineri, aflați în stadiul de formare radiculară, prezintă caracteristici morfologice distincte:

- apex radicular deschis sau semideschis;
- pereți radiculari subțiri;
- canal radicular larg;
- cameră pulpară voluminoasă cu coarne pulpare prominente;
- dentină relativ imatură, cu structură tubulară diferită față de dentina adultă.¹⁰

Aceste particularități fac ca leziunile coronare să implice frecvent expunerea pulpei, dar, în același timp, conferă un potențial crescut de vindecare pulpară și continuare a dezvoltării radiculare dacă soluțiile terapeutice sunt orientate spre conservarea vitalității. În cazul luxațiilor și avulsiiilor, suprafața radiculară extinsă și structura parodontală imatură influențează severitatea leziunilor ligamentului periodontal și riscul de resorbții sau anchiloză.¹¹

Clasificarea traumatismelor dinților permanenți tineri

Clasificările traumatismelor dentare utilizate în practica clinică și în cercetare se bazează, în general, pe criterii anatomice (structurile implicate) și pe severitatea leziunilor. În dentiția permanentă tânără, cele mai frecvente categorii de traumatisme sunt:

1. Fracturi coronare

- necomplicate (fără expunere pulpară);
- complicate (cu expunere pulpară).

2. Fracturi corono-radiculare

- necomplicate;
- complicate.

3. Fracturi radiculare

- în treimea cervicală, mijlocie sau apicală.

⁸ Dolic O, et al. Traumatic Dental Injuries in Children and Adolescents from a Hospital Emergency Service in Croatia, in: *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(11):1843. (mdpi.com)

⁹ Vieira WA, et al. Epidemiology and severity of traumatic dental injuries in permanent dentition among Brazilian children and adolescents, in: *BMC Oral Health*. 2023;23: (PMC)

¹⁰ Shahmohammadi R, et al. Treatment Outcomes of Permanent Immature Teeth with Complicated Crown Fractures, in: *J Endod*. 2021;47(...): (sciencedirect.com)

¹¹ Petti S, Glendor U, Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis, in: *Dent Traumatol*. 2018;34(2):71-86. (Wiley Online Library)

4. Leziuni ale țesuturilor de susținere (luxații)

- contuzie (concussion);
- subluxație;
- luxație extruzivă;
- luxație laterală;
- luxație intruzivă.

5. Avulsia dentară (expulzia completă a dintelui din alveolă).

În rândul adolescenților, studiile recente confirmă că **fracturile coronare necomplicate** sunt cea mai frecventă formă de traumatism la nivelul dinților permanenți, urmate de luxații și avulsii, în timp ce fracturile radiculare sunt mai rare, dar cu prognostic rezervat.¹²

Managementul traumatismelor coronare la dinții permanenți tineri

Fracturi coronare necomplicate

Fracturile coronare necomplicate, limitate la smalț și dentină fără expunere pulpară, pot fi tratate prin:

- reatașarea fragmentului coronar, dacă este disponibil și conservabil;
- restaurări adezive cu compozit direct;
- utilizarea materialelor cu eliberare de fluor în cazurile cu risc carios crescut.

Abordarea modernă pune accent pe **conservarea maximă a țesutului dentar**, utilizarea tehnicilor minim invazive și restaurări estetice integrate în zâmbetul adolescentului. Succesul pe termen lung depinde de etanșeitatea marginii restaurării, controlul ocluziei și de monitorizarea vitalității pulpare.¹³

Fracturi coronare complicate

În cazul fracturilor coronare cu expunere pulpară, obiectivul principal la dinții permanenți tineri este **menținerea vitalității pulpei** pentru a permite continuarea formării radiculare (apexogeneza). IADT și review-urile recente recomandă ca tratamente de primă intenție:

- **pulpotomia parțială (Cvek)** - îndepărtarea a 1-2 mm de țesut pulpar superficial, urmată de aplicarea unui material bioactiv (hidroxid de calciu, MTA, biodentină) și restaurare etanșă;
- **pulpotomia cervicală** - îndepărtarea completă a țesutului pulpar coronar, păstrând pulpa radiculară viabilă.

Un sistematic review recent a raportat rate de succes clinico-radiologic de peste 90% pentru pulpotomiile parțiale și cervicale în dinții permanenți cu fracturi coronare complicate, cu urmărirea de cel puțin 12 luni, confirmând eficiența acestor tehnici față de pulpectomie sau tratamente mai invazive.¹⁴

Factorii asociați cu prognostic mai puțin favorabil includ: timpul îndelungat dintre traumă și tratament, dimensiunea mare a expunerii pulpare, vârsta mai înaintată (peste 16-18 ani) și prezența infecției pulpare.

Managementul luxațiilor la dinții permanenți tineri

Luxațiile dentare implică aparatul de susținere și pot determina mobilitate, deplasare și durere, cu risc crescut de necroză pulpară și resorbții radiculare. Conform ghidurilor IADT

¹² Dolic O, et al. Traumatic Dental Injuries in Children and Adolescents from a Hospital Emergency Service in Croatia, in: *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(11):1843. (mdpi.com)

¹³ Bourguignon C, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 1. Fractures and luxations of permanent teeth, in: *Dent Traumatol*. 2020;36(4):314-330. (Wiley Online Library)

¹⁴ Donnelly A, et al. Pulpotomy for treatment of complicated crown fractures in permanent teeth: a systematic review, in: *Int Endod J*. 2022;55(...): (discovery.ucl.ac.uk)

2020, principiile generale de tratament la dinții permanenți tineri includ: **repunerea rapidă** în poziție anatomică, atunci când este cazul (extruzie, luxație laterală, intruzie);

- **ferulaj flexibil** (2-4 săptămâni, în funcție de tipul leziunii), pentru a permite vindecarea ligamentului periodontal;

- evaluarea periodică a vitalității pulpare și a semnelor de resorbție.

În dinții cu apex deschis, strategia este orientată spre **păstrarea vitalității pulpare**, cu monitorizare atentă. În caz de necroză pulpară, tratamentul endodontic trebuie instituit precoce, folosind irigație blândă și materiale bioceramice pentru apexificare sau, când este posibil, revascularizare pulpară.¹⁵

Studiile recente confirmă faptul că luxațiile intruzive și laterale la dinții permanenți tineri sunt asociate cu cel mai mare risc de resorbție inflamatorie și anchiloză, în timp ce contuziile și subluxațiile au, în general, un prognostic mai bun.¹⁶

Avulsia dinților permanenți tineri

Avulsia reprezintă una dintre cele mai severe forme de traumatism, cu expulzia completă a dintelui din alveolă. La dinții permanenți tineri, obiectivul principal este **replanta-rea cât mai rapidă** și menținerea viabilității celulelor ligamentului periodontal.

Ghidurile IADT 2020 recomandă:

- replantarea imediată la locul accidentului, atunci când este posibil;
- păstrarea temporară a dintelui într-un mediu favorabil (lapte, soluție salină, soluții speciale) dacă replantarea imediată nu este fezabilă;
- ferulaj flexibil pentru 2 săptămâni după replantare;
- administrarea profilactică de antibiotice și evaluarea statusului vaccinării antitetanice.

În cazul dinților permanenți tineri cu apex deschis replantați în primele 60 de minute, există șanse reale de revascularizare pulpară și vindecare a ligamentului periodontal, în timp ce timpul extraalveolar prelungit și condițiile necorespunzătoare de stocare cresc semnificativ riscul de resorbție de substituție și pierdere a dintelui.¹⁷

Complicații și prognostic

Complicațiile tardive ale traumatismelor dinților permanenți tineri pot apărea la luni sau ani după traumatism și includ:

- necroză pulpară și parodontită apicală;
- obliterare calcifică a canalului radicular;
- resorbție radiculară inflamatorie;
- resorbție de substituție (anchiloză);
- defecte de dezvoltare radiculară;
- discromii coronare și probleme estetice;
- defecte ale crestei alveolare după pierderea dintelui.

În cazul fracturilor coronare, studiile recente arată un prognostic în general favorabil pentru dinții permanenți tineri, în special atunci când se aplică precoce tratamente de tip pulpotomie și restaurări etanșe, cu rate ridicate de menținere a vitalității pulpare pe termen

¹⁵ Güngör HC. Management of crown-related fractures in children: an update, in: *Dent Traumatol.* 2014;30(2):88-99. (Wiley Online Library)

¹⁶ Islam A, et al. Trends in accident-related traumatic dental injuries among children, in: *Clin Oral Investig.* 2025; (link.springer.com)

¹⁷ Fouad AF, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth, in: *Dent Traumatol.* 2020;36(4):331-342. (PubMed)

mediu și lung.¹⁸ Analizele prognostice pe loturi de sute de cazuri confirmă că dinții cu fracturi coronare și apex deschis au un risc mai mic de necroză comparativ cu dinții maturi, dar necesită un program strict de controale clinice și radiologice, în special în primele 2-3 ani după traumatism.

Luxațiile severe și avulsiile rămân asociate cu cel mai rezervat prognostic, în special atunci când replantarea este întârziată sau când există infecție persistentă. În aceste situații, planificarea pe termen lung trebuie să ia în considerare opțiuni precum înlocuirea protetică, menținerea spațiului sau soluții ortodontico-chirurgicale, mai ales la pacienții foarte tineri.¹⁹

Prevenție, educație și politici de sănătate orală

Reducerea poverii traumatiselor dinților permanenți tineri nu se poate realiza exclusiv prin tratament individual, ci necesită strategii de prevenție la nivel de populație. Direcțiile principale includ:

- **promovarea utilizării gutierelor de protecție** în sporturile de contact la copii și adolescenți;
- **screening ortodontic precoce** pentru corectarea overjet-ului crescut și a altor anomalii de ocluzie asociate cu risc de traumă;
- **programe educaționale** pentru părinți, profesori și antrenori, axate pe măsuri de prim-ajutor în caz de traumatism dentar (păstrarea dintelui avulsionat în medii adecvate, prezentare rapidă la medic);
- **integrarea traumatologiei dentare** în programele de sănătate orală școlară;
- elaborarea de **ghiduri naționale** armonizate cu recomandările IADT și facilitarea accesului la resurse precum Dental Trauma Guide.²⁰

La nivel de politici de sănătate publică, este necesară consolidarea serviciilor de urgență stomatologică pentru copii, formarea continuă a medicilor și includerea tratamentului traumatiselor dentare în pachetele de servicii acoperite de asigurările de sănătate, pentru a reduce inegalitățile în accesul la îngrijiri.

Concluzii

Traumatismele dinților permanenți tineri constituie o problemă majoră de sănătate orală la copii și adolescenți, cu impact semnificativ asupra funcției, esteticii și calității vieții. Fracturile coronare, luxațiile și avulsiile sunt leziunile cele mai frecvente și, în același timp, cele cu cele mai importante implicații asupra prognosticului pe termen lung.

În ultimii 10 ani, cercetarea a evidențiat clar:

- prevalențe ridicate ale traumatiselor dentare la nivel global, cu variații regionale și diferențe de gen;
- rolul determinant al factorilor de risc precum overjet-ul crescut, acoperirea labială insuficientă și comportamentele de risc;
- beneficiile abordărilor minim invazive orientate spre menținerea vitalității pulpare la dinții permanenți tineri cu fracturi coronare complicate;
- importanța ghidurilor IADT 2020 în standardizarea tratamentului fracturilor, luxațiilor și avulsiilor.

¹⁸ Shahmohammadi R, et al. Treatment Outcomes of Permanent Immature Teeth with Complicated Crown Fractures, in: *J Endod.* 2021;47(...): (sciencedirect.com)

¹⁹ Fouad AF, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth, in: *Dent Traumatol.* 2020;36(4):331-342. (PubMed)

²⁰ Dental Trauma Guide. Permanent Teeth - online resource. Available from: dentaltraumaguide.org. Accessed 2025. (dentaltraumaguide.org)

Integrarea acestor cunoștințe în practica clinică de zi cu zi, împreună cu dezvoltarea de programe eficiente de prevenție și educație la nivelul copiilor, părinților și cadrelor didactice, este esențială pentru a reduce incidența, severitatea și consecințele pe termen lung ale traumatismelor dinților permanenți tineri. Sunt necesare eforturi suplimentare pentru a face îngrijirea traumatismelor dentare promptă, accesibilă și sustenabilă pentru toți copiii și adolescenții, indiferent de contextul socio-economic.²¹

²¹ Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature, in: *Dent Traumatol.* 2016;32(1):2-9. (2024.sci-hub.box)

DIABETUL ZAHARAT, AFECTAREA ȚESUTURILOR ORALE ȘI RELAȚIA BIDIRECȚIONALĂ CU PARODONTITĂ: SINTEZA NARATIVĂ

*Diabetes, oral tissue damage, and the bidirectional relationship with periodontitis:
narrative synthesis*

CZU: 616.379-008.64:616.314.17-008.1

DOI: 10.5281/zenodo.20179216

Cristian Adrian BALMUȘ

<https://orcid.org/0009-0001-8206-1370>

USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: cristi.balmus13@gmail.com

Elena STEPSCO

<https://orcid.org/0000-0001-8167-1997>

dr. în științe medicale, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: elena.stepco@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

dr. în științe medicale, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Summary. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycaemia, insulin deficiency or insulin resistance, oxidative stress, immune dysregulation and endothelial dysfunction. These interconnected pathways explain why diabetes affects oral tissues far beyond classical microvascular complications. At periodontal level, chronic hyperglycaemia enhances advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGE (RAGE) signalling, NF- κ B activation, pro-inflammatory cytokine release, collagen remodelling defects, alveolar bone resorption and delayed healing. Salivary changes, dysbiosis, mucosal fragility and increased susceptibility to infections further aggravate the oral burden. The relationship is bidirectional: periodontitis acts as a chronic inflammatory focus capable of increasing systemic levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and C-reactive protein, thereby worsening insulin resistance and glycaemic control. This narrative synthesis reviewed key consensus reports, systematic reviews and mechanistic studies published mainly between 2010 and 2025. The evidence supports the concept that periodontal therapy is safe in people with diabetes and is associated with modest short-term reductions in HbA1c, while long-term benefit depends on supportive periodontal care and metabolic stability. Oral health should therefore be integrated into routine diabetes care, with bidirectional screening and closer medical-dental collaboration.

Key words: diabetes mellitus, periodontitis, oral tissues, AGE-RAGE, inflammation, oxidative stress

Introducere

Diabetul zaharat reprezintă una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică ale prezentului. Analiza globală realizată de NCD Risk Factor Collaboration a estimat că, în anul 2022, 828 de milioane de adulți trăiau cu diabet, cu o creștere dramatică față de 1990¹. În această dinamică epidemiologică, impactul bolii asupra sănătății orale nu

¹ NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC), Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies

mai poate fi privit ca un aspect secundar, deoarece cavitatea orală reflectă fidel dezechilibrele inflamatorii, vasculare și metabolice sistemice. Parodontita este complicația orală cel mai riguros documentată la pacientul cu diabet și este frecvent descrisă drept „a șasea complicație” a bolii². Totuși, relația dintre cele două entități depășește schema clasică a unei complicații locale determinate de hiperglicemie³. În prezent, datele epidemiologice, biologice și intervenționale susțin existența unei relații bidirecționale⁴, în care diabetul favorizează inflamația și distrucția parodontală, iar infecția parodontală cronică amplifică rezistența la insulină și îngreunează controlul glicemic⁵. Scopul lucrării de față este de a realiza o sinteză narativă a fundamentelor fiziopatologice ale diabetului zaharat și a mecanismelor biologice implicate în afectarea țesuturilor orale, cu accent pe modul în care aceste mecanisme susțin relația bidirecțională diabet-parodontită și pe consecințele lor pentru practica stomatologică integrată.

Material și metode.

A fost realizată o sinteză narativă a literaturii de specialitate, prin consultarea bazelor de date PubMed și Scopus, precum și a consensurilor și ghidurilor elaborate de organizații profesionale relevante pentru domeniul parodontologiei și diabetologiei. Au fost prioritizate lucrările publicate în intervalul 2010–2025, incluzând consensuri internaționale, revizuiți sistematice, meta-analize, studii clinice și articole mecanistice cu relevanță directă pentru relația diabet-parodontită.

Rezultate și discuții

Fundamente fiziopatologice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat este un grup heterogen de tulburări metabolice, având ca element comun hiperglicemia persistentă. În diabetul zaharat de tip 1 predomină distrucția autoimună a celulelor β pancreatice, în timp ce în diabetul zaharat de tip 2 domină rezistența la insulină, la care se adaugă, progresiv, disfuncția secretorie β -celulară. Indiferent de mecanismul inițial, persistența hiperglicemiei generează un mediu proinflamator și prooxidativ care afectează profund homeostazia tisulară.

La nivel molecular, excesul de glucoză activează mai multe căi biologice convergente: glicarea neenzimatică a proteinelor și formarea produșilor finali de glicare avansată (AGE), activarea căii polioliilor, stimularea protein-kinazei C, suprasolicitarea căii hexozaminice și creșterea producției mitocondriale de specii reactive de oxigen⁶. Dintre aceste axe, sistemul AGE-RAGE are o importanță centrală, deoarece amplifică semnalizarea NF- κ B, expresia IL-1 β , IL-6 și TNF- α , stresul oxidativ și disfuncția endotelială. Rezultatul este apariția unei

with 141 million participants, in: *Lancet*, 2024, 404(10467), pp. 2077–2093.

² Taylor, G.W., Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases, in: *Annals of Periodontology*, 2001, 6(1), pp. 99–112.

³ Lalla, E.; Papapanou, P.N., Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases, in: *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, 7(12), pp. 738–748.

⁴ Taylor, J.J.; Preshaw, P. M.; Lalla, E., A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes, in: *Journal of Clinical Periodontology*, 2013, 40(Suppl. 14), pp. S113–S134.

⁵ Sanz, M.; Ceriello, A.; Buysschaert, M. et al., Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology, in: *Journal of Clinical Periodontology*, 2018, 45(2), pp. 138–149.

⁶ Genco, R.J.; Borgnakke, W.S., Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies, in: *Periodontology 2000*, 2020, 83(1), pp. 40–45.

inflamații cronice de grad redus, însă biologic persistente, care creează un teren favorabil lezării țesuturilor periferice⁷.

În ultimii ani a fost propus și conceptul de „trained immunity” ca verigă integratoare între boala metabolică și inflamația cronică parodontală. Hiperglicemia și mediul inflamator pot reprograma epigenetic celulele imunității înăscute, crescând reactivitatea acestora la stimuli ulteriori și favorizând un răspuns inflamator disproporționat în parodontiu. Această perspectivă explică de ce severitatea afectării parodontale nu depinde doar de încărcătura bacteriană, ci și de calitatea răspunsului gazdei.

Mecanisme biologice implicate în afectarea țesuturilor orale

Țesuturile orale sunt deosebit de vulnerabile la efectele hiperglicemiei cronice, deoarece structurile conjunctive, microvasculatura, saliva și biofilmul oral răspund rapid la schimbările metabolice sistemice. Periodonțiul reprezintă „ținta” cea mai evidentă, dar modificările nu se limitează la gingie și osul alveolar. Mucosa orală, glandele salivare și procesele de vindecare postoperatorie sunt, de asemenea, influențate de diabet⁸.

La nivel parodontal, acumularea AGE produce rigidizarea collagenului și reduce turnover-ul normal al matricei extracelulare. Collagenul glicat devine mai puțin solubil, mai rezistent la degradarea fiziologică și, în același timp, mai predispus la organizare defectuoasă, ceea ce afectează integritatea ligamentului parodontal și capacitatea de reparare după agresiunea inflamatorie⁹.

În paralel, activarea receptorului RAGE de pe celulele endoteliale, monocite/macrofage și fibroblaste menține un flux crescut de mediatori proinflamatori și metaloproteinaze, accelerând pierderea atașamentului și distrucția osoasă alveolară¹⁰.

Modificările imune contribuie decisiv la afectarea orală. La pacientul cu diabet au fost descrise alterări ale chemotaxiei, aderenței și fagocitozei neutrofililor, concomitent cu hiperreactivitatea monocitelor/macrofagelor și producție crescută de citokine proinflamatorii¹¹. În practică, aceasta înseamnă un clearance bacterian mai puțin eficient, dar o inflamație tisulară mai intensă. Se adaugă un dezechilibru al axei RANKL/OPG, cu stimularea osteoclastogenezei și a resorbției osoase, precum și o afectare a funcției osteoblastelor și fibroblastelor, care limitează regenerarea parodontală¹².

Microangiopatia diabetică este o altă verigă relevantă. Îngroșarea membranei bazale, reducerea perfuziei tisulare și disfuncția endotelială scad aportul local de oxigen și nutrienți, ceea ce întârzie rezoluția inflamației și repararea tisulară¹³. În contextul stresului oxida-

⁷ Barutta, F.; Bellini, S.; Durazzo, M.; Gruden, G., Novel insight into the mechanisms of the bidirectional relationship between diabetes and periodontitis, in: *Biomedicines*, 2022, 10(1), art. 178.

⁸ Shinjo, T.; Nishimura, F., The bidirectional association between diabetes and periodontitis, from basic to clinical, in: *Japanese Dental Science Review*, 2024, 60, pp. 15–21.

⁹ Alqadi, S. F., Diabetes mellitus and its influence on oral health: review, in: *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 2024, 17, pp. 107–120.

¹⁰ Mauri-Obradors, E.; Estrugo-Devesa, A.; Jané-Salas, E.; Viñas, M.; López-López, J., Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review, in: *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2017, 22(5), p. e586–e594.

¹¹ Qin, H.; Li, G.; Xu, X. et al., The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus, in: *Journal of Oral Microbiology*, 2022, 14(1), art. 2078031.

¹² Abiko, Y.; Selimovic, D., The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes. Review, in: *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2010, 10(3), pp. 186–191.

¹³ Baeza, M.; Morales, A.; Cisterna, C. et al., Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis, in: *Journal of Applied Oral Science*,

tiv persistent, aceste modificări se traduc clinic prin sângerare gingivală recurentă, punji parodontale mai profunde, vindecare lentă după tratament și predispoziție la complicații postoperatorii.

Diabetul influențează și compartimentul salivar și microbiologic. Modificările fluxului salivar, creșterea concentrației de glucoză în salivă și lichidul gingival, precum și disbioza biofilmului oral favorizează dezvoltarea unui ecosistem mai inflamogen și mai proteolitic¹⁴. Clinic, acestea se asociază cu xerostomie, halitoză, risc mai mare de candidoză și toleranță tisulară scăzută la agresiunile mecanice și infecțioase. De asemenea, întârzierea vindecării mucoasei orale a fost corelată cu reducerea migrării keratinocitelor și fibroblastelor, alterarea angiogenezei și persistența semnalizării inflamatorii¹⁵.

Principalele verigi patogenice care explică afectarea orală la pacientul cu diabet sunt sintetizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Principalele axe biologice implicate în afectarea orală la pacientul cu diabet zaharat

Axa patogenică	Procese dominante	Efecte tisulare orale	Expresie clinică
Hiperglicemie cronică și AGE-RAGE	glicare neenzimatică, NF-κB, IL-1β, IL-6, TNF-α, ROS	colagen modificat, fibroblaste hipofuncționale, inflamație persistentă	pierdere de atașament, progresie accelerată a parodontitei
Disfuncție imună	neutrofile cu chemotaxie/fagocitoză alterată; monocite/macrofage hiperreactive	clearance bacterian ineficient, hiperinflamație locală	susceptibilitate crescută la infecții și abcese
Microangiopatie și disfuncție endotelială	îngroșarea membranei bazale, hipoperfuzie, stres oxidativ	hipoxie tisulară și reparare întârziată	vindecare lentă, complicații postoperatorii
Dezechilibru al remodelării osoase	raport RANKL/OPG crescut, osteoclastogeneză, inhibarea osteoblastelor	resorbție osoasă alveolară accentuată	mobilitate dentară și pierdere dentară
Modificări salivare și disbioză	flux salivar redus, glucoză crescută în salivă, biofilm mai proteolitic	xerostomie, scăderea efectului tampon, inflamare mucoasă	halitoză, carii radiculare, candidoză
Întârzierea vindecării mucoasei	migrare redusă a keratinocitelor și fibroblastelor, angieneză deficitară	reepitelizare lentă și persistența inflamației	vindecare dificilă după extracții și chirurgie

2020, 28, art. e20190248.

¹⁴ D'aiuto, F.; Gkraniyas, N.; Bhowruth, D. et al., Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes, in: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 103(9), pp. 3271–3280.

¹⁵ Engbretson, S. P.; Hyman, L. G.; Michalowicz, B. S. et al., The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial, in: *JAMA*, 2013, 310(23), pp. 2523–2532.

Din punct de vedere clinic, asocierea acestor mecanisme explică de ce pacienții cu diabet, mai ales cei cu control glicemic precar, prezintă frecvent parodontită mai severă, pierdere dentară accelerată, vindecare postextractională mai lentă, disconfort oral persistent și susceptibilitate crescută la infecții oportuniste¹⁶. Așadar, afectarea orală din diabet nu este un fenomen izolat, ci expresia locală a unei disfuncții sistemice complexe.

Relația bidirecțională diabet-parodontită

Direcția diabet → parodontită este astăzi bine susținută. Datele observaționale arată că pacienții cu diabet, în special cei cu HbA1c crescută și durată mare a bolii, au o prevalență și o severitate mai mare a parodontitei decât persoanele fără diabet. Această asociere este mai robust documentată în diabetul zaharat de tip 2, deși relații similare au fost descrise și pentru diabetul de tip 1. Hiperglicemia nu creează doar un teren tisular vulnerabil, ci modulează și calitatea răspunsului gazdei față de biofilmul subgingival, ceea ce explică progresia mai rapidă a leziunilor parodontale.

Direcția inversă, parodontită → diabet, este la fel de relevantă biologic. Parodontita reprezintă o sursă cronică de inflamație și de încărcătură bacteriană sistemică; bacteriile parodontopatogene și produșii lor pot pătrunde tranzitoriu în circulație, iar citokinele derivate din focarul periodontal cresc inflamația sistemică, rezistența la insulină și disfuncția metabolică hepatică și adipocitară. Astfel, parodontita poate contribui atât la agravarea controlului glicemic la pacientul deja diagnosticat, cât și la creșterea riscului de disglucemie la persoanele susceptibile.

Un punct de interes actual îl constituie interacțiunea dintre disbioza orală și metabolismul gazdei. Datele recente sugerează că diabetul modifică profilul funcțional al microbiotei orale, iar această disbioză poate întreține inflamația parodontală și semnalizarea metabolică patologică. Deși relația microbiom-gază rămâne un domeniu în curs de clarificare, ea întărește ideea că bidirecționalitatea diabet-parodontită nu este doar epidemiologică, ci biologic plauzibilă la nivel celular și molecular.

Dovezile intervenționale au crescut relevanța clinică a acestei relații. Consensul EFP/IDF și meta-analizele recente arată că terapia parodontală este sigură la pacienții cu diabet și se asociază, pe termen scurt, cu reduceri modeste, dar clinice utile, ale HbA1c, de ordinul a aproximativ 0,27-0,48% la 3 luni. În plus, unele studii au demonstrat reducerea markerilor inflamatori sistemici după tratamentul parodontal, susținând mecanismul biologic al beneficiului metabolic.

Totuși, interpretarea datelor trebuie făcută nuanțat. Studiul multicentric randomizat publicat în JAMA a confirmat ameliorarea parametrilor parodontali după tratament nechirurgical, însă efectul asupra HbA1c a fost mai puțin evident decât cel sugerat de meta-analize¹⁷. Această aparentă contradicție nu infirmă relația bidirecțională, ci reflectă heterogenitatea loturilor, a statusului metabolic inițial, a tratamentelor antidiabetice concomitente și a duratei urmăririi. Beneficiul metabolic pare mai probabil atunci când inflamația parodontală este severă la bază și când rezultatele tratamentului sunt menținute prin terapie de suport.

¹⁶ Sanz, M.; Herrera, D.; Kebschull, M. et al., Treatment of stage I–III periodontitis: the EFP S3 level clinical practice guideline, in: *Journal of Clinical Periodontology*, 2020, 47(Suppl. 22), pp. S4–S60.

¹⁷ Herman, W. H.; Taylor, G. W.; Jacobson, J. J.; Burke, R.; Brown, M. B., Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices, in: *Journal of Public Health Dentistry*, 2015, 75(3), pp. 175–182.

Implicații pentru practica stomatologică

În practica stomatologică, pacientul cu diabet trebuie evaluat din perspectivă medicală și parodontală simultan. Anamneza trebuie să includă tipul diabetului, durata bolii, ultima valoare a HbA1c, tratamentul curent, antecedentele de hipoglicemie, comorbiditățile și eventualele complicații micro- și macrovasculare. Din punct de vedere oral, evaluarea statusului gingival și parodontal nu ar trebui să fie opțională, ci integrată în examinarea de rutină.

Planul terapeutic trebuie adaptat în funcție de controlul metabolic și de riscul inflamator local. În cazul pacienților cu diabet slab controlat, cu parodontită avansată sau cu vindecare întârziată după intervenții anterioare, sunt justificate ședințe mai scurte, control riguros al infecției, menținere parodontală mai frecventă și comunicare directă cu medicul curant. Abordarea etapizată și orientată pe controlul biofilmului, instrumentarea subgingivală și terapia de suport rămâne în acord cu ghidul EFP pentru tratamentul parodontitei stadiile I-III.

Cabinetul stomatologic poate contribui și la screeningul bidirecțional. Persoanele cu parodontită severă, cu pierdere dentară accelerată, abcese parodontale recurente sau vindecare neobișnuit de lentă pot reprezenta o populație utilă pentru identificarea riscului de disglucemie. Studii efectuate în mediul stomatologic au arătat că un screening oportun, bazat pe chestionare de risc și/sau teste point-of-care, poate identifica pacienți cu risc crescut care necesită evaluare medicală¹⁸. În sens invers, pacienții cunoscuți cu diabet ar trebui direcționați sistematic către supraveghere parodontală regulată.

În esență, integrarea sănătății orale în managementul diabetului nu înseamnă doar tratarea unei complicații, ci intervenția asupra unui focar inflamator cronic cu relevanță sistemică. Din această perspectivă, colaborarea interdisciplinară dintre medicul dentist, diabetolog și medicul de familie devine o condiție a îngrijirii moderne, nu doar o recomandare teoretică.

Tabelul 2. Repere practice pentru managementul stomatologic al pacientului cu diabet zaharat

Etapă	Recomandare practică
Anamneză inițială	tipul diabetului, tratamentul, HbA1c recentă, episoade de hipoglicemie, complicații asociate
Screening parodontal	evaluarea sistematică a sângerării gingivale, pungilor parodontale, mobilității și pierderii atașamentului
Planificarea tratamentului	controlul infecției, ședințe adaptate, atenție la vindecarea postoperatorie și la riscul de dezechilibru metabolic
Terapie de suport	reevaluări și menținere parodontală periodică pentru conservarea beneficiilor locale și metabolice
Colaborare interdisciplinară	trimitere către medicul curant pentru disglucemie suspectată și feedback medical la pacienții cu control precar

Perspectivă actuale și limite ale dovezilor

Deși relația bidirecțională diabet-parodontită este susținută de consensuri solide, literatura rămâne heterogenă în privința magnitudinii efectului metabolic obținut după terapia parodontală. Rezultatele diferă în funcție de severitatea inițială a parodontitei, nivelul HbA1c la momentul de bază, tipul terapiei antidiabetice, aderența la terapia de suport și intervalul

¹⁸ Yonel, Z.; Cerullo, E.; Kröger, A.T.; Gray, L.J., Use of dental practices for the identification of adults with undiagnosed type 2 diabetes mellitus or non-diabetic hyperglycaemia: a systematic review, in: *Diabetic Medicine*, 2020, 37(9), pp. 1443–1453.

de urmărire. Prin urmare, tratamentul parodontal nu trebuie prezentat ca o alternativă la controlul diabetologic, ci ca o componentă adjuvantă a managementului integrat, cu efecte locale certe și cu un potențial beneficiu sistemic care trebuie consolidat prin menținere pe termen lung.

O altă direcție actuală privește biomarkerii și fenotiparea biologică a pacienților. Markerii inflamatori sistemici, produșii de glicare avansată, semnalele oxidative și modificările microbiomului oral pot contribui, în viitor, la o stratificare mai fină a riscului și la personalizarea conduitei terapeutice. Totuși, aceste instrumente au, deocamdată, utilitate predominant de cercetare. În practica curentă, indicatorii cu cea mai mare valoare clinică rămân controlul glicemic, statusul parodontal documentat riguros și monitorizarea răspunsului la terapia de suport. Dezvoltarea unei abordări de precizie în acest domeniu necesită validarea unor markeri reproductibili și integrarea lor în protocoale clinice fezabile.

Trebuie subliniat și faptul că nu toate manifestările orale la pacientul cu diabet au aceeași forță probatorie în raport cu controlul metabolic. Asocierea cu parodontita este cea mai bine documentată, în timp ce relațiile cu xerostomia, candidoza, patologia periapicală, boala periimplantară sau întârzierea vindecării sunt biologic plauzibile și frecvent descrise, dar mai variabil cuantificate în studii. Această diferență nu diminuează relevanța clinică a manifestărilor respective; ea impune însă prudență atunci când sunt formulate inferențe cauzale și arată necesitatea unor cercetări prospective, standardizate, care să includă și populații cu diabet zaharat de tip 1, insuficient reprezentate în multe serii clinice.

Din perspectivă organizațională, mesajul major este că serviciul stomatologic nu trebuie plasat la periferia îngrijirii diabetului. Evaluarea parodontală periodică, educația pentru sănătate orală, identificarea riscului de disglucemie și comunicarea bidirecțională cu medicina primară sau diabetologia pot transforma cabinetul stomatologic într-un punct real de prevenție și intervenție precoce. În acest cadru, beneficiul nu constă doar în reducerea pierderii dentare, ci și în limitarea poverii inflamatorii sistemice și în creșterea calității vieții pacientului cu diabet.

În consecință, modelul de îngrijire recomandat este unul continuu, nu episodic. Pacientul cu diabet are nevoie de profilaxie profesională periodică, reevaluare parodontală structurată și mesaje educaționale repetate privind igiena orală, controlul factorilor de risc și prezentarea precoce la medic în cazul sângerării gingivale sau al mobilității dentare. Menținerea rezultatelor obținute după terapia inițială rămâne esențială, deoarece beneficiul biologic al reducerii inflamației parodontale poate fi pierdut în absența unei terapii de suport consecutive și a unei colaborări reale între stomatologie și diabetologie.

Concluzii. Diabetul zaharat induce un profil patogenic caracterizat prin hiperglicemie persistentă, activare AGE-RAGE, stres oxidativ, disfuncție imună și microangiopatie, iar aceste mecanisme explică afectarea complexă a țesuturilor orale. Periodonțiul este compartimentul oral cel mai sensibil la dezechilibrele metabolice, însă modificările se extind și asupra mucoasei orale, glandelor salivare, microbiotei și proceselor de vindecare tisulară. Relația dintre diabet și parodontită este bidirecțională: diabetul agravează inflamația și distrucția parodontală, iar parodontita întreține inflamația sistemică și poate contribui la deteriorarea controlului glicemic. Din punct de vedere clinic, argumentele disponibile susțin includerea evaluării parodontale, a educației pentru sănătate orală și a screeningului bidirecțional în managementul integrat al pacientului cu diabet.

EPILEPSIA ȘI STIGMATIZAREA SOCIALĂ – EFECTE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII: SINTEZĂ NARATIVĂ

Epilepsy and Social Stigma – Effects on Quality of life: Narrative Synthesis

CZU: 616.853+316.647.8

DOI: 10.5281/zenodo.20179230

Gabriela LIȘINSCHI-BARANOV

<https://orcid.org/0000-0002-3860-5940>

asist. univ., Catedra de urgențe medicale „Gheorghe Ciobanu”,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: gabriela.lisinschi@usmf.md

Academician Stanislav GROPPA

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

dr. hab. în științe medicale, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: stanislav.groppa@usmf.md

Vitalie OJOVAN

<https://orcid.org/0000-0003-3510-0477>

dr. hab. în filosofie, prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: vitalie.ojovan@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

dr. în științe medicale, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Summary. Epilepsy remains one of the most stigmatized neurological disorders, with consequences that extend far beyond seizure control to quality of life, social participation, education, employment, and treatment adherence. This paper presents a narrative synthesis of observational studies from Eastern Europe that compared perceived stigma among adults with epilepsy with declared attitudes in the general population and, where available, in medical students as a proxy for future health professionals. The review was based on structured searches of PubMed, Scopus, Europe PMC and relevant regional publications from 2000 to 2025. The available evidence from Croatia, Bosnia and Herzegovina, Serbia and Bulgaria shows a recurrent discrepancy between relatively favorable declared public attitudes and the high burden of perceived stigma reported by patients. Perceived stigma is amplified by seizure burden, refractory disease, depression, anxiety, functional limitations and poor disease control, while direct contact with a person living with epilepsy is consistently associated with more favorable public attitudes. The synthesis supports multilevel interventions that combine public education, contact-based anti-stigma strategies, mental health screening, first-aid training, and clinician engagement. For the Republic of Moldova, the current evidence base remains limited and mainly indirect, which underlines the need for primary observational studies adapted to the regional sociocultural context.

Key words: epilepsy, stigma, discrimination, adults, general population, Eastern Europe, narrative synthesis.

Introducere. Epilepsia este una dintre cele mai frecvente boli neurologice cronice și continuă să fie însoțită de un nivel înalt de stigmatizare, deși înțelegerea fiziopatologiei

sale, precizia clasificărilor sindromice și eficiența tratamentului antiseizură au progresat substanțial în ultimele decenii. La nivel global, boala afectează aproximativ 50 de milioane de persoane, iar până la 70% dintre acestea ar putea deveni fără crize prin diagnostic și tratament adecvate; cu toate acestea, consecințele sociale și simbolice ale diagnosticului rămân adesea mai greu de depășit decât manifestările clinice propriu-zise¹. În literatura de specialitate, stigma asociată epilepsiei este definită ca un construct multidimensional care include stigma percepută, stigma trăită și stigma internalizată. Din perspectivă sociologică și clinică, aceasta reprezintă rezultatul interacțiunii dintre vizibilitatea crizelor, teama socială de impredictibilitate, cunoștințele insuficiente despre boală, stereotipurile istorice și limitările funcționale generate de controlul incomplet al crizelor². Efectele stimei se reflectă în diminuarea stimei de sine, evitarea dezvăluirii diagnosticului, dificultăți de integrare educațională și profesională, reducerea oportunităților relaționale și scăderea aderenței la tratament³. Europa de Est oferă un cadru relevant pentru evaluarea stigmatizării deoarece combină particularități culturale, niveluri variabile de alfabetizare în sănătate și transformări sociale accelerate după anii 1990. În această regiune, studiile observaționale au urmărit atât atitudinile populației generale față de epilepsie, cât și experiența directă a pacienților adulți. O lectură comparativă a acestor surse este utilă pentru că atitudinile declarate în sondaje nu coincid întotdeauna cu stigmatul perceput de persoanele care trăiesc efectiv cu boala. Tocmai acest decalaj constituie una dintre principalele chei interpretative ale fenomenului⁴. În Republica Moldova, datele publicate privind stigmatizarea în epilepsie sunt încă limitate, iar informațiile provin mai ales din sinteze narative și contextualizări regionale. O analiză locală recentă a subliniat relația dintre stigma socială, calitatea vieții, aderența terapeutică și prezentarea tardivă la servicii medicale, sugerând necesitatea unor cercetări primare orientate spre populația adultă⁵.

Scopul lucrării de față este de a realiza o sinteză narativă a fundamentelor empirice privind stigmatizarea adulților cu epilepsie în Europa de Est, cu accent pe comparația dintre pacienți și populația generală, respectiv pe factorii clinici, psihologici și sociali implicați în menținerea stimei. Obiectivele specifice au fost următoarele: (1) identificarea studiilor observaționale relevante din regiune; (2) compararea stigmatului perceput la pacienți cu atitudinile declarate ale populației generale; și (3) evidențierea implicațiilor pentru sănătatea publică, educația medicală și cercetarea viitoare.

Materiale și metode

Lucrarea are caracter de sinteză narativă și a vizat exclusiv literatura observațională publicată între anii 2000 și 2025. Identificarea studiilor s-a realizat prin consultarea bazelor PubMed, Scopus și Europe PMC, precum și a referințelor bibliografice relevante din articole.

¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Epilepsy. Fact sheet*, Geneva, WHO, 2024.

² Baker, G. A.; Brooks, J.; Buck, D.; Jacoby, A., The stigma of epilepsy: a European perspective, in: *Epilepsia*, 2000, 41(1), pp. 98–104, doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01512.x.

³ Jacoby, A., Stigma, epilepsy, and quality of life, in: *Epilepsy & Behavior*, 2002, 3(6S2), pp. 10–20, doi: 10.1016/S1525-5050(02)00545-0.

⁴ Bagić, A.; Bagić, D.; Živković, I., First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Croatia, in: *Epilepsy & Behavior*, 2009, 15(2), pp. 170–178, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.044.

⁵ Lișinschi-Baranov, G.; Ferdohleb, A.; Chiosa, V., Epilepsia și stigmatizarea socială – efecte asupra calității vieții: sinteză narativă, in: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2025, 12(2, Anexa 1), p. 7.

lele regionale. Strategia de căutare a combinat termenii epilepsy, stigma, perceived stigma, discrimination, attitudes, awareness, general population, students, Eastern Europe, Croatia, Bosnia and Herzegovina, Serbia, Bulgaria și Moldova.

Au fost incluse studii transversale clinice pe adulți cu epilepsie, sondaje populaționale, validări psihometrice ale scalelor de stigmat și investigații privind cunoștințele și atitudinile studenților din domeniul biomedical, atunci când acestea ofereau date utilizabile pentru interpretarea riscului de stigmatizare în regiune. Au fost excluse studiile intervenționale, cercetările exclusive pe copii și articolele care nu raportau explicit indicatori de stigmat, discriminare, acceptare socială sau factori asociați.

Datele au fost extrase și organizate narativ după patru axe: țara de proveniență, categoria de participanți, instrumentul utilizat și mesajul principal privind stigma. În plus, au fost notate dimensiunile eșantionului, datele privind acceptarea socială și variabilele clinice sau psiho-afective asociate cu stigmatul perceput. Din cauza heterogenității metodologice, nu a fost realizată o sinteză cantitativă de tip meta-analiză, iar interpretarea a rămas deliberat descriptiv-comparativă.

Tabelul 1. Studii observaționale relevante incluse în sinteza narativă

Țara / autor	Eșantion	Categorie	Instrument / design	Constatări esențiale
Croația, Bagić, A.; Bagić, D.; Živković, I., First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Bosnia and Herzegovina, in: <i>Epilepsy & Behavior</i> , 2009, 14(1), pp. 154–161, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.007.	n=1000; n=1000	Populație generală	Sondaje naționale repetate	Conștientizare ridicată și toleranță declarată, dar rezerve persistente în relațiile sociale apropiate și în managementul crizei.
Bosnia și Herțegovina, Bagić, A.; Bagić, D.; Živković, I., First population study of the general public awareness and perception of epilepsy in Bosnia and Herzegovina, in: <i>Epilepsy & Behavior</i> , 2009, 14(1), pp. 154–161, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.007.	n=1000	Populație generală	Sondaj populațional	Acceptare globală relativ bună, dar rezerve mai mari decât în Croația privind interacțiunea copiilor și succesul școlar.
Croația, Bielen, I.; Friedrich, L.; Sruk, A.; Planjar Prvan, M.; Hajnšek, S.; Petelin, Ž.; Sušak, R.; Čandrlić, M.; Jacoby, A., Factors associated with perceived stigma of epilepsy in Croatia: a study using the revised Epilepsy Stigma Scale, in: <i>Seizure</i> , 2014, 23(2), pp. 117–121, doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.008.	n=298	Pacienți adulți	rESS; studiu transversal clinic	53% au raportat stigmat perceput; predictorul principal a fost numărul total de crize de-a lungul vieții.

Țara / autor	Eșantion	Categorie	Instrument / design	Constatări esențiale
Bulgaria, Viteva, E., Stigmatization of patients with epilepsy: a review of the current problem and assessment of the perceived stigma in Bulgarian patients, in: <i>Epilepsy & Behavior</i> , 2012, 25(2), pp. 239–243, doi: 10.1016/j.yebeh.2012.07.018; Viteva, E., Impact of stigma on the quality of life of patients with refractory epilepsy, in: <i>Seizure</i> , 2013, 22(1), pp. 64–69, doi: 10.1016/j.seizure.2012.10.010.	n=94+70; n=70+70	Pacienți adulți	Chestionare de stigmat și QOLIE-89	Stigma a fost mult mai frecventă în epilepsia refractară și s-a asociat cu depresia și reducerea calității vieții.
Serbia, Lalatović, S.; Smiljanić, I.; Ristić, A. J.; Čvorović, Đ.; Golubović, V.; Parojčić, A.; Baščarević, V.; Krstić, N.; Milovanović, M., Psychometric evaluation of the Serbian version of the Stigma Scale of Epilepsy (SSE), in: <i>Epilepsy & Behavior</i> , 2023, 149, art. 109520, doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109520.	n=108; n=102	Pacienți și studenți	SSE; validare psihometrică	Scorurile de stigmat s-au corelat cu depresia și anxietatea; studenții au raportat uneori scoruri mai mari decât pacienții.
Croația, Žuvela, T.; Filipović-Grčić, B.; Rušić, D.; Leskur, D.; Modun, D.; Čohadžić, T.; Bukić, J.; Šešelja Perišin, A., Knowledge and attitudes towards epilepsy of Croatian general student population and biomedical students: a cross-sectional study, in: <i>Healthcare</i> , 2023, 11(18), art. 2550, doi: 10.3390/healthcare11182550	n=544	Studenți	Studiu transversal online	Atitudini globale favorabile, dar lacune de cunoaștere privind primul ajutor și factorii de risc.

Rezultatele sintezei narative

Povara globală a epilepsiei și persistența stigmei

În pofida progreselor terapeutice, epilepsia rămâne o boală în jurul căreia circulă mituri și reprezentări sociale negative. Datele Organizației Mondiale a Sănătății arată că persoanele cu epilepsie și familiile lor continuă să suporte stigmat și discriminare, iar barierele de acces la educație, asigurări, licență de conducere și integrare profesională sunt încă raportate în multe contexte. Acest fapt explică de ce studiul stigmei nu este o anexă periferică a neurologiei, ci o componentă a evaluării poverii reale a bolii.

Perspectiva europeană mai veche, dar încă relevantă, evidențiază deja o prevalență ridicată a stigmatului perceput în rândul persoanelor cu epilepsie, mai ales la cei cu îngrijorări persistente, efecte adverse medicamentoase, comorbidități și sentimentul de afectare pe termen lung. Cercetările ulterioare au confirmat că impactul stigmei este consistent și că

rezultatele sale clinice și psihosociale sunt semnificative, chiar dacă predictorii variază în funcție de contextul cultural⁶.

Pacienții adulți: stigmat perceput, severitatea bolii și comorbiditățile afective

Studiile clinice din Croația și Bulgaria arată că stigmatul perceput este frecvent și se corelează mai ales cu severitatea și controlul bolii. În Croația, într-un eșantion de 298 pacienți adulți cu epilepsie cronică, 53% au raportat stigmat perceput, dintre care 45% la nivel ușor-moderat și 8% la nivel înalt. Variabilele asociate au inclus vârsta mai mică, debutul precoce, numărul mare de crize, prezența crizelor tonic-clonice generalizate și o perioadă mai scurtă fără crize; în analiza multivariată, numărul total de crize a rămas predictorul semnificativ.

În Bulgaria, Viteva a arătat că stigma este mult mai frecventă în epilepsia refractară decât în formele farmacoresponsive. Într-un prim studiu, stigmatizarea a fost identificată la 43,62% dintre pacienții cu epilepsie refractară, comparativ cu 5,71% la cei cu forme farmacoresponsive, iar depresia și afectarea statusului mental au fost factori asociați. Într-un al doilea studiu, realizat pe două loturi paralele de câte 70 de adulți, stigma percepută s-a asociat cu scăderea scorului global QOLIE-89 și a celor mai multe subscale, sugerând că povara psihosocială nu reprezintă doar un efect secundar al bolii, ci o componentă majoră a experienței de boală.

Datele sârbe completează acest tablou prin integrarea dimensiunii psiho-afective. În validarea versiunii sârbe a Stigma Scale of Epilepsy, scorurile obținute de pacienți s-au corelat cu simptome depresive și anxioase măsurate prin PHQ-9 și GAD-7, precum și cu variabile funcționale precum capacitatea de a conduce și tolerabilitatea tratamentului. Aceste constatări susțin ideea că stigma este întreținută nu numai de factorii sociali, ci și de modul în care boala interferează cu autonomia, mobilitatea și identitatea socială a pacientului.

Din punct de vedere clinic, aceste studii converg către aceeași concluzie: stigmatul este mai intens atunci când epilepsia este mai vizibilă, mai greu de controlat și mai puternic însoțită de afectare emoțională. Prin urmare, evaluarea neurologică a adultului cu epilepsie ar trebui să includă întrebări explicite despre teamă de respingere, restrângerea vieții sociale și evitarea dezvăluirii diagnosticului.

Populația generală: între toleranță declarată și persistența rezervelor sociale

Sondajele populaționale din Croația și Bosnia și Herțegovina oferă o imagine aparent optimistă, dar incompletă. În Croația, 97% dintre respondenți au declarat că au auzit despre epilepsie, 55% cunoșteau o persoană cu epilepsie și 44,6% asistaseră la o criză. Totuși, aproximativ 7% ar fi obiectat dacă propriul copil s-ar fi jucat cu un copil cu epilepsie, iar doar 52,5% au afirmat că s-ar apropia de o persoană aflată în criză pentru a ajuta efectiv. La reevaluarea la 5 ani, atitudinea generală a rămas favorabilă, însă scăderea proporției respondenților care declarau că ar interveni direct în timpul crizei sugerează că disponibilitatea abstractă de acceptare nu este echivalentă cu competența practică și confortul real în situații concrete.

În Bosnia și Herțegovina, 91% dintre adulți au auzit despre epilepsie, 41% cunoșteau o persoană afectată și 32,5% văzuseră o criză. Totodată, 33,1% nu știau niciun simptom al bolii, 15% ar fi obiectat ca propriul copil să se joace cu un copil cu epilepsie, iar 39% considerau că un copil cu epilepsie nu poate avea același succes ca unul fără epilepsie. Aceste cifre sugerează că acceptarea declarată devine mai fragilă tocmai în zonele de proximitate socială mare: familie, școală, relații apropiate și perspective de viață.

⁶ Baker, D.; Eccles, F.J.R.; Caswell, H.L., Correlates of stigma in adults with epilepsy: a systematic review of quantitative studies, in: *Epilepsy & Behavior*, 2018, 83, pp. 67–80, doi: 10.1016/j.yebeh.2018.02.016.

Privite comparativ, studiile populaționale arată că nivelul de informare generală poate fi relativ înalt, în timp ce stereotipurile despre competență, siguranță și normalitate socială persistă. Așadar, simpla familiaritate cu termenul “epilepsie” nu este suficientă pentru reducerea stigmei; relevantă este calitatea cunoașterii și experiența directă, iar în ambele țări contactul personal cu o persoană cu epilepsie sau asistarea unei crize s-a asociat cu atitudini mai favorabile.

Studenții și viitorii profesioniști din sănătate: o zonă critică pentru intervenție

Deși studenții din domeniul biomedical sunt frecvent priviți ca un grup protector împotriva stigmatizării, datele recente nu susțin o interpretare simplistă. În studiul croat pe 544 de studenți, atitudinile au fost în ansamblu favorabile, cu un scor median de 28 din 30, iar sexul feminin, educația biomedicală și experiența directă de asistare a unei crize au fost predictorii ai unor atitudini mai pozitive. Cu toate acestea, autorii au identificat lacune importante privind măsurile de prim ajutor și anumiți factori de risc, ceea ce indică o disociere între atitudinea declarată și competența practică.

Studiul din Serbia ridică o problemă suplimentară: în unele dimensiuni, studenții au obținut scoruri de stigmat mai mari decât pacienții, iar absența contactului personal cu o persoană cu epilepsie s-a asociat cu niveluri mai ridicate ale stigmatizării. Această observație este importantă pentru sănătatea publică deoarece sugerează că viitorii profesioniști pot intra în sistemul de îngrijire cu reprezentări insuficient corectate, chiar dacă nu exprimă deschis atitudini ostile. În consecință, educația medicală privind epilepsia trebuie să depășească transmiterea informațiilor teoretice și să includă instruire în primul ajutor, contact structurat cu pacienții și discuții explicite despre bias, etichetare și limbaj non-stigmatizant.

Tabelul 2. Principalii factori implicați în menținerea stigmatizării adulților cu epilepsie

Domeniu	Factori principali	Implicații
Boală și tratament	Număr mare de crize, epilepsie refractară, crize tonic-clonice vizibile, efecte adverse medicamentoase	Crește probabilitatea stigmatului perceput, a retragerii sociale și a reducerii autonomiei
Sănătate mintală	Depresie, anxietate, internalizare a etichetei, anticiparea discriminării	Amplifică povara subiectivă și contribuie la scăderea calității vieții și a participării sociale
Mediu social	Cunoștințe insuficiente, mituri istorice, lipsa contactului direct, nesiguranță privind primul ajutor	Menține stereotipuri și incongruența dintre acceptarea declarată și comportamentul real
Sistem de sănătate	Absența evaluării sistematice a stigmei, comunicare clinică limitată, educație insuficientă	Reduce identificarea timpurie a vulnerabilităților psihosociale și întârzie intervențiile anti-stigmă.

Discuții

Mesajul central al literaturii analizate este existența unui decalaj stabil între acceptarea declarată a persoanelor cu epilepsie și stigmatul perceput de pacienți.⁷ În Croația, majorita-

⁷ Jacoby, A.; Gorry, J.; Gamble, C.; Baker, G.A., Public knowledge, private grief: a study of public attitudes to epilepsy in the United Kingdom and implications for stigma, in: *Epilepsia*, 2004, 45(11), pp. 1405–1415, doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.02904.x.

tea respondenților din populația generală s-au declarat toleranți, în timp ce, în mediul clinic, peste jumătate dintre pacienți au raportat stigmat perceput. Acest contrast poate fi explicat prin faptul că sondajele captează răspunsuri social dezirabile și atitudini generale, pe când pacienții trăiesc efectele micro-discriminării, ale evitării subtile și ale anticipării respingerii. Cu alte cuvinte, oamenii pot declara că „acceptă” epilepsia, dar pot evita relațiile apropiate, responsabilitățile partajate sau situațiile percepute ca riscante. Aceeași tensiune dintre acceptarea declarată și rezervele privind proximitatea socială a fost descrisă și în alte contexte europene, inclusiv în Regatul Unit și Muntenegru, unde atitudinile generale favorabile coexistă cu teme persistente de excludere, restricție și non-normalitate.

A doua concluzie majoră este că stigmatul nu poate fi separat de severitatea bolii. Numărul crizelor, caracterul refractar al epilepsiei și vizibilitatea manifestărilor cresc probabilitatea etichetării negative, atât prin expunerea publică mai frecventă, cât și prin restricțiile funcționale pe care le generează. În același timp, stigma poate alimenta un cerc vicios prin scăderea aderenței, întârzierea prezentării la medic și retragerea socială. Studiile privind legătura dintre stigma percepută și aderență susțin plauzibilitatea acestui mecanism, chiar dacă nu provin exclusiv din Europa de Est⁸.

Importanța comorbidităților afective apare constant în literatura regională. Depresia și anxietatea nu sunt doar consecințe ale unei boli cronice, ci factori care modulează interpretarea interacțiunilor sociale, sentimentul de vulnerabilitate și disponibilitatea de a participa activ la viața socială. În consecință, abordarea stigmei ar trebui integrată în evaluarea clinică curentă prin screening pentru simptome depresive și anxioase, discuții despre funcționalitate și referire la suport psihologic atunci când este necesar.

Din perspectivă educațională, datele privind studenții arată că reducerea stigmei nu poate fi lăsată în seama simplei familiarizări teoretice cu diagnosticul. Instruirea eficientă trebuie să fie contact-based, să includă simulări și scenarii de prim ajutor și să corecteze explicit credințele eronate privind contagiozitatea, incapacitatea cognitivă sau pericolul social. În plus, profesioniștii trebuie să fie antrenați să evite limbajul stigmatizant și să trateze pacientul cu epilepsie ca persoană cu drepturi și nevoi complexe, nu exclusiv ca purtător al unui risc convulsiv.

Pentru Republica Moldova, utilitatea practică a acestor constatări este evidentă. Chiar în absența unor serii observaționale ample, datele regionale și literatura locală indică necesitatea dezvoltării unui program de cercetare care să includă măsurarea stigmei percepute la adulți, anchete populaționale despre atitudini, evaluarea cunoștințelor personalului medical și integrarea indicatorilor psihosociali în monitorizarea clinică de rutină.

Implicații pentru practica clinică, educație și politici publice

Rezultatele sintetizate susțin necesitatea unor intervenții pe trei niveluri. La nivel clinic, fiecare consultație de neurologie pentru pacientul cu epilepsie ar trebui să includă evaluarea controlului crizelor, screening succint pentru depresie și anxietate, precum și întrebări despre restricțiile sociale percepute. O abordare centrată exclusiv pe reducerea frecvenței crizelor este insuficientă atunci când stigma determină ascunderea diagnosticului, evitare profesională sau neprezentare la servicii.

La nivel educațional, universitățile medicale și programele de formare continuă pot integra module standardizate despre primul ajutor în criză, comunicare non-stigmatizantă și

⁸ Chesaniuk, M.; Choi, H.; Wicks, P.; Stadler, G., Perceived stigma and adherence in epilepsy: evidence for a link and mediating processes, in: *Epilepsy & Behavior*, 2014, 41, pp. 227–231, doi: 10.1016/j.yebeh.2014.10.004.

managementul vulnerabilităților psihosociale. Datele regionale arată clar că experiența directă și contactul structurat cu persoane care trăiesc cu epilepsie reduc stereotipurile mai eficient decât simpla transmitere de informații teoretice. La nivel de politici publice, campaniile anti-stigmă ar trebui corelate cu mesaje despre tratabilitate, participare socială și drepturi, nu doar cu descrieri biomedicale ale bolii. Această orientare este deosebit de importantă în contexte unde persistă mituri despre incapacitate, contagiozitate sau pericol social.

Limitări.

Sinteza de față are limitările inerente unui demers narativ. În primul rând, instrumentele utilizate în studiile regionale sunt eterogene, iar comparațiile directe trebuie interpretate prudent. În al doilea rând, majoritatea cercetărilor sunt transversale și nu permit inferențe cauzale ferme privind relația dintre stigma, controlul bolii și sănătatea mintală. În al treilea rând, pentru unele țări din Europa de Est lipsesc încă date robuste despre adulții cu epilepsie, iar pentru Republica Moldova dovezile publicate rămân puține și predominant indirecte. În fine, categoria „personal medical” este reprezentată în special de studenți, nu de practicieni în activitate.

Concluzii.

Stigmatizarea adulților cu epilepsie persistă în Europa de Est ca fenomen clinic, social și cultural. Studiile observaționale din Croația, Bosnia și Herțegovina, Serbia și Bulgaria demonstrează că nivelul aparent bun al acceptării declarate în populația generală nu exclude un nivel ridicat de stigmat perceput la pacienți. Factorii care amplifică stigma sunt în principal controlul insuficient al crizelor, epilepsia refractară, depresia⁹, anxietatea, limitările funcționale și cunoștințele insuficiente ale mediului social. Reducerea stigmatizării necesită intervenții multicomponente: educație publică orientată spre contact real și corectarea miturilor, instruirea standardizată privind primul ajutor în criză, evaluarea psihosocială sistematică în practica neurologică și dezvoltarea unor studii locale care să documenteze specificul regional al fenomenului. Pentru Republica Moldova, prioritatea imediată este trecerea de la contextualizare narativă la cercetare observațională directă, astfel încât politicile și intervențiile să poată fi construite pe date locale solide.

⁹ Baker, G.A., The psychosocial burden of epilepsy, in: *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl. 6), pp. 26–30, doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.6.12.x.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AMONG PATIENTS IN SURGICAL DEPARTMENTS

Rezistența antimicrobiană la pacienții din secțiile chirurgicale

CZU: 615.33.015.8:[617:614.21]

DOI: 10.5281/zenodo.20179261

Alexandru FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

PhD hab. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery No. 2,

”Nicolae Testemițanu” USMF

E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, “Nicolae Testemițanu” State Medical University, Republic of Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Rezumat. Rezistența antimicrobiană reprezintă una dintre cele mai importante provocări ale practicii chirurgicale contemporane, influențând direct evoluția postoperatorie, durata spitalizării și mortalitatea pacienților. Pacienții internați în secțiile chirurgicale și în unitățile de terapie intensivă chirurgicală sunt expuși unui risc crescut de colonizare și infecție cu microorganisme multidrog rezistente, din cauza utilizării frecvente a antibioticelor cu spectru larg, a procedurilor invazive, a ventilației mecanice și a duratei prelungite de spitalizare. Lucrarea prezintă o sinteză narativă a datelor internaționale privind rezistența antimicrobiană la pacienții chirurgicali, cu accent pe principalele microorganisme implicate: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriales* producătoare de ESBL, enterococi multirezistenți și MRSA. Analiza evidențiază că factorii determinanți majori pentru apariția microorganismelor multidrog rezistente sunt expunerea anterioară la antibiotice cu spectru larg, reintervențiile chirurgicale, utilizarea dispozitivelor invazive și contactul prelungit cu flora nosocomială. Iar, studiile analizate subliniază importanța antibiogramelor specifice secțiilor de terapie intensivă, a supravegherii microbiologice și a programelor de stewardship antimicrobian pentru reducerea complicațiilor infecțioase și optimizarea tratamentului empiric.

Cuvinte-cheie: rezistență antimicrobiană, chirurgie, infecții nosocomiale, microorganisme multidrog rezistente, terapie intensivă.

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the most consequential threats to contemporary surgical practice. Patients admitted to surgical departments and especially those who require intensive care after major procedures are exposed to a unique combination of risk factors that favor colonization and infection with multidrug-resistant organisms (MDROs): broken anatomical barriers, invasive devices, prolonged hospitalization, repeated antibiotic exposure and frequent contact with the hospital microbial ecology. As a result, AMR in surgical settings is no longer a peripheral microbiological observation; it is a measurable determinant of postoperative morbidity, length of stay, reoperation rates and mortality.

Surgical site infections (SSIs) provide a particularly visible expression of this problem. *Stefanile et al.* underlined that SSIs account for approximately 15% of all nosocomial infections and represent the most common nosocomial infection among surgical patients, with an increasing share of cases caused by MDR enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci¹. In intensive care units (ICUs), the burden of MDR pathogens is even higher. Bedenić and colleagues reported that MDR Gram-negative bacteria are frequent causative agents of severe infections in surgical ICUs including ventilator-associated pneumonia, bloodstream infections, wound infections and urinary tract infections and characterized the β -lactamase profile responsible for these patterns².

When SSIs evolve into deep abdominal infections such as postoperative peritonitis, the picture becomes more complex. *Montravers et al.*, in a now classical study of 100 ICU patients with postoperative peritonitis, documented 41 episodes of MDR bacterial infection out of 269 isolates and identified the use of broad-spectrum antibiotics between the initial intervention and reoperation as the only independent risk factor for MDR emergence (OR 5.1; 95% CI 1.7–15)³. The geographical distribution of surgical AMR is also relevant. Yang et al. summarized data on *Pseudomonas aeruginosa* in SSIs in China and showed substantial proportions of antimicrobial-resistant isolates⁴. Halawi and colleagues conducted a meta-analysis of laboratory-based studies in continental Africa, providing resistance patterns for *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* in wound, skin, soft-tissue and surgical site infections⁵. In Nepal, Lakhundi et al. found a striking MDR prevalence of 64.63% (95% CI 56.90–72.36) among 147 patients with SSI in a tertiary care center⁶. These geographically diverse studies converge on a common message: surgical AMR is not a niche concern of high-income academic centers, but a near-universal feature of contemporary surgical care.

The aim of the present narrative synthesis was to organize the published international evidence on AMR among patients in surgical departments including those treated in surgical and combined medical-surgical ICUs and to discuss its implications for stewardship and infection control, with particular reference to the conditions of low- and middle-income countries (LMICs) such as the Republic of Moldova⁷.

¹ Stefanile A., Astiz S., Cassiani C.A. et al. Multidrug-resistant enterococcal infection in surgical patients, what surgeons need to know, in: *Microorganisms*, 2023, vol. 11, nr. 2, art. 285.

² Bedenić B., Slade M., Žužul A. et al. Multidrug-Resistant Bacteria in Surgical Intensive Care Units: Antibiotic Susceptibility and β -Lactamase Characterization, in: *Pathogens*, 2024, vol. 13, nr. 5, art. 411. DOI: 10.3390/pathogens13050411.

³ Montravers P., Dupont H., Gauzit R. et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis, in: *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 2010, vol. 29, nr. 2, pp. 112–117. PMID: 20156360.

⁴ Yang Y., Zhang L., Wang J. et al. Proportions of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial-resistant *P. aeruginosa* among patients with surgical site infections in China: a systematic review and meta-analysis, in: *Open Forum Infectious Diseases*, 2023, vol. 10, nr. 12, art. ofad647. DOI: 10.1093/ofid/ofad647.

⁵ Halawi E., Assefa T., Hussen S. Pattern of antimicrobial resistance in surgical site infections: a meta-analysis, in: *PLOS Global Public Health*, 2024. DOI: 10.1371/journal.pgph.0003077.

⁶ Lakhundi S. et al. Multidrug resistance among patients with surgical site infection in a tertiary care centre, in: *JNMA Journal of Nepal Medical Association*, 2023, vol. 61, nr. 266, pp. 867–871.

⁷ Alawneh J.I. et al. Antibiotic resistance patterns in medical and surgical patients in a combined medical-surgical intensive care unit. PMID: 22459157.; Fan Y. et al. Multidrug-resistant organisms

Materials and methods

This article presents a narrative synthesis of open-access publications addressing antimicrobial resistance among patients hospitalized in surgical departments and surgical or combined medical-surgical intensive care units. A narrative format was preferred over a formal systematic review because the included evidence is methodologically heterogeneous (single-center observational studies, multinational systematic reviews, meta-analyses, descriptive analyses of resistance mechanisms) and the aim was to integrate clinical, microbiological and stewardship dimensions rather than to derive pooled effect estimates.

The literature search was carried out in PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science. Search terms combined controlled vocabulary and free-text descriptors related to “antimicrobial resistance”, “multidrug resistance”, “MDR”, “surgical site infection”, “postoperative infection”, “surgical intensive care unit”, “nosocomial infection”, “ β -lactamase”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “*Acinetobacter baumannii*”, “*Enterococcus*” and “antibiotic stewardship”. The strategy was adapted to the syntax of each database. Inclusion criteria were full-text open-access articles in English, with adult human surgical or surgical-ICU populations, that reported quantitative data on the prevalence, distribution, antimicrobial susceptibility patterns or risk factors for MDR organisms. Both single-center observational cohorts and broader systematic reviews and meta-analyses were eligible. Studies focused exclusively on outpatients, on antimicrobial pharmacokinetics in healthy volunteers, or on purely in vitro experiments without a clinical context were excluded.

The selected literature was organized into three evidence layers. The first layer comprised systematic reviews and meta-analyses providing aggregated estimates of MDR prevalence and resistance patterns in SSI and surgical-ICU populations. The second layer comprised single-center or multicenter observational studies that described risk factors, β -lactamase characterization or specific MDR pathogens. The third layer comprised studies that explicitly compared resistance patterns between different surgical subspecialty units or between medical and surgical patients in the same ICU and conceptual sources synthesizing pathogen-specific challenges to surgeons. Findings were extracted on study design, country, target population, microbiological methodology, MDR definitions, dominant pathogens and reported risk factors.

Results

Three substantive patterns emerged consistently across the reviewed evidence. First, MDR organisms occupy a major share of clinically significant isolates from surgical patients, regardless of geographic setting. Second, the spectrum of MDR pathogens encountered in surgical departments is dominated by Gram-negative bacilli (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, ESBL- and AmpC-producing Enterobacterales), with an important contribution from MDR enterococci and methicillin-resistant staphylococci. Third, the most consistent and modifiable risk factor for MDR emergence is prior antibiotic exposure, particularly to broad-spectrum agents.

Magnitude of the problem. The systematic review and meta-analysis by Yang et al. on patients with SSI in China documented substantial proportions of *P. aeruginosa* among isolates and a high frequency of antimicrobial-resistant strains, with relevant resistance to ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems. The meta-analysis by Halawi et al. in continental Africa confirmed that *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. ae-*

ruginosa and *A. baumannii* from wound, skin, soft-tissue and surgical site infections show high resistance rates to first-line antimicrobials, while highlighting structural gaps in microbiological diagnostic capacity. Lakhundi et al. reported in Nepal a remarkable MDR prevalence of 64.63% among 147 patients with SSI in a tertiary care center, with *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* and *S. aureus* dominating the spectrum and high resistance to cefixime, amoxiclav and ceftriaxone.

Specific pathogens in the surgical ICU. Bedenić et al. characterized β -lactamases and resistance traits in Gram-negative bacteria isolated from four surgical ICUs (general surgery, cardiosurgery, neurosurgery and urology) at the Zagreb University Hospital Centre, identifying ESBL- and AmpC-producing isolates and carbapenemase activity that limited therapeutic options. Stefanile et al. summarized the postoperative emergence of MDR enterococci, including vancomycin-resistant enterococci (VRE), and underlined the parallel rise of MRSA and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci among surgical patients with bloodstream and wound infections, complicating empirical Gram-positive coverage.

Postoperative peritonitis as a sentinel condition. Montravers et al. analyzed 100 ICU patients with postoperative peritonitis and 269 cultured bacteria, documenting MDR in 41 episodes. The single independent risk factor for MDR emergence in the multivariate analysis was the use of broad-spectrum antibiotics between the initial surgical intervention and reoperation (OR 5.1; 95% CI 1.7–15). This finding remains widely cited and has had a lasting influence on the design of empirical antibiotic regimens in complicated abdominal infections, supporting de-escalation strategies and microbiologically guided reoperation regimens.

Risk factors at the level of the ICU. Fan et al. analyzed pathogens of nosocomial infection in ICU and identified mechanical ventilation and urinary catheterization as significant risk factors for infections with multidrug-resistant bacteria, concluding that invasive procedures multiply pathogen entry points and amplify the role of MDR organisms. This conclusion is particularly applicable to surgical-ICU patients, who almost universally carry several invasive devices simultaneously after major procedures.

Comparing medical and surgical ICU populations. Alawneh et al. compared resistance patterns among bacteria isolated from medical and surgical patients in a combined medical-surgical ICU and found that the differences in resistance patterns between medical and surgical ICUs may be due to geographic separation rather than to intrinsic patient characteristics. Their conclusion that ICU-specific antibiograms remain a useful tool to guide antimicrobial therapy even in mixed units is operationally important because in many LMIC institutions surgical and medical ICUs are not separate, yet stewardship still benefits from locally derived susceptibility data.

Across the included studies, four categories of risk factors for MDR infection in surgical departments were consistently reported: (i) prior antibiotic exposure, especially to broad-spectrum agents; (ii) invasive devices, in particular mechanical ventilation, central venous catheters and urinary catheters; (iii) prolonged hospital and ICU stay, with reoperation in postoperative peritonitis as a particularly strong driver; and (iv) acquisition of resistance determinants from the local hospital flora, expressed through ESBLs, AmpC β -lactamases and carbapenemases.

Discussion. The reviewed literature converges on the conclusion that AMR in surgical departments must be approached as a multilayered problem rather than a single microbiological phenomenon. The prevalence data reported across geographic settings from China to sub-Saharan Africa, Nepal, Croatia and France - make it implausible to treat surgical AMR

as an issue restricted to a few institutions. It is a structural feature of contemporary surgical practice, especially when major procedures are followed by ICU admission.

Three implications follow for clinical and stewardship practice. First, ICU-specific antibiograms remain a key operational tool. Alawneh et al. showed that even in a combined medical-surgical ICU, locally derived susceptibility patterns retain their value for guiding empirical therapy. In LMIC settings, where dedicated surgical ICUs are uncommon this finding supports the construction of unit-level or hospital-level antibiograms as a stewardship priority. Second, antibiotic exposure patterns must be carefully controlled, especially in patients undergoing reoperation. The Montravers data on postoperative peritonitis demonstrate that broad-spectrum antibiotic exposure between the initial intervention and reoperation is the strongest modifiable predictor of MDR emergence. This argues for narrow-spectrum, microbiologically guided regimens whenever clinically possible, and for explicit reassessment of empirical therapy at fixed time points. Third, mechanical ventilation, urinary catheterization and central venous access invasive devices that are almost unavoidable in surgical-ICU practice, should be treated as MDR risk multipliers, with explicit removal-as-soon-as-clinically-possible policies.

The pathogen-specific data add further nuance. *Bedenić et al.* showed that β -lactamases of clinical importance can be characterized at the level of a multi-unit surgical ICU complex, allowing therapeutic regimens to be tailored to the local resistance ecology. Yang et al. demonstrated the same logic for *P. aeruginosa* in a large Chinese SSI population. Stefanile et al. drew attention to the fact that even Gram-positive surgical infections once considered relatively manageable now include MDR enterococci and MRSA strains that complicate empirical treatment of bloodstream and wound infections in postoperative patients.

For LMIC contexts, including the Republic of Moldova, the operational message is that infection prevention, surveillance and antimicrobial stewardship must develop in parallel rather than in sequence. The Halawi meta-analysis on Africa and the Lakhundi single-center study from Nepal both make clear that limited microbiological diagnostic capacity is a structural obstacle to evidence-based antibiotic prescribing in surgical departments. This implies a programmatic priority for laboratory strengthening: without susceptibility data, even well-designed clinical guidelines remain advisory rather than enforceable. In parallel, hospital antibiotic consumption metrics, environmental monitoring and population-level KAP surveys three streams already developing in the Republic of Moldova should be linked with surgical-ICU surveillance under a coherent One Health architecture, so that surgical AMR is not addressed in isolation from broader stewardship and governance instruments.

Several limitations should be acknowledged. As a narrative synthesis, this article does not provide pooled effect estimates or formal risk-of-bias scoring. The included studies were heterogeneous in setting, MDR definitions, microbiological methodology and patient characteristics. Some references reported single-center experiences, while others were systematic reviews or meta-analyses. Some focused on specific anatomical sites (peritoneum) or specific pathogen groups (*P. aeruginosa*, enterococci), while others addressed broad ICU populations. The synthesis was intentionally focused on adult surgical and surgical-ICU populations; pediatric surgical AMR and outpatient surgical infections were not addressed in detail. Nevertheless, the convergence of evidence across regions and methodologies strengthens the central conclusion: AMR in surgical departments is real, measurable and partially modifiable through stewardship and infection control.

Table 1. Core studies anchoring the narrative synthesis on AMR in surgical departments

Evidence layer	Design or scope	Contribution to the manuscript
Systematic reviews and meta-analyses	Multinational meta-analyses on SSI and Gram-negative resistance	Provide aggregated prevalence estimates and resistance patterns across geographic settings.
Single- and multi-center observational studies	ICU cohorts on post-operative peritonitis, β -lactamase characterization and SSI in tertiary care	Identify modifiable risk factors and document local resistance ecology with high clinical resolution.
Comparative ICU studies	Comparison of medical vs. surgical ICU patients and analysis of MDR risk factors in ICU	Support unit-level antibiograms and identify invasive devices as MDR risk multipliers.
Pathogen-focused conceptual sources	Narrative review of MDR <i>Enterococcus</i> in surgical patients	Clarifies the rising Gram-positive MDR burden in postoperative blood-stream and wound infections.

Conclusions

The available literature shows that multidrug-resistant organisms are highly prevalent among patients hospitalized in surgical departments, particularly those treated in surgical or combined medical-surgical ICUs. The dominant pathogens (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *ESBL-producing Enterobacterales*), *MDR enterococci* and MRSA share a common set of modifiable risk factors: prior broad-spectrum antibiotic exposure, invasive devices, prolonged ICU stay and reoperation. Postoperative peritonitis represents a sentinel condition in which broad-spectrum antibiotic use between the initial intervention and reoperation has been confirmed as the dominant driver of MDR emergence. ICU-specific antibiograms remain a valuable operational tool even in mixed medical-surgical units. For LMIC contexts including the Republic of Moldova, the integration of microbiological surveillance, antibiotic consumption monitoring, infection prevention and antimicrobial stewardship within a unified surgical-ICU framework is the most plausible path toward measurable reduction of AMR in surgical departments.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AMONG COVID-19 PATIENTS

Rezistența antimicrobiană la pacienții cu COVID-19

CZU: 615.33.015.8:[616.98:578.834.1]

DOI: 10.5281/zenodo.20179276

Alexandru FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

PhD hab. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery No. 2,
"Nicolae Testemițanu" USMF

E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, "Nicolae Testemițanu" State Medical
University, Republic of Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Rezumat. Pandemia COVID-19 a intensificat presiunea selectivă asupra florei microbiene prin utilizarea extensivă a antibioticelor la pacienții spitalizați, în pofida prevalenței reduse a coinfecțiilor bacteriene confirmate. Această sinteză narativă analizează date internaționale privind rezistența antimicrobiană la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, evidențiind discrepanța dintre rata prescrierii antimicrobiene, estimată la 72–100%, și frecvența relativ scăzută a coinfecțiilor bacteriene documentate, de aproximativ 5–8%. Rezultatele indică predominanța microorganismelor multidrog rezistente, în special bacili Gram-negativi precum *Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa*, precum și rolul utilizării excesive a biocidelor în amplificarea fenomenului. Datele susțin necesitatea consolidării stewardship-ului antimicrobian, a diagnosticului microbiologic rapid și a supravegherii integrate de tip One Health. Pentru Republica Moldova, prioritare rămân dezvoltarea capacității de laborator și monitorizarea consumului de antibiotic.

Cuvinte-cheie: COVID-19, rezistență antimicrobiană, antibiotice, coinfecții bacteriene, stewardship antimicrobian, microorganisme multidrog rezistente.

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) is widely recognized as one of the major public health threats of the contemporary era. The COVID-19 pandemic, which dominated global health between 2020 and 2023, intersected with this pre-existing crisis in ways that are still being quantified. Hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection were exposed to antimicrobials at frequencies far exceeding the documented prevalence of bacterial or fungal co-infection, generating selective pressure that may accelerate the emergence of multidrug-resistant organisms (MDROs)¹.

Langford and colleagues, in a systematic review and meta-analysis of 148 studies including 362,976 patients, reported a pooled prevalence of bacterial co-infection of 5.3% (95% CI 3.8–7.4) and of secondary bacterial infection of 18.4% (95% CI 14.0–23.7); only

¹ Langford B.J., So M., Simeonova M., Leung V., Lo J., Kan T. et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis, in: *The Lancet Microbe*, 2023, vol. 4, nr. 3, pp. e179–e191. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00355-X.

28% of the included studies provided comprehensive AMR data. Kariyawasam and colleagues searched MEDLINE, Embase, Web of Science and Scopus to quantify the prevalence and types of resistant co-infecting organisms in laboratory-confirmed SARS-CoV-2 patients². Khazaei and colleagues extended this work in a global meta-analysis of aggregated participant data on AMR and antibiotic use in COVID-19 patients within healthcare facilities³. Ansari and colleagues documented that approximately 72% of hospitalized COVID-19 patients received antimicrobials while only 8% had confirmed bacterial or fungal co-infection, and drew attention to a parallel surge in biocide consumption. Alshaikh and colleagues found that almost 78% of COVID-19 patients received antibiotics, with prescribing rates essentially identical between severe (77.4%) and mild/moderate (76.8%) cases⁴. Bayani and colleagues, in a 2025 PRISMA 2020 systematic review on Iranian COVID-19 patients, reported that up to 100% of hospitalized patients received antibiotics despite low documented co-infection rates.

The aim of the present narrative synthesis was to organize the published international evidence on AMR among COVID-19 patients, to highlight the disproportion between antibiotic use and confirmed bacterial co-infection as the dominant pandemic-era driver of resistance pressure, and to discuss the implications for antimicrobial stewardship with particular reference to low- and middle-income countries (LMICs) such as the Republic of Moldova.

Materials and methods. This paper was prepared as a narrative synthesis of open-access publications addressing antimicrobial resistance in patients with COVID-19. A narrative format was preferred because the primary evidence is itself made up of large systematic reviews and meta-analyses with overlapping inclusion criteria; the aim was to integrate epidemiological, microbiological and stewardship dimensions rather than to derive new pooled effect estimates.

The literature search was carried out in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library and the institutional repository of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Search terms combined controlled vocabulary and free-text descriptors related to “antimicrobial resistance”, “antibiotic resistance”, “MDR”, “AMR”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “bacterial co-infection”, “secondary infection”, “antibiotic use”, “antimicrobial stewardship” and “biocide”. Inclusion criteria were full-text open-access articles in English, with adult or mixed populations, reporting quantitative

² Kariyawasam R.M., Julien D.A., Jelinski D.C., Larose S.L., Rennert-May E., Conly J.M. et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021), in: *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 2022, vol. 11, art. 45. DOI: 10.1186/s13756-022-01085-z.

³ Khazaei S., Ahmadi S., Saatchi M. et al. Global antimicrobial resistance and antibiotic use in COVID-19 patients within health facilities: a systematic review and meta-analysis of aggregated participant data, in: *Journal of Infection and Public Health*, 2024. PMID: 38754635.

⁴ Ansari S., Hays J.P., Kemp A., Okechukwu R., Murugaiyan J., Ekwanzala M.D. et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on global antimicrobial and biocide resistance: an AMR Insights Global Perspective, in: *JAC-Antimicrobial Resistance*, 2021, vol. 3, nr. 2, art. dlab038. PMC9565540. Alshaikh F.S., Godman B., Sindi O.N., Seaton R.A., Kurdi A. Increasing antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic: implications for patient health and emerging antimicrobial resistance, in: *Antibiotics* (Basel), 2023, vol. 12, nr. 2, art. 343. PMC9855050; Bayani M., Pournajaf A., Sadeghi-Haddad-Zavareh M. et al. Antibiotic resistance and bacterial co-infections in COVID-19 patients in Iran: a systematic review and meta-analysis. 2025. PMC12482416.

data on the prevalence of bacterial co-infection or secondary infection, on antibiotic prescribing or on antimicrobial susceptibility patterns. Both systematic reviews/meta-analyses and global perspective papers were eligible. Studies addressing exclusively viral resistance, vaccine effectiveness or non-microbiological outcomes were excluded.

The selected literature was organized into three evidence layers: global systematic reviews and meta-analyses providing aggregated estimates of co-infection, antibiotic use and AMR; global perspective and pharmaco-epidemiological reviews quantifying the gap between antibiotic use and confirmed bacterial co-infection; and regional/national systematic reviews illustrating LMIC reproduction of the same pattern. For the evidence table (Table 1), the following fields were extracted: study design, author and year, sample size, statistical significance, study quality, magnitude of effect and comments.

Results.

Across the reviewed evidence, three substantive patterns were consistent. First, antibiotic use among hospitalized COVID-19 patients vastly exceeded the documented prevalence of bacterial co-infection. Second, prescribing volume was largely uncoupled from clinical severity. Third, where AMR was assessed in detail, resistance among bacterial isolates was highly prevalent, suggesting that pandemic-era antibiotic exposure intersected with already established hospital resistance ecologies.

Magnitude of antibiotic use. Ansari and colleagues reported that approximately 72% of hospitalized COVID-19 patients received antimicrobials, while only 8% had confirmed bacterial or fungal co-infection [4]. Alshaikh and colleagues documented an overall prescribing rate of approximately 78%, with cephalosporins (30.1%) and azithromycin (26%) dominating and with virtually identical use between severe/critical and mild/moderate cases. Bayani and colleagues confirmed this at national level: in Iran, up to 100% of hospitalized patients received antibiotics despite low documented co-infection rates.

Prevalence of bacterial co-infection and secondary infection. Langford and colleagues provided the most rigorous global estimates: pooled prevalence of bacterial co-infection (≤ 48 hours of presentation) was 5.3% (95% CI 3.8–7.4), while secondary bacterial infection (> 48 hours) was 18.4% (95% CI 14.0–23.7). Kariyawasam and colleagues reached convergent conclusions, highlighting that resistant co-infecting organisms were frequently identified once bacteriological investigations were performed.

AMR among bacterial isolates. Among the 148 studies included by Langford et al., 42 (28%) provided comprehensive AMR data; in those studies, resistance prevalence was high. Kariyawasam et al. characterized the spectrum of resistant Gram-negative bacilli and Gram-positive cocci most frequently isolated. Khazaei et al. provided a comprehensive assessment of MDRO prevalence and underscored the challenge facing global AMR control. Bayani et al. quantified resistance and MDR during the COVID-19 era in Iran, providing a regional template transferable to other LMIC settings.

Drivers and amplifiers. The reviewed literature converged on four parallel drivers: (i) diagnostic uncertainty viral pneumonia from SARS-CoV-2 was difficult to distinguish from bacterial pneumonia, encouraging broad-spectrum empirical therapy; (ii) decoupling of prescribing from severity; (iii) the surge in biocide use, exerting indirect selective pressure on microbial ecology; and (iv) structural weakness of antibiotic control systems in LMICs, where non-prescription access to antibiotics remained common during the pandemic.

Table 1. Evidence table for antimicrobial resistance among COVID-19 patients

Study design	Author, year	N	Quality	Magnitude of effect	Comments
SR & MA	Langford et al., 2023	148 studies / 362,976 pts	High	Co-infection 5.3%; secondary 18.4%; AMR prevalent in 28% of studies	Most rigorous global estimate; demonstrates gap between antibiotic use and co-infection.
SR & MA	Kariyawasam et al., 2022	First 18 mo. of pandemic	High	Prevalence and types of resistant co-infecting organisms	Earliest comprehensive synthesis; Gram-negative and Gram-positive resistance.
SR & MA (aggregated data)	Khazaei et al., 2024	Global aggregated	High	MDRO prevalence and antibiotic use in healthcare facilities	Stewardship implications for future pandemics.
Global perspective	Ansari et al., 2022	Narrative perspective	Mod.	≈72% antimicrobials vs. ≈8% confirmed co-infection	Documents biocide surge and indirect AMR pressure.
SR (PRISMA)	Alshaikh et al., 2023	130 studies	High	≈78% prescribing; severe 77.4% vs mild 76.8%	Uncoupling of prescribing from severity.
SR & MA (PRISMA 2020)	Bayani et al., 2025	Iranian pts (2020–2025)	High	Up to 100% received AB; quantifies AR and MDR	LMIC PRISMA 2020 model transferable to R. Moldova.

Note: SR = systematic review; MA = meta-analysis; AR = antibiotic resistance; MDR = multi-drug resistance; MDRO = multidrug-resistant organism; Mod. = moderate; Descr. = descriptive; AB = antibiotics. ARR and NNT not applicable.

Discussion. The reviewed evidence supports three operationally relevant conclusions. First, COVID-19 functioned as a powerful amplifier of pre-existing weaknesses in antimicrobial stewardship rather than as a stand-alone driver of new resistance phenomena. Wherever stewardship was already weak, pandemic-era exposure to broad-spectrum antibiotics escalated rapidly; wherever stewardship was strong, the disproportion was still large but proportionally smaller. Second, antibiotic prescribing was largely uncoupled from clinical severity, with severe and non-severe cases receiving nearly identical proportions of antibiotics, indicating that prescribing was driven by clinical anxiety and diagnostic uncertainty. Third, biocide use grew in parallel with antibiotic use, generating additional indirect selective pressure rarely captured by standard AMR surveillance.

These conclusions have practical implications for pandemic preparedness. Empirical antibiotic therapy in viral respiratory pandemics should be reserved for patients with explicit microbiological or strong clinical evidence of bacterial co-infection, with structured de-escalation when culture data become available. Diagnostic stewardship including rapid bacterial diagnostics, biomarker-guided initiation and discontinuation of antibiotics, and explicit decision-support pathways should be strengthened in parallel. Biocide consumption and environmental sampling should be integrated into AMR surveillance under a One Health architecture. For LMIC contexts, including the Republic of Moldova, the pandemic experience offers a clear case for investment in laboratory capacity for timely bacterial diagnostics, pharmaceutical governance to limit non-prescription antibiotic access, and be-

havioral interventions targeting prescribers and the public. *The Bayani Iranian* model illustrates how a national PRISMA 2020 synthesis can be assembled from heterogeneous regional studies. A comparable Moldovan synthesis, combining indexed publications with data from the National Agency for Public Health, would generate the empirical baseline currently missing from international AMR overviews. Table 2 summarizes how each included reference contributes to the methodological architecture of such a future synthesis. Several limitations should be acknowledged. As a narrative synthesis, this article does not provide pooled effect estimates or formal risk-of-bias scoring. The included studies were heterogeneous in time windows, definitions of co-infection versus secondary infection, microbiological methods and reporting of resistance phenotypes. The synthesis was deliberately restricted to AMR aspects. No Moldova-specific primary AMR-during-COVID-19 publications were available at the time of writing, and this absence should drive a future national publication agenda.

Table 2. Methodological contribution of included references to a future Republic of Moldova synthesis

Source	Type	Contribution to the current manuscript
Langford et al., 2023	Global MA	Rigorous global estimate of bacterial co-infection (5.3%) and secondary infection (18.4%); quantifies AMR among reported isolates.
Kariyawasam et al., 2022	Global MA	Earliest synthesis of resistant co-infecting organisms in COVID-19; supports AMR phenotype description.
Khazaei et al., 2024	Aggregated-data MA	Aligns AMR data with antibiotic use within healthcare facilities; stewardship orientation for future pandemics.
Ansari et al., 2022	AMR Insights Perspective	Documents antibiotic vs. co-infection disproportion and biocide surge; supports One Health framing.
Alshaikh et al., 2023	PRISMA SR	Demonstrates uncoupling of prescribing from severity; key argument for diagnostic stewardship.
Bayani et al., 2025	PRISMA 2020 national (Iran)	Methodological template transferable to a Republic of Moldova national synthesis; combines indexed and regional databases.

Conclusions

The available literature shows that antimicrobial resistance among COVID-19 patients reflects a structural disproportion between antibiotic use and confirmed bacterial co-infection rather than a new microbiological phenomenon. Hospitalized COVID-19 patients received antibiotics at rates of approximately 72%–100%, while bacterial co-infection was confirmed in approximately 5%–8% of cases. Antibiotic use was largely uncoupled from clinical severity, and biocide consumption surged in parallel. These findings argue for diagnostic stewardship, evidence-based empirical prescribing protocols and One Health surveillance as priority components of pandemic preparedness. For LMIC contexts including the Republic of Moldova, the next priority is the production of a national PRISMA-compliant synthesis, modeled on the Iranian template, combining microbiological surveillance, antibiotic consumption monitoring and environmental sampling.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AMONG ONCOLOGY PATIENTS***Rezistența antimicrobiană la pacienții oncologici***

CZU: 615.33.015.8:616-006

DOI: 10.5281/zenodo.20179288

Alina FERDOHLEB<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, "Nicolae Testemițanu" State Medical University, Republic of Moldova
E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Alexandru FERDOHLEB<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

PhD hab. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgery No. 2, "Nicolae Testemițanu" USMF
E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Rezumat. Rezistența antimicrobiană reprezintă o provocare majoră în îngrijirea pacienților cu cancer, datorită imunosupresiei profunde rezultate din boală și tratamente (*chimioterapie, transplant de celule stem*). Factorii de risc cheie includ neutropenia prelungită, prezența cateterelor venoase centrale și expunerea repetată la antibiotice cu spectru larg, care favorizează colonizarea și infecțiile cu germeni multidrog-rezistenți. Ratele de rezistență sunt deosebit de crescute în situațiile de *bacteriemii polimicrobiene, neutropenie profundă și transplant allogenice de celule stem hematopoietice* (imunosupresie severă). Modificările politicilor instituționale de utilizare a antibioticelor influențează rapid epidemiologia bacteriană: instituirea programelor de antimicrobial stewardship (auditul prescripțiilor, de-escalarea terapiei) și supravegherea microbiologică continuă pot reduce utilizarea nejustificată a antibioticelor cu spectru larg. Ghidurile Europene (ECIL) subliniază obligativitatea acestor programe și adaptarea tratamentelor empirice la profilul local de rezistență, pentru reducerea mortalității. Republica Moldova se confruntă cu resurse limitate, dezvoltarea infrastructurii microbiologice și elaborarea registrelor naționale de monitorizare a RAM în oncologie sunt priorități strategice.

Cuvinte-cheie: rezistență antimicrobiană, oncologie, neutropenie febrilă, bacteriemie, germeni multirezistenți, stewardship antimicrobian.

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) represents a particularly consequential threat in the care of oncology patients. Individuals undergoing chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or major cancer surgery are among the most vulnerable hospital populations: profound and prolonged neutropenia, disruption of mucosal barriers, central venous catheter use, and repeated courses of broad-spectrum antimicrobials create an environment that favors colonization and infection with multidrug-resistant organisms (MDROs). Bloodstream infections (BSIs) remain a leading cause of morbidity and mortality in this population, and the microbiological landscape of these infections has shifted substantially over the past two decades. *Boldt and colleagues*, in a systematic review of multivariable models across MEDLINE, Embase (Ovid), CINAHL and Web of Science Core Collection, screened

27,151 unique records and included 144 studies; mortality was the most frequently reported outcome (47%), and 45% of studies focused on hemato-oncological patients, making this the largest mapping exercise of clinical predictors of AMR outcomes in cancer to date. Gudiol and colleagues compared 272 episodes of BSI during quinolone prophylaxis (1991–1996) with 283 episodes without prophylaxis (2006–2010) in neutropenic cancer patients, documenting temporal shifts in etiology, resistance patterns and clinical outcomes. *Trecarichi and Tumbarello* provided a standard reference on the current epidemiology and clinical impact of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic cancer patients. Bodro and colleagues compared 194 polymicrobial BSI episodes (10.2%) with 1,702 monomicrobial episodes (89.8%) in cancer patients, finding that MDR was significantly more frequent in polymicrobial BSI (20.6% vs 12.9%; $p = 0.003$), with cholangitis, biliary stenting, neutropenia, corticosteroid therapy and neutropenic enterocolitis as independent risk factors¹.

Righi documented a six-fold increase in carbapenem-resistant *K. pneumoniae* BSI between 2010 and 2013 among HSCT recipients (reaching 0.5% in autologous and 2.9% in allogeneic transplants) and argued for mandatory antimicrobial stewardship programs in every oncology center². The ECIL-4 guidelines by Averbuch and colleagues established a European framework for targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemia and HSCT recipients³, and Mikulska and colleagues provided a comprehensive ECIL-based description of the aetiology and resistance patterns of bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients across European centres⁴.

The aim of the present narrative synthesis was to organize the published evidence on AMR among oncology patients with emphasis on bloodstream infections in neutropenic and HSCT populations and to discuss its implications for antimicrobial stewardship and empirical therapy, with particular reference to the conditions of low- and middle-income countries (LMICs) such as the Republic of Moldova.

Materials and methods

This paper presents a narrative synthesis of open-access and indexed publications addressing antimicrobial resistance in oncology patients. A narrative format was preferred over a formal systematic review because the included evidence spans heterogeneous study designs (systematic reviews of multivariable models, single-center temporal comparisons, cohort studies, European guideline documents and epidemiological surveys) and the aim was to integrate clinical, microbiological and stewardship dimensions rather than to derive new pooled effect estimates.

The literature search was carried out in PubMed/MEDLINE, Embase, CINAHL, Scopus and Web of Science Core Collection. Search terms combined controlled vocabulary and free-

¹ Danielsen, Anders Skyrud, Léa Franconeri, Samantha Page ș.a., Clinical outcomes of antimicrobial resistance in cancer patients: a systematic review of multivariable models, in: *BMC Infectious Diseases*, vol. 23, 2023, art. 247. PMID: PMC10114324.

² Gustinetti, Giulia, Małgorzata Mikulska, Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update, in: *Virulence*, vol. 7, nr. 3, 2016, pp. 280–297. PMID: PMC4871679.

³ Averbuch, Diana, Catherine Cordonnier, David M. Livermore ș.a., Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011), in: *Haematologica*, vol. 98, nr. 12, 2013, pp. 1836–1847.

⁴ Mikulska, Małgorzata, Claudio Viscoli, Christina Orasch ș.a., Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients, in: *Journal of Infection*, vol. 68, nr. 4, 2014, pp. 321–331.

text descriptors related to “antimicrobial resistance”, “multidrug resistance”, “carbapenem resistance”, “ESBL”, “bloodstream infection”, “bacteraemia”, “neutropenia”, “cancer”, “oncology”, “haematological malignancy”, “stem cell transplant” and “antimicrobial stewardship”. Inclusion criteria were full-text articles in English, with adult or mixed populations of cancer or HSCT patients, reporting quantitative data on AMR prevalence, BSI aetiology, resistance phenotypes, risk factors or clinical outcomes. Systematic reviews, cohort studies, temporal comparison studies and European guideline documents were eligible. Studies addressing exclusively outpatient infections or purely in vitro experiments were excluded.

The selected literature was organized into three evidence layers: systematic reviews and large-scale mapping exercises on AMR outcomes in cancer patients⁵; temporal comparison and cohort studies documenting shifts in aetiology, resistance patterns and risk factors for MDR BSI; and European guideline and epidemiological reference documents providing normative and population-level context. For the evidence table (Table 1), the following fields were extracted: study design, author and year, sample size, key findings, study quality and comments.

Results

Three substantive patterns emerged consistently across the reviewed evidence. First, AMR is highly prevalent among oncology patients with BSI, with MDR rates significantly higher in specific clinical subgroups (polymicrobial BSI, prolonged neutropenia, HSCT recipients). Second, the microbiological landscape has shifted toward resistant Gram-negative pathogens, including carbapenem-resistant Enterobacterales and ESBL-producing organisms, while resistant Gram-positive cocci (VRE, MRSA) remain important. Third, antimicrobial stewardship programs are universally recommended by European guidelines but remain unevenly implemented across healthcare settings.

Magnitude and predictors. Boldt and colleagues screened 27,151 records and included 144 studies in their systematic review of multivariable models for clinical outcomes of AMR in cancer patients. Mortality was the most frequently reported outcome (47% of studies), and 45% of studies focused on hemato-oncological patients. The review mapped the most commonly studied predictors of adverse AMR outcomes, providing a framework for risk stratification in oncology-specific stewardship.

Temporal shifts in BSI aetiology. Gudiol and colleagues documented important temporal changes: the shift from Gram-positive to Gram-negative predominance, the emergence of ESBL-producing Enterobacterales, and the rising rates of fluoroquinolone resistance following the withdrawal of quinolone prophylaxis. The comparison of two time periods (1991–1996 vs. 2006–2010) provided one of the clearest demonstrations that antimicrobial policy changes at institutional level produce measurable shifts in the resistance ecology of oncology-associated BSI.

Polymicrobial BSI and MDR. Bodro and colleagues showed that polymicrobial BSI, although representing only 10.2% of episodes in cancer patients, carried a significantly

⁵ Gudiol, Carlota, Marta Bodro, A. Simonetti ș.a., Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients, in: *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 19, nr. 5, 2013, pp. 474–479. PMID: 22524597; Trecarichi, Enrico M., Mario Tumbarello, Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact, in: *Current Opinion in Infectious Diseases*, vol. 27, nr. 2, 2014, pp. 200–210; Bodro, Marta, Carlota Gudiol, Carolina Garcia-Vidal ș.a., Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients, in: *Supportive Care in Cancer*, vol. 22, 2014, pp. 603–610.

higher MDR burden (20.6% vs 12.9% in monomicrobial BSI; $p = 0.003$). Independent risk factors for polymicrobial BSI included cholangitis, biliary stenting, neutropenia, corticosteroid therapy and neutropenic enterocolitis. This finding has direct implications for empirical therapy: polymicrobial BSI in cancer patients requires broader-spectrum coverage and more aggressive source control.

Carbapenem resistance in HSCT. Righi documented a six-fold increase in carbapenem-resistant *K. pneumoniae* BSI between 2010 and 2013 among HSCT recipients, reaching 0.5% in autologous and 2.9% in allogeneic transplants. The practical conclusion was that antimicrobial stewardship programs are not optional but mandatory in oncology centers performing HSCT, and that surveillance cultures and pre-emptive isolation strategies are essential.

Epidemiology and resistance across European centres. Trecarichi and Tumbarello provided the current reference for the epidemiology of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic cancer patients, identifying ESBL-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and MDR *P. aeruginosa* as the dominant resistant pathogens. Mikulska and colleagues described the aetiology and resistance patterns of bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients across European centres, establishing baseline data for the ECIL framework. The ECIL-4 guidelines by Averbuch and colleagues translated this epidemiological evidence into targeted therapeutic recommendations for multi-resistant bacteria in leukemia and HSCT recipients.

Table 1. Evidence table for antimicrobial resistance among oncology patients

Study design	Author, year	N / scope	Quality	Key findings	Comments
SR of multivariable models	Boldt et al., 2023	27,151 records; 144 studies	High	Mortality most frequent outcome (47%); 45% hemato-oncological	Largest mapping of AMR outcome predictors in cancer; framework for risk stratification.
Temporal comparison cohort	Gudiol et al., 2013	272 + 283 BSI episodes (two periods)	High	Shift from Gram-positive to Gram-negative; rising ESBL and FQ resistance	Clearest demonstration that institutional antimicrobial policy changes alter resistance ecology of BSI.
Narrative review	Trecarichi & Tumbarello	Febrile neutropenic cancer patients	High	ESBL-producing Enterobacterales, CR-Kp, MDR <i>P. aeruginosa</i> dominant	Standard reference for Gram-negative AMR epidemiology in febrile neutropenia.
Retrospective cohort	Bodro et al., 2014	1,896 BSI episodes in cancer	High	PBSI 10.2%; MDR 20.6% in PBSI vs 12.9% mono ($p = 0.003$)	Polymicrobial BSI requires broader coverage; risk factors: cholangitis, neutropenia, corticosteroids.

Study design	Author, year	N / scope	Quality	Key findings	Comments
Practical update / review	Righi, 2016	BSI in neutropenic cancer / HSCT	High	6-fold increase in CR-Kp BSI (2010–2013); 0.5% autologous, 2.9% allogeneic	Mandatory stewardship programs in oncology centres performing HSCT.
European guideline (ECIL-4)	Averbuch et al., 2013	Leukemia and HSCT recipients	Guideline	Targeted therapy against MR bacteria in leukemia/ HSCT	European reference framework; translates epidemiological evidence into therapeutic recommendations.
Multicentre epidemiological survey (ECIL)	Mikulska et al., 2014	Adult + paediatric haematology/cancer across European centres	High	Aetiology and resistance patterns of bacteraemias across European centres	Baseline data for ECIL; describes Gram-negative dominance and resistance geography.

Note: SR = systematic review; BSI = bloodstream infection; PBSI = polymicrobial BSI; HSCT = haematopoietic stem cell transplantation; CR-Kp = carbapenem-resistant *K. pneumoniae*; FQ = fluoroquinolone; MR = multi-resistant; ECIL = European Conference on Infections in Leukaemia.

Discussion

The reviewed evidence supports three operationally relevant conclusions. First, AMR in oncology patients is not merely an incidental microbiological finding but a measurable determinant of mortality, treatment failure and prolonged hospitalization, as systematically mapped by Boldt and colleagues. Second, the resistance landscape is dynamic: institutional antimicrobial policies, including quinolone prophylaxis decisions produce measurable shifts in BSI aetiology within relatively short time frames, as demonstrated by Gudiol and colleagues. Third, specific clinical subgroups carry disproportionate MDR risk: polymicrobial BSI, prolonged neutropenia, allogeneic HSCT and biliary complications are consistently identified as independent risk factors for MDR infection.

These findings have direct implications for antimicrobial stewardship in oncology. The ECIL-4 guidelines provide a structured European framework for targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemia and HSCT recipients, and the ECIL epidemiological baseline data generated by Mikulska and colleagues allow centres to benchmark their own resistance patterns against a multi-country reference. The practical message is that oncology-specific stewardship programs should be mandatory rather than optional, as argued by Righi, and that they should incorporate local surveillance cultures, real-time antibiograms, and structured de-escalation protocols.

For LMIC contexts, including the Republic of Moldova, the implications are particularly important. Oncology centres in LMICs frequently lack the microbiological infrastructure for rapid pathogen identification and susceptibility testing, which means that empirical therapy is prolonged and broad-spectrum antibiotics are used more extensively exactly the conditions that favor MDR emergence. The Gudiol temporal comparison model offers a methodological template for evaluating the impact of local antimicrobial policy changes

in Moldovan oncology settings. The Boldt systematic review framework is transferable to a Moldovan national audit of AMR outcomes in hemato-oncological patients. The ECIL-4 guidelines provide an evidence-based starting point for developing Moldovan national recommendations for targeted anti-MR therapy in leukemia and HSCT recipients.

Several limitations should be acknowledged. As a narrative synthesis, this article does not provide pooled effect estimates or formal risk-of-bias scoring. The included studies were heterogeneous in setting, patient populations, MDR definitions and microbiological methodology. Some references were single-center cohorts, while others were systematic reviews or guideline documents. The synthesis was intentionally focused on BSI in neutropenic and HSCT populations; solid-tumor surgical infections and outpatient oncology-associated AMR were not addressed in detail. No LMIC-specific or Moldova-specific primary AMR-in-oncology publications were available in the open-access indexed literature at the time of writing, and this absence should drive a future national publication agenda.

Table 2. Methodological relevance of the included studies for the present narrative synthesis

Source	Type	Contribution to the current manuscript
Boldt et al., 2023	SR of multivariable models	Provides the broadest mapping of AMR outcome predictors in cancer; anchors the risk-stratification discussion.
Gudiol et al., 2013	Temporal comparison cohort	Demonstrates measurable shifts in BSI aetiology and resistance following antimicrobial policy changes.
Trecarichi & Tumbarello	Narrative review	Standard reference for Gram-negative AMR epidemiology in febrile neutropenic cancer patients.
Bodro et al., 2014	Retrospective cohort	Identifies polymicrobial BSI as a high-MDR subgroup; defines risk factors for broader empirical coverage.
Righi, 2016	Practical update	Documents CR-Kp surge in HSCT; supports mandatory stewardship in oncology centres.
Averbuch et al., 2013	ECIL-4 guideline	European normative framework for targeted anti-MR therapy in leukemia/HSCT.
Mikulska et al., 2014	ECIL multi-centre survey	European baseline aetiology and resistance data; complements ECIL-4 guideline recommendations.

Conclusions

The available literature shows that antimicrobial resistance is highly prevalent among oncology patients, with MDR rates significantly elevated in polymicrobial BSI, prolonged neutropenia and allogeneic HSCT. The microbiological landscape has shifted toward resistant Gram-negative pathogens, including carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and ESBL-producing Enterobacterales, while MDR Gram-positive cocci remain important. Institutional antimicrobial policies produce measurable shifts in resistance ecology within short time frames. European guidelines (ECIL-4) provide a normative framework for targeted therapy, but implementation remains uneven. For LMIC contexts including the Republic of Moldova, the priorities are mandatory oncology-specific stewardship programs, local microbiological surveillance, and the production of national data on AMR outcomes in hemato-oncological patients, modeled on the international frameworks reviewed in this synthesis.

**ANALIZA SWOT APLICATĂ FENOMENULUI REZISTENȚEI
ANTIMICROBIENE: REPERE STRATEGICE PENTRU SĂNĂTATEA PUBLICĂ**
*SWOT analysis applied to antimicrobial resistance:
strategic landmarks for public health*

CZU: 613/614:615.33.015.8

DOI: 10.5281/zenodo.20179306

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

dr. în științe medicale, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Larisa SPINEI

<https://orcid.org/0000-0002-5370-9801>

dr. hab. în științe medicale, prof. univ., Catedra de medicină socială și management,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: larisa.spinei@usmf.md

Livia ȚAPU

<https://orcid.org/0000-0002-4424-3501>

student doctorand, Agenția Națională pentru Sănătatea Publică, Chisinau

E-mail: liviatapu@gmail.com

Alexandru FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

dr. hab. în științe medicale, conf. univ., Catedra chirurgie nr. 2

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Greta BĂLAN

<https://orcid.org/0000-0003-3704-3584>

dr. hab. în științe medicale, conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: greta.balan@usmf.md

Olga BURDUNIUC

<https://orcid.org/0000-0002-6944-0800>

Disciplina de Microbiologie și Imunologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail: olgaburduniuc3@gmail.com

Summary. Antimicrobial resistance (AMR) is a strategic public health issue shaped by the interaction between microbiological data, antibiotic-use behaviours, institutional capacity and social determinants. In this context, SWOT analysis can serve as a synthetic tool for translating epidemiological and organisational evidence into intervention priorities. To apply the SWOT matrix to AMR, with emphasis on its utility for strategic planning, integration of the One Health perspective and contextualisation of public health priorities in the Republic of Moldova. A strategy-oriented narrative synthesis was conducted using scientific literature and institutional documents published mainly between 2021 and 2026. WHO, WHO Europe, ECDC and OECD reports, national documents and papers addressing governance, surveillance, health literacy and social determinants of AMR were integrated. The extracted evidence was reorganised into a SWOT matrix and then translated into a TOWS logic for action planning. Strengths include the existence of a national strategic framework,

increasing academic expertise and connection to regional initiatives. Weaknesses include fragmented data, uneven access to diagnostics and variable stewardship implementation. Opportunities arise from the WHO European AMR Roadmap 2023–2030, digitalisation, One Health projects and rapid diagnostics, whereas threats are driven by the growing AMR burden, economic pressure, a limited pipeline of new antibiotics and environmental dissemination. The TOWS matrix points to the need to combine integrated surveillance, health literacy, governance and laboratory investment. SWOT analysis is useful for translating AMR evidence into strategic decisions. It does not replace epidemiological surveillance or economic evaluation, but it supports the prioritisation of vulnerabilities and resources. For the Republic of Moldova, its main value lies in linking the scientific agenda, the institutional response and One Health priorities within a single operational framework.

Key words: antimicrobial resistance; SWOT analysis; public health; One Health; antimicrobial stewardship; LMICs.

Introducere. Rezistența la antimicrobiene a depășit demult statutul de problemă exclusiv microbiologică. În practica sistemelor de sănătate, efectele sale vizează simultan siguranța actului medical, rezultatele clinice, costurile de îngrijire, durata spitalizării, capacitatea de răspuns a laboratoarelor și protecția financiară a gospodăriilor. Din aceste considerente literatura recentă recomandă ca RAM să fie analizată nu doar prin procentul de non-susceptibilitate al unor combinații patogen-antibiotic, ci și prin impactul asupra funcționării sistemului de sănătate și asupra dezvoltării sociale¹.

În Regiunea Europeană, OMS și ECDC tratează RAM ca prioritate strategică și pun la dispoziția statelor membre instrumente operaționale pentru trecerea de la reacții punctuale la guvernare structurată. Roadmap-ul OMS Europa 2023–2030 și ghidul său de implementare descriu o arhitectură de răspuns construită în jurul a cinci arii de acțiune, șase facilitatori și 53 de intervenții, pentru ca fiecare stat să-și poată adapta acțiunile la propriul context instituțional și epidemiologic. În paralel, sinteza europeană a datelor de supraveghere pentru anul 2024 arată că monitorizarea comparabilă rămâne indispensabilă, iar performanța răspunsului depinde de capacitatea fiecărei țări de a transforma datele în decizii. Iar, instrumentele de management strategic pot avea utilitate analitică reală. Analiza SWOT, deși provenită din management și planificare organizațională, oferă un cadru simplu și robust pentru ordonarea factorilor interni și externi care influențează controlul RAM. În cazul rezistenței antimicrobiene, ea permite reunirea într-o singură matrice a infrastructurii de laborator, a cadrului normativ, a comportamentelor populației, a cooperării intersectoriale și a presiunilor epidemiologice și economice. Astfel, o problemă fragmentată este convertită într-o imagine strategică inteligibilă².

¹ World Health Organization Regional Office for Europe. Roadmap on antimicrobial resistance for the WHO European Region 2023–2030 (RC73). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. World Health Organization Regional Office for Europe. Resource guide for the implementation of the Roadmap on antimicrobial resistance for the WHO European Region 2023–2030. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226. doi:10.1016/S0140-6736(24)01867-1. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization Regional Office for Europe. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2024 data: executive summary. Stockholm-Copenhagen: ECDC and WHO Europe; 2025.

² Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Programul național pentru supravegherea și combaterea rezistenței la antimicrobiene pentru anii 2023–2027. Chișinău: Ministerul Sănătății; 2023.

Republica Moldova oferă un cadru relevant pentru această analiză. Existența Programului național pentru supravegherea și combaterea rezistenței la antimicrobiene pentru anii 2023–2027, dezvoltarea unei agende One Health, activarea proiectelor de cercetare precum PhageLand și apariția unei literaturi naționale privind cunoștințele, atitudinile și practicile populației și profesioniștilor creează un nucleu real de acțiune. În același timp, persistă provocări privind integrarea datelor, echitatea accesului la diagnostic și ritmul implementării măsurilor de stewardship. În aceste condiții, analiza SWOT poate funcționa ca instrument de prioritizare și calibrare a răspunsului instituțional.

Scopul lucrării este aplicarea analizei SWOT fenomenului rezistenței antimicrobiene, printr-o sinteză narativă a dovezilor recente, cu accent pe relevanța strategică pentru sănătatea publică și pentru contextul Republicii Moldova.

Materiale și metode

Lucrarea reprezintă o sinteză narativă cu finalitate strategică. Nu a fost urmărită cuantificarea statistică a efectelor RAM, ci reorganizarea critică a dovezilor într-un cadru SWOT util planificării în sănătatea publică. Au fost consultate lucrări științifice și documente instituționale publicate în principal între 2021 și 2026, cu includerea unor surse anterioare considerate fundamentale pentru analiza politicilor și pentru supraveghere³.

Sursele selectate au aparținut la patru categorii: (1) documente strategice și de implementare elaborate de OMS, OMS Europa, ECDC și OECD; (2) lucrări privind guvernanța și revizuirea planurilor naționale de acțiune; (3) studii ecologice și analize privind determinanții sociali ai RAM și ai consumului de antibiotice; (4) surse din Republica Moldova referitoare la programul național, ghiduri, proiecte One Health și cunoștințele, atitudinile și practicile populației și profesioniștilor⁴. Elementele extrase au fost codificate în patru categorii: puncte

World Health Organization Regional Office for Europe. People's knowledge, attitudes and behaviours pertaining to antimicrobial resistance: cross-sectional survey of 14 Member States in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. World Health Organization Regional Office for Europe. People-centred approach to tackling antimicrobial resistance: key principle of the Roadmap on antimicrobial resistance for the WHO European Region 2023–2030. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. OECD. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. Paris: OECD Publishing; 2023. doi:10.1787/ce44c755-en. Willemssen A, Reid S, Assefa Y. A review of national action plans on antimicrobial resistance: strengths and weaknesses, in: *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:90. doi:10.1186/s13756-022-01130-x.

³ Maugeri A, Barchitta M, Puglisi F, Agodi A. Socio-economic, governance and health indicators shaping antimicrobial resistance: an ecological analysis of 30 European countries, in: *Globalization and Health*. 2023;19:12. doi:10.1186/s12992-023-00913-0. Semenova Y, Akhmetova K, Semenov D, et al. Social determinants of health and antibiotic consumption, in: *Antibiotics* (Basel). 2025;14(5):513. doi:10.3390/antibiotics14050513. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study, in: *Lancet Planet Health*. 2021;5:e893–e904. doi:10.1016/S2542-5196(21)00280-1.

⁴ Spinei L, Raevschi E, Ferdohleb A, et al. Rezistența la antimicrobiene: amenințare globală pentru sănătatea publică. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2023. Țapu L, Ferdohleb A, Spinei L, Borrego CM. Knowledge, attitudes, and practices regarding antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: narrative synthesis, in: *One Health & Risk Management*. 2024;47–53. Ciobanu E, Croitoru C, Balan G, Bernic V, Burduniuc O, Ferdohleb A. Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters: project launch in low- and middle-income countries of Eastern Europe, in: *One Health & Risk Management*. 2022;3(2 Suppl):28. doi:10.38045/ohrm.2022.2.05.

forte și puncte slabe, definite ca factori predominant interni ai răspunsului sistemic, respectiv oportunități și amenințări, definite ca factori externi sau micști care influențează implementarea. Ulterior, matricea SWOT a fost transpusă într-o logică TOWS, pentru convertirea observațiilor descriptive în direcții operaționale de acțiune. Această alegere metodologică este justificată prin faptul că RAM este o problemă simultan biologică, organizațională și politică, iar instrumentele de sinteză trebuie să poată integra aceste niveluri fără a le confunda⁵.

Rezultate și discuții

De ce este utilă analiza SWOT pentru rezistența antimicrobiană

Utilitatea principală a analizei SWOT constă în capacitatea de a face inteligibilă o problemă care, altfel, rămâne împărțită între rapoarte microbiologice, documente de politici, campanii de comunicare și studii despre comportamente. În RAM, această fragmentare limitează răspunsul. Un spital poate avea date bune despre patogeni, dar guvernanta slabă a prescrierii; o țară poate avea un program național ambițios, dar acces inegal la diagnostic; populația poate recunoaște termenul de RAM, dar continua să utilizeze antibiotice inadecvat. Analiza SWOT nu rezolvă aceste probleme, însă le plasează într-o hartă analitică unitară. Analiza SWOT este adecvată pentru RAM deoarece distinge între capacitatea internă de răspuns și factorii derivați din mediul extern. Această distincție este esențială. De pildă, creșterea poverii globale a RAM până în 2050 sau limitările portofoliului de antibiotice noi sunt amenințări externe, pe care un singur sistem național nu le poate elimina. În schimb, calitatea supravegherii, viteza diagnosticului, implementarea IPC și stewardship-ul sunt, în mai mare măsură, variabile interne asupra cărora instituțiile pot interveni direct⁶.

⁵ Croitoru, C., Ciobanu, E., Balan, G., Ferdohleb, A., Knowledge, attitudes, and practices of medical students from middle-income countries regarding climate change: the case of Republic of Moldova, in: *Anthropological Researches and Studies*, nr. 15, 2025, pp. 140–153. DOI: 10.26758/15.1.9; Iaconi, O.-S., Balan, G., Ferdohleb, A., Terapia cu bacteriofagi: metodă de combatere a rezistenței la antimicrobiene (analiză narativă), in: *One Health & Risk Management*, ediție specială, supl. 1, 2024, pp. 37–46; Iunac, D., Galben, L., Ferdohleb, A., Ciobanu, E., Balan, G., The use of bacteriophages in the treatment of staphylococcal infection, in: *Anthropological Researches and Studies*, nr. 14, 2024, pp. 302–313. DOI: 10.26758/14.1.21.

⁶ Croitoru, C., Ciobanu, E., Ferdohleb, A., Validarea chestionarului: cunoștințe, atitudini și practici privind fenomenul de antibioretistență la medici, in: *Arta Medica*, nr. 3(84), 2022, pp. 4–15. DOI: 10.5281/zenodo.7305448. Țapu, L., Ferdohleb, A., Burduniuc, O., Spinei, L., Knowledge, attitudes and practices regarding antimicrobial resistance: a study among the general population from the Orhei constructed wetland, in: *Arta Medica*, nr. 1(98), 2026, pp. 15–22. DOI: 10.5281/zenodo.18472348. Ferdohleb, A., Spinei, L., Țapu, L., Ciobanu, E., Croitoru, C., Iaconi, O.-S., Burduniuc, O., Balan, G., Demographic, medical, and social dimensions of population health in the era of antibiotic resistance, in: *Arta Medica*, nr. 1(98), 2026, pp. 23–28. DOI: 10.5281/zenodo.18473553.

Tabelul 1. Matricea SWOT aplicată fenomenului rezistenței antimicrobiene

Componentă	Elemente-cheie	Semnificație strategică	Exemple pentru contextul Republicii Moldova
Puncte forte	Cadru programatic existent; expertiză academică și instituțională; aliniere la agenda One Health; vizibilitate regională a subiectului.	Asigură o bază de pornire pentru politici coerente și pentru argumentarea investițiilor în supraveghere, stewardship și laborator.	Programul național 2023-2027; ghiduri și publicații naționale; rețea academică activă; laborator național de referință și cooperare cu OMS/ECDC
Puncte slabe	Fragmentarea datelor; acces neuniform la diagnostic microbiologic; implementare variabilă a stewardship-ului; alfabetizare în sănătate insuficientă.	Încetinește răspunsul clinic, crește utilizarea empirică a antibioticelor și reduce comparabilitatea indicatorilor naționali.	Disparități între instituții și teritorii; necesar de standardizare a raportării și de consolidare a competențelor profesionale
Oportunități	Roadmap regional OMS; ghiduri people-centred; digitalizare; diagnostic rapid; proiecte internaționale și finanțări One Health.	Permite transformarea RAM dintr-o problemă reactivă într-o agendă de prevenție, reziliență și eficiență economică.	Aplicarea instrumentelor OMS Europa, colaborări de tip PhageLand, integrare a supravegherii de laborator și de mediu
Amenințări	Creșterea poverii RAM, răspândirea patogenilor prioritari, portofoliu antibiotic limitat, presiune economică și diseminare prin mediu și lanțuri alimentare.	Poate depăși capacitatea sistemelor de sănătate de a menține proceduri medicale sigure și bugete sustenabile.	Extinderea rezistenței la bacili Gram-negativi, riscuri nosocomiale, presiune din utilizarea neadecvată și externalități de mediu

Punctele forte: ce poate fi valorificat strategic

Prima categorie de puncte forte este existența unui cadru strategic recunoscut și a unei alinieri explicite cu paradigma One Health. Republica Moldova dispune de Programul național pentru supravegherea și combaterea rezistenței la antimicrobiene pentru anii 2023–2027, construit în logica multisectorială promovată de OMS și compatibil cu direcțiile regionale de acțiune. Tema RAM nu mai trebuie introdusă de la zero în agenda publică; baza programatică există, ceea ce reduce costul instituțional al coordonării și al legitimării intervențiilor.

Un al doilea punct forte este acumularea de expertiză academică și profesională. Ghidurile și materialele naționale, lucrările privind fenomenul RAM, sintezele narative asupra cunoștințelor, atitudinilor și practicilor și contribuțiile proiectelor de cercetare au creat un nucleu cognitiv local important. Această infrastructură intelectuală este relevantă deoarece răspunsul la RAM depinde de capacitatea sistemului de a transforma datele în recomandări, formare profesională și criterii operaționale. Pe de altă parte, trebuie menționată consolidarea elementelor de supraveghere și de laborator. Conectarea Republicii Moldova

la inițiative regionale, existența laboratorului național de referință și dezvoltarea colaborărilor internaționale creează condiții favorabile pentru standardizare și comparabilitate⁷. Din perspectiva SWOT, aceasta reprezintă o resursă strategică, deoarece fără infrastructură de confirmare și raportare niciun program RAM nu poate depăși nivelul intenției.

Punctele slabe: vulnerabilități interne ale răspunsului

Cea mai importantă slăbiciune este fragmentarea dintre cunoaștere, implementare și monitorizare. Numeroase sisteme sanitare, inclusiv cele din regiune, dispun de documente strategice și de mesaje publice corecte, dar întâmpină dificultăți în transformarea lor într-o disciplină instituțională constantă. Revizuirea planurilor naționale de acțiune privind RAM a arătat că multe state formulează obiective robuste, însă rămân deficitare în privința finanțării, evaluării și transpunerii operaționale.

O a doua slăbiciune este accesul neuniform la diagnostic microbiologic și integrarea incompletă a datelor. În absența antibiogramelor rapide sau a unui circuit coerent de raportare, clinicienii rămân mai mult timp în zona tratamentului empiric. Aceasta nu înseamnă doar risc biologic, ci și costuri suplimentare: utilizare extinsă a antibioticelor cu spectru larg, eșec terapeutic și capacitate redusă de a produce indicatori comparabili între instituții.

La acestea se adaugă alfabetizarea în sănătate și comportamentele publice. Raportul OMS Europa privind cunoștințele, atitudinile și comportamentele legate de RAM în 14 state membre, împreună cu lucrările naționale din Republica Moldova, sugerează că percepția socială asupra antibioticelor rămâne adesea insuficient ajustată la riscurile reale. Când populația asociază antibioticul cu un răspuns universal la febră și infecție, presiunea asupra medicului și riscul automedicației rămân ridicate. În termeni SWOT, aceasta este o slăbiciune internă, deoarece afectează direct eficiența politicilor de stewardship și comunicare.

Oportunități: ce poate fi câștigat din mediul extern

Cea mai evidentă oportunitate este disponibilitatea unui cadru regional operațional de implementare. Ghidul de resurse pentru Roadmap-ul OMS Europa 2023–2030 nu oferă doar o declarație de principiu, ci un set explicit de intervenții care pot fi adaptate la contextul național, de la IPC și stewardship până la determinanții sociali și implicarea comunităților. Pentru statele cu resurse limitate, acest tip de arhitectură reduce incertitudinea strategică și facilitează prioritizarea.

Oportunități importante provin și din digitalizare, diagnostic rapid și integrarea mai bună a datelor de laborator cu datele privind consumul de antibiotice și cu indicatorii clinici. Din perspectivă de sănătate publică, aceste instrumente permit trecerea de la o logică retrospectivă la una anticipativă: nu doar raportarea rezistenței observate, ci și identificarea timpurie a zonelor de vulnerabilitate și a resurselor necesare.

⁷ Puia, R., Buta, G., Ferdohleb, A., Todiraș, M., The concept of the biobank information system at Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova, in: *One Health & Risk Management*, ediție specială, supl. 1, 2024, pp. 70–75; Țapu, L., Ferdohleb, A., Spinei, L., Borrego, C.M., Knowledge, attitudes, and practices regarding antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: narrative synthesis, in: *One Health & Risk Management*, ediție specială, supl. 1, 2024, pp. 47–53; Ferdohleb, A., Iaconi, O.-S., Balan, G., Galben, L., Dziejewit, L., Borrego, C.M., Public health problem of resistant bacteria in low- and middle-income countries, following the example of Moldova, in: *One Health & Risk Management*, vol. 5, nr. 1, 2024, pp. 34–42. DOI: 10.38045/ohrm.2024.1.05.

Un alt nivel de oportunitate îl constituie colaborările One Health. Proiecte precum PhageLand și interesul regional pentru supravegherea apelor uzate, a mediului și a interfeței om-animal-mediul extind răspunsul dincolo de spital. Iar, RAM poate fi abordată nu doar prin reducerea utilizării inadecvate a antibioticelor, ci și prin limitarea rezervoarelor și rutelor de diseminare.

Amenințări: presiuni externe care pot depăși răspunsul intern

Cea mai serioasă amenințare este magnitudinea fenomenului. Analiza globală GBD 2021 arată că povara RAM rămâne ridicată și că, în absența unor intervenții mai eficiente, consecințele până în 2050 pot deveni și mai severe. Această tendință contează strategic deoarece obligă sistemele naționale să lucreze sub presiune dublă: să răspundă infecțiilor rezistente actuale și, simultan, să prevină amplificarea viitoare a fenomenului.

O altă amenințare este distribuția inegală a resurselor și „marea diviziune” dintre Nordul și Sudul global, descrisă în literatura recentă despre RAM. Chiar și în interiorul regiunilor europene, diferențele de capacitate instituțională, finanțare și acces la produse medicale pot amplifica inechitățile. Pentru țările cu spațiu fiscal mai limitat, orice întârziere în consolidarea laboratorului sau a stewardship-ului riscă să genereze costuri mai mari decât în sistemele mai robuste.

În același timp, trebuie recunoscută amenințarea reprezentată de mediul extraclinic. Utilizarea antimicrobienelor în agroalimentar, diseminarea rezistenței prin apă și lanțuri de producție și circulația rapidă a populațiilor și bunurilor fac ca succesul intern al unui program național să poată fi subminat de presiuni exogene. În acest punct, paradigma One Health devine o condiție practică de eficiență.

Tabelul 2. Direcții TOWS derivate din matricea SWOT

Tip strategic	Logică strategică	Exemple de acțiuni prioritare
SO	Valorificarea punctelor forte pentru utilizarea oportunităților externe.	Operaționalizarea programului național prin proiecte pilot de diagnostic rapid, tablouri de bord și extinderea cooperării internaționale; utilizarea expertizei academice pentru ghiduri și formare continuă.
WO	Utilizarea oportunităților externe pentru corectarea slăbiciunilor interne.	Accesarea instrumentelor OMS Europa și a proiectelor One Health pentru reducerea fragmentării datelor, standardizarea supravegherii și dezvoltarea competențelor în stewardship și microbiologie.
ST	Utilizarea punctelor forte pentru diminuarea amenințărilor.	Consolidarea IPC, a supravegherii patogenilor prioritari și a politicilor de prescriere pe baza infrastructurii și cadrului normativ existente; comunicare publică ținută pentru reducerea cererii nejustificate.
WT	Reducerea simultană a slăbiciunilor și a expunerii la amenințări.	Stabilirea unui nucleu minim național de indicatori AMR/AMU, protejarea finanțării de bază pentru laborator și prevenție și integrarea componentelor de mediu și agricultură pentru limitarea externalităților.

Relevanța specifică pentru Republica Moldova

Aplicată Republicii Moldova, matricea SWOT sugerează că țara se află într-o etapă favorabilă, dar fragilă. Existența programului național, colaborările cu OMS și prezența unei comunități științifice active reprezintă o bază reală pentru progres. În același timp, dacă nu sunt reduse rapid discrepanțele de implementare și de acces la diagnostic, aceste avantaje riscă să rămână distribuite neuniform între instituții și teritorii.

Literatura națională asupra cunoștințelor, atitudinilor și practicilor oferă un indiciu important: comportamentele sociale privind antibioticele trebuie tratate ca parte a infrastructurii strategice, nu ca anexă educațională. O populație cu alfabetizare în sănătate insuficientă poate diminua o parte din eforturile clinice, prin automedicație, presiune de prescriere sau utilizare inadecvată a resturilor medicamentoase. Din această cauză, în cazul Republicii Moldova, comunicarea publică și formarea profesională trebuie să figureze în același pachet strategic cu supravegherea și laboratorul. Iar, pentru o țară aflată la intersecția dintre provocări economice, mobilitate regională și nevoia de modernizare instituțională, analiza SWOT evidențiază și importanța secvențierii deciziilor. Nu toate intervențiile pot fi realizate simultan, dar unele au randament sistemic mai mare: standardizarea indicatorilor AMR/AMU, întărirea circuitului microbiologie-clinică-decizie și integrarea componentelor de mediu și agricultură pot produce beneficii multiple, clinic, economic și organizațional.

Analiza SWOT are avantaje importante de claritate, dar și limitări. Ea simplifică inevitabil realitatea și nu exprimă, prin ea însăși, mărimea efectelor, relațiile cauzale sau raportul cost-eficacitate al intervențiilor. De asemenea, clasificarea unui element ca punct forte sau oportunitate poate depinde de scara de analiză și de momentul evaluării. În plus, RAM este un fenomen dinamic, iar o matrice statică trebuie actualizată periodic pentru a rămâne utilă.

Cu toate acestea, deoarece RAM implică simultan date microbiologice, politici publice, infrastructură, comportamente și mediu, un instrument de sinteză strategică rămâne valoros. Analiza SWOT nu înlocuiește supravegherea epidemiologică, evaluarea economică sau cercetarea clinică, dar poate ajuta la ordonarea lor într-o logică decizională coerentă.

Concluzii.

Analiza SWOT aplicată RAM este utilă pentru transformarea unei probleme dispersate între microbiologie, politici publice și comportamente sociale într-un cadru unic de interpretare strategică. Principalele puncte forte sunt existența cadrului programatic, creșterea expertizei academice și conectarea la inițiative regionale și la abordarea One Health. Slăbiciunile majore sunt fragmentarea datelor, accesul neuniform la diagnostic, implementarea variabilă a stewardship-ului și persistența lacunelor de alfabetizare în sănătate. Oportunitățile cele mai relevante derivă din Roadmap-ul OMS Europa, digitalizare, diagnostic rapid, cooperare intersectorială și proiecte de tip PhageLand. Amenințările sunt reprezentate de creșterea continuă a poverii RAM, inechitățile de resurse, presiunea economică și diseminarea rezistenței prin mediu și lanțurile alimentare. Totodată, Republica Moldova, valoarea practică a analizei SWOT constă în capacitatea sa de a prioritiza intervențiile și de a lega răspunsul clinic, laboratorul, comunicarea publică și agenda One Health într-o viziune operațională comună.

**STUDIU BIBLIOGRAFIC PRIVIND OPRIREA
CONTRACEPȚIEI LA MENOPAUZĂ**
Bibliographic study on stopping contraception at menopause

CZU: [618.2+618.4](043.2)
DOI: 10.5281/zenodo.20179319

Teofana BIBIRE

<https://orcid.org/0009-0001-8047-1448>

student, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași, România

E-mail: teofanabibire@yahoo.com

Summary. Menopause management focuses on reducing symptoms associated with this natural transition, preventing long-term complications, and improving quality of life. The studies reviewed are dedicated to complex research on contraception but also include the issue of contraception during menopause.

Menopause is a time of transition, with menopausal symptoms often beginning 1-2 years before the last menstrual period, during the perimenopause period. These symptoms can in some cases last an average of seven years, with 20% of women experiencing vasomotor symptoms (hot flashes and sweating) up to 15 years after the menopausal transition.

Stopping contraception during menopause is a process that requires careful consideration, and the decision should be made in conjunction with your gynecologist. In general, contraception can be stopped when it is confirmed that a woman has entered menopause, that is, she has not had a period for at least 12 consecutive months, and she is of the age appropriate for menopause (usually over 50 years). Menopause and the management of associated symptoms can be very difficult for both patients and clinicians and can have a negative impact on quality of life.

Key words: contraception, menopause, effectiveness, monitoring, management

1. Introducere

Menopauza este o perioadă de tranziție, simptomele menopauzei încep adesea cu 1-2 ani înainte de ultima perioadă menstruală, în perioada perimenopauză. Aceste simptome în unele cazuri pot dura în medie șapte ani, 20% dintre femei prezentând simptome vasomotorii (bufeuri și transpirații) până la 15 ani după tranziția la menopauză.

Simptome frecvente ale menopauzei:

- Bufeurile și transpirațiile nocturne
- Tulburările de somn
- Schimbările de dispoziție și iritabilitatea
- Scăderea libidoului
- Uscăciunea vaginală și disconfortul în timpul actului sexual
- Pierderea densității osoase
- Creșterea în greutate și modificările metabolismului.

Managementul menopauzei se concentrează pe reducerea simptomelor asociate cu această tranziție naturală, prevenirea complicațiilor pe termen lung și îmbunătățirea calității vieții.

Oprirea contracepției în timpul menopauzei este un proces care necesită atenție, iar decizia trebuie luată împreună cu medicul ginecolog. În general, contracepția poate fi oprită atunci când este confirmat faptul că femeia a intrat în menopauză, adică nu a mai avut menstruație timp de cel puțin 12 luni consecutive și are vârsta corespunzătoare menopauzei (de obicei peste 50 de ani)¹.

2. Aspecte ce trebuie urmărite înainte de oprirea contracepției

a. Vârsta femeii

➤ Dacă vârsta la care s-a instalat menopauza este sub 50 de ani, este recomandat să se continue utilizarea contracepției timp de cel puțin 2 ani după ultima menstruație.

➤ Dacă vârsta la care s-a instalat menopauza este peste 50 de ani, contracepția este necesară doar pentru un an după ultima menstruație.

b. Confirmarea menopauzei

➤ Dacă menstruațiile sunt neregulate, poate fi utilă testarea nivelului de hormon foliculostimulant (FSH). Valori ridicate ale FSH (peste 30-40 UI/L) indică instalarea menopauzei.

➤ Testele hormonale nu sunt întotdeauna necesare, istoricul menstrual este suficient în multe cazuri².

c. Tipul de contracepție utilizat

➤ Contraceptive hormonale combinate (pilule, plasturi, inele): pot masca simptomele menopauzei (ex. bufeurile). Acestea sunt de obicei oprite la vârsta de 50 de ani și pot fi înlocuite cu alte opțiuni (de exemplu, THS – terapia hormonală substitutivă).

➤ DIU hormonal (dispozitiv intrauterin): poate rămâne pe loc până la expirare (de obicei 5 ani). Unele tipuri pot fi utilizate și ca parte a terapiei hormonale.

➤ Metode de barieră (prezervative): pot fi utilizate ca metodă de tranziție, mai ales după oprirea altor contraceptive.

➤ Sterilizarea permanentă: Dacă este deja realizată, nu mai este necesară o altă formă de contracepție³.

3. Recomandări înainte de oprirea contracepției

a. Consultare unui medic ginecolog:

➤ acesta poate confirma menopauza și recomanda cu privire la momentul potrivit pentru a opri contracepția;

➤ în caz de simptome persistente (bufeuri, uscăciune vaginală etc.), medicul poate recomanda terapia hormonală substitutivă (THS).

b. Monitorizarea simptomelor menopauzei:

¹ Gatenby C., Simpson P., Menopause: Physiology, definitions, and symptoms, in: *Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 38, Issue 1, 2024, 101855

² Santoro N, Roeca C, Peters B.A, Neal-Perry G., The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options., in: *J Clin Endocrinol Metab.*, 2021 Jan 1; 106 (1):1-15.

³ Mansour D., Inki P., Danielsson G.K., Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature, in: *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, volume 15, 2010.

➤ în cazul opririi utilizării contraceptivelor hormonale, simptomele menopauzei pot să apară. Acest lucru este normal, dar poate necesita ajustări de tratament.

c. Evitarea întreruperii bruște **fără supraveghere medicală**.

4. Concluzii

Este necesară consultarea medicul ginecolog pentru a decide momentul potrivit de oprire a contracepției, pe baza istoricului menstrual și vârsta.

Menopauza și gestionarea simptomelor asociate pot fi foarte dificile atât pentru pacienți, cât și pentru clinicieni și pot avea un impact negativ asupra calității vieții.

MIRIZZI SYNDROME TYPE II WITH CHOLECYSTO-CHOLEDOCHAL FISTULA: A CASE REPORT

Sindromul Mirizzi tip II cu fistulă colecisto-coledociană: studiu de caz

CZU: 616.366-003.7-06-07-089

DOI: 10.5281/zenodo.20701809

Ivan CUCU

<https://orcid.org/0009-0002-1086-8746>

PhD Student, Laboratory of Reconstructive Surgery of the Digestive Tract, INCMS, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

E-mail: ivan.cucu@usmf.md

Alexandru FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-3290-8139>

Dr. hab. med. sci., University Professor, Department of Surgery No. 2, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

E-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Eugen TCACIUC

<https://orcid.org/0000-0002-2362-1788>

Dr. hab. med. sci., University Professor, Head of the Department of Gastroenterology, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

E-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

Alina FERDOHLEB

<https://orcid.org/0000-0003-1344-5466>

Dr. med. sci., Associate Professor, Department of Social Medicine and Management, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

E-mail: alina.ferdohleb@usmf.md

Adrian HOTINEANU

<https://orcid.org/0009-0001-8791-0810>

Dr. hab. med. sci., University Professor, Head of Department of Surgery No. 2, *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova

E-mail: adrian.hotineanu@usmf.md

Summary. Mirizzi syndrome (MS) is a rare complication of longstanding gallstone disease, characterized by extrinsic compression or fistulization of the common bile duct (CBD) by an impacted calculus in the gallbladder infundibulum or cystic duct. Type II MS, defined by a cholecysto-choledochal fistula involving less than one-third of the CBD circumference, accounts for approximately 38% of MS cases in national surgical series, while preoperative diagnosis remains challenging and is often established only intraoperatively. We report the case of a 62-year-old male patient admitted to the Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Department of the IMSP Republican Clinical Hospital (RCH), Chișinău, Republic of Moldova, with a 10-day history of right hypochondrial pain, jaundice, nausea and vomiting. The workup included abdominal ultrasonography (USG), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), laboratory investigations and intraoperative findings. USG revealed a dilated CBD (33 mm), a thickened gallbladder wall (5–7.5 mm) and perivesicular col-

lections, whereas ERCP confirmed MS type II with a visible cholecysto-choledochal fistula, biliary stenting being performed successfully. Laboratory findings showed cholestasis, hepatocytolysis, reactive pancreatitis and electrolyte imbalances. Open cholecystectomy with repair of the 0.6 cm CBD defect on a Kehr T-tube drainage was performed, and histopathology confirmed chronic calculous cholecystitis with acute exacerbation, with an uneventful postoperative course. MS type II remains a surgical challenge that requires a multidisciplinary preoperative approach; the combination of ERCP with biliary stenting and open cholecystectomy with Kehr drainage proved safe and effective, with a favourable clinical outcome over 17 days of hospitalization. Accurate classification according to Csendes 2008 is essential for tailoring the surgical technique.

Key words: Mirizzi syndrome; cholecystocholedochal fistula; common bile duct; Kehr drainage; ERCP; cholelithiasis.

Introduction. Mirizzi syndrome (MS) is a rare but serious complication of chronic cholelithiasis, first described by Pablo Luis Mirizzi in 1948. It is defined by extrinsic compression of the common hepatic or common bile duct (CBD) by a calculus impacted in the gallbladder infundibulum or cystic duct, with or without a cholecysto-biliary fistula, and its overall incidence ranges from 0.7% to 1.4% among patients undergoing cholecystectomy¹.

The Csendes 2008 classification, the most widely adopted, defines five types based on the degree of CBD involvement: type I (extrinsic compression without fistula), type II (fistula occupying less than one-third of the CBD circumference), type III (one-third to two-thirds CBD involvement), type IV (more than two-thirds or complete CBD destruction), and type V (any type with an additional cholecysto-enteric fistula). Type II is the most frequently encountered form in national series, representing 38.3% of cases².

Preoperative diagnosis is notoriously difficult, being achieved in fewer than 30% of cases, as the clinical and radiological presentation mimics malignant biliary obstruction. The combination of abdominal ultrasonography (USG), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) constitutes the recommended diagnostic algorithm³.

¹ Erben, Y.; Benavente-Chenhalls, L.A.; Donohue, J.M.; Que, F.G.; Kendrick, M.L.; Reid-Lombardo, K.M.; Farnell, M.B.; Nagorney, D.M. Diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome: 23-year Mayo Clinic experience, in: *Journal of the American College of Surgeons*, 2011, vol. 213, nr. 1, pp. 114-119; Ferdohleb, A. *Eficiența clinico-funcțională a tratamentului chirurgical al stricturilor biliare benigne*. Teză de doctor habilitat, specialitatea Chirurgie. Chișinău, 2020. Disponibil online în Repozitoriul USMF, handle: 20.500.12710/31204; Ferdohleb, A. *Eficiența clinico-funcțională a tratamentului chirurgical contemporan al stricturilor biliare benigne*. Monografie. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”, 2018. 295 p. Disponibil online în Repozitoriul USMF, handle: 20.500.12710/30652.

² Tataria, R.D.; Salgaonkar, H.P.; Maheshwari, G.; Halder, P.J. Mirizzi syndrome: a scoring system for preoperative diagnosis, in: *Saudi Journal of Gastroenterology*, 2018, vol. 24, nr. 5, pp. 274-281; 3; Ji, X.; Yang, Z.; Ma, S.R.; Jia, W.; Zhao, Q.; Xu, L.; Kan, Y.; Cao, Y.; Wang, Y.; Fan, B.J. Use of different pathology classification systems in the preoperative imaging of Mirizzi syndrome, in: *Archives of Medical Science*, 2019, vol. 15, nr. 5, pp. 1288-1294; Kulkarni, S.S.; Hotta, M.; Sher, L.; Selby, R.R.; Parekh, D.; Buxbaum, J.; Stapfer, M. Complicated gallstone disease: diagnosis and management of Mirizzi syndrome, in: *Surgical Endoscopy*, 2017, vol. 31, nr. 5, pp. 2215-2222.

³ Moosa, H.; Jaffer, S.; Khan, M.N.; Aftab, A.; Hussain, R.; Mirza, A.; Zuberi, M.A.W.; Iftikhar, A.; Shah, H.H.; Patoli, S.; Jobran, A.W.M.; Yusuf, F.H.; Rauf, S.A. Mirizzi syndrome: clinical insights, diagnostic challenges and surgical outcomes. A 5-year experience in a tertiary care hospital in Pakistan, in: *Qatar Medical Journal*, 2025, vol. 2025, nr. 1, art. 8; Bueno Lledó, J.; Barber, S.M.;

Surgical management of MS type II consists of partial cholecystectomy and repair of the CBD defect, preferably with a Kehr T-tube drainage or hepaticojejunostomy depending on the extent of the fistula. We report a detailed case of MS type II diagnosed and treated at the IMSP Republican Clinical Hospital (RCH), Chișinău, Republic of Moldova, with a favourable surgical outcome⁴.

Case Presentation.

Patient demographics and presentation.

A 62-year-old male patient (B., born 05.06.1954, resident of the Republic of Moldova) was admitted on 17.02.2017 at 18:15 to the Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Department (Ward 3) of the IMSP Republican Clinical Hospital (RCH), Chișinău, Republic of Moldova. He was referred by the Emergency Medical Service, following a 10-day history (onset 07.02.2017) of progressive right hypochondrial and epigastric pain radiating to the right shoulder and lumbar belt, associated with nausea, vomiting and general weakness. Outpatient treatment had been administered without improvement⁵.

The patient denied alcohol consumption, tobacco use and known drug allergies. No significant hereditary or infectious disease history was recorded (HIV, HBV, HCV negative). A past history of tuberculosis contact was noted.

Physical examination. On admission, the patient was in a moderate general condition. Vital signs were as follows: blood pressure 125/85 mmHg, pulse 73 bpm, respiratory rate 18/min. The skin and mucous membranes were icteric/subicteric. Abdominal examination revealed tenderness on palpation in the right hypochondrium and epigastric region; the abdomen was soft and Murphy's sign was positive. No palpable lymphadenopathy was found, and Giordano's sign was negative bilaterally.

Ibáñez, J.C.; Torregrosa, A.G.; López-Andújar, R. Update on the diagnosis and treatment of Mirizzi syndrome in the laparoscopic era: our experience in 7 years, in: *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 2014, vol. 24, nr. 6, pp. 495-501; Lai, W.; Huang, Y.; Wei, W.; Zheng, H.; Yang, Y.; Zhou, Y. Effect of endoscopic retrograde cholangiopancreatography combined with laparoscopy and choledochoscopy on the treatment of Mirizzi syndrome, in: *Chinese Medical Sciences Journal*, 2013, vol. 28, nr. 2, pp. 72-77.

⁴ Ferdohleb, A.; Anton, M. Aspecte contemporane în diagnosticul și tratamentul sindromului Mirizzi, in: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr. 4(64), pp. 88-94; Cucu, I.; Ferdohleb, A. Managementul chirurgical în abordarea diferitelor tipuri de sindrom Mirizzi, in: *Patrimoniul cultural de ieri. Implicații în dezvoltarea societăților durabile de mâine*, ed. a XI-a, Chișinău, 11-12 februarie 2025, pp. 284-285; Cucu, I.; Ferdohleb, A.; Hotineanu, A. Sindromul Mirizzi: sinteză narativă, in: *Patrimoniul cultural de ieri. Implicații pentru dezvoltarea societății de mâine*, ed. a X-a, Chișinău, 19-20 septembrie 2024, pp. 593-599; Cucu, I.; Hotineanu, A.; Ferdohleb, A. Sindromul Mirizzi: particularități de diagnostic și opțiuni de tratament chirurgical, in: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2022, nr. 3(74), pp. 156-162; Hotineanu, A.; Cazacov, V.; Ferdohleb, A. ș.a. *Recomandări practice de diagnostic și tratament a pacientului chirurgical*. Chișinău: 2024.

⁵ Chen, Y.; Wu, S.; Wang, L.; Yang, J. Surgical strategies for Mirizzi syndrome: a ten-year single-center experience, in: *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2022, vol. 14, nr. 2, pp. 107-119; Sui, X.; Li, M.; Zhang, D. Clinical outcomes and treatment strategy of Mirizzi's syndrome treated with surgery, in: *The American Surgeon*, 2025, vol. 91, nr. 1, pp. 31-37. DOI: 10.1177/00031348241267955; Brunt, L.M.; Deziel, D.J.; Telem, D.A.; Strasberg, S.M.; Agarwal, R.; Asbun, H. et al. Safe Cholecystectomy Multi-Society Practice Guideline and State-of-the-Art Consensus Conference on Prevention of Bile Duct Injury During Cholecystectomy, in: *Annals of Surgery*, 2020, vol. 272, nr. 1, pp. 3-23.

Diagnostic workup - laboratory investigations. The hemogram revealed leukocytosis ($11.0\text{--}12.0 \times 10^9/\text{l}$, subsequently $4.0 \times 10^9/\text{l}$ post-treatment), haemoglobin 128–132 g/l, haematocrit 0.34–0.39 and an elevated erythrocyte sedimentation rate (VSE 72 mm/h). The biochemical profile confirmed a cholestasis and hepatocytolysis syndrome: total bilirubin 22 $\mu\text{mol/l}$ (N: 3.3–18.8), direct bilirubin 8 $\mu\text{mol/l}$ (N: <3.3), AST 67 mmol/l/h (N: 0.1–0.45) and ALT 88 mmol/l/h (N: 0.1–0.68). Serum amylase was elevated at 62 g/l/h (N: 16–30), consistent with reactive pancreatitis. Significant electrolyte imbalances were documented: hyponatraemia (130 mmol/l; N: 135–145) and marked hypocalcaemia (calcium 2.15 mmol/l; N: 2.25–2.75 mmol/l). Coagulation studies showed fibrinogen 3.9 g/l and a prothrombin index within normal limits, while blood glucose fluctuated between 5.4 and 8.5 mmol/l.

Table 1. Key laboratory values at admission and during hospitalization

Parameter	Reference range	Admission	During hospitalization
Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	3.3–18.8	38 $\uparrow$	22 $\uparrow$
Direct bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	<3.3	22 $\uparrow$	8 $\uparrow$
AST (mmol/l/h)	0.1–0.45	70 $\uparrow$	67 $\uparrow$
ALT (mmol/l/h)	0.1–0.68	86 $\uparrow$	88 $\uparrow$
Amylase (g/l/h)	16–30	120 $\uparrow$	62 $\uparrow$
Calcium (mmol/l)	2.25–2.75	2.15 $\downarrow$	2.25
Sodium (mmol/l)	135–145	130 $\downarrow$	140
Leukocytes ($\times 10^9/\text{l}$)	4.0–9.0	14.0 $\uparrow$	11.0 $\rightarrow$ 4.0
VSE (mm/h)	2–15	58 $\uparrow$	72 $\uparrow$
Haematocrit	0.36–0.48	0.39	0.34

Note: $\uparrow$ = elevated above normal; $\downarrow$ = below normal; N = normal range.

Ultrasonography (USG). Abdominal USG (exam no. 306, 17.02.2017, Republican Endoscopy Center, RCH) demonstrated hepatomegaly (right lobe 145 mm, left lobe 76 mm), a markedly dilated CBD measuring 33 mm (normal <8 mm), a deformed and thickened gallbladder wall (5–7.5 mm) with perivesicular fluid collections, and an enlarged pancreatic head (38 mm). These findings were strongly suggestive of extrahepatic biliary obstruction with associated reactive pancreatitis.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). ERCP was performed on 21.02.2017 and confirmed the diagnosis of MS type II, demonstrating a cholecysto-choledochal fistula involving less than one-third of the CBD circumference. A biliary stent was successfully placed to achieve biliary decompression and to facilitate preoperative optimization. The radiographic images (ARCADIS system) showed a clearly dilated CBD with the stent in situ.

Table 2. Preoperative diagnostic investigations

Investigation	Findings	Significance
USG abdomen (17.02.2017)	CBD 33 mm, gallbladder wall 5–7.5 mm, perivesicular fluid, pancreatic head 38 mm	Extrahepatic obstruction, reactive pancreatitis
ERCP (21.02.2017)	Cholecysto-choledochal fistula <1/3 CBD, stent placed	MS type II confirmed, biliary decompression
CT abdomen	Performed for differential diagnosis with malignancy	Excluded neoplasm

Investigation	Findings	Significance
Histopathology (U938)	Chronic calculous cholecystitis with acute exacerbation (hyperplastic)	Confirms underlying chronic inflammatory process

Surgical intervention. Following seven days of preoperative preparation, including biliary stenting, correction of electrolyte imbalances and general optimization, the patient underwent open surgical intervention on 24.02.2017 (protocol no. 133; start 11:30, end 13:15). Intraoperative findings confirmed MS type II: a cholecysto-choledochal fistula with a 0.6 cm CBD wall defect was identified. The procedure comprised an upper midline laparotomy, cholecystectomy with careful dissection of the inflammatory adhesions, identification and repair of the CBD fistula defect using primary closure, and Kehr T-tube biliary drainage of the CBD. Histopathological examination (no. U938, 02.03.2017) of the resected gallbladder specimen confirmed chronic calculous cholecystitis with acute hyperplastic exacerbation (four fragments; macroscopically, a fibrotic mucosa with adipose degeneration of the gallbladder wall and calculi).

Postoperative course and outcome. The patient was managed postoperatively in the Intensive Care Unit (TI no. 4) from 24.02.2017 to 27.02.2017 (three days), then transferred to the Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery ward. A fistulography was performed postoperatively to verify biliary tract patency, and the postoperative period was uneventful. The patient was discharged on 06.03.2017 (17 days of total hospitalization) in an improved condition, with temporary work incapacity, and medical certificate no. 269844 was issued. Discharge recommendations included diet no. 5 (hepatobiliary), limitation of physical effort for 32 days, outpatient follow-up with the family physician, clinical control at one month and pharmacological treatment.

Discussion. MS type II is a surgically challenging entity that requires both accurate preoperative classification and individualized surgical planning. In this case, the clinical presentation – right hypochondrial pain, jaundice and elevated biliary enzymes in the context of a 10-day history – was consistent with published cohorts, in which MS typically presents with obstructive jaundice (52-100% of cases), pain (100%) and fever (61.6%). The USG finding of a CBD diameter of 33 mm was particularly striking. Although USG has a diagnostic sensitivity of only 8.3-27% for MS specifically, it provides essential preliminary data on biliary dilation and gallbladder morphology. In our case, the severely dilated CBD (>30 mm) directed attention toward a significant obstructive process, warranting ERCP.

ERCP, considered the gold standard for MS diagnosis with a mean sensitivity of 76.2%, confirmed the cholecysto-choledochal fistula and enabled simultaneous therapeutic biliary stenting, achieving CBD decompression before surgery. This two-stage approach – ERCP stenting followed by open surgery – is increasingly recommended for MS types II–III to reduce operative bleeding, improve visualization and allow optimization of comorbidities. Biochemically, the patient exhibited a complete cholestasis, hepatocytolysis–pancreatitis triad, with marked hypocalcaemia (2.15 mmol/l) that required specific correction. Hypocalcaemia in the context of acute pancreatitis and obstructive jaundice is a recognized marker of disease severity⁶.

⁶ Yuan, H.; Yuan, T.; Sun, X.; Zheng, M. A minimally invasive strategy for type II Mirizzi syndrome: combined endoscopic with laparoscopic approach, in: Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2016, vol. 26, nr. 3, pp. 248-252; Senra, F.; Navaratne, L.; Acosta, A.;

The intraoperative CBD defect measured 0.6 cm ($<1/3$ CBD), confirming the Csendes type II classification. According to the national surgical series at RCH (73 patients, 2000–2022), type II accounted for 38.3% of MS cases, all managed with CBD defect repair on Kehr drainage – identical to the technique employed here. This approach preserves biliary continuity and avoids the complexity of hepaticojejunostomy, which is reserved for types III–IV. Limitations of this report include the absence of MRCP in the preoperative workup (which could have provided additional anatomical detail) and the retrospective nature of documentation from the medical records. Furthermore, long-term follow-up data beyond discharge are not available.

Conclusions. Mirizzi syndrome type II with a cholecysto-choledochal fistula is a rare but treatable complication of cholelithiasis. This case illustrates that accurate preoperative classification using ERCP - combined with biliary stenting, electrolyte correction and subsequent open cholecystectomy with Kehr T-tube drainage – yields excellent surgical outcomes. Intraoperative confirmation of the CBD defect size ($<1/3$ of the circumference) is essential for appropriate surgical technique selection according to the Csendes 2008 classification. Surgeons operating in high-volume biliary centres should maintain awareness of this entity in order to avoid iatrogenic CBD injury.

Martínez-Isla, A. Laparoscopic management of type II Mirizzi syndrome, in: *Surgical Endoscopy*, 2020, vol. 34, nr. 5, pp. 2303-2312; Nassar, A.H.M.; Nassar, M.K.; Gil, I.C.; Ng, H.J.; Yehia, A.M. Single-session laparoscopic management of Mirizzi syndrome: feasible and safe in specialist units, in: *Surgical Endoscopy*, 2021, vol. 35, nr. 7, pp. 3286-3295; Nag, H.H.; Sachan, A.; Nekarakanti, P.K. Laparoscopic versus open surgical treatment of patients with Mirizzi syndrome: a comparative study, in: *Journal of Minimal Access Surgery*, 2020, vol. 16, nr. 3, pp. 215-219.



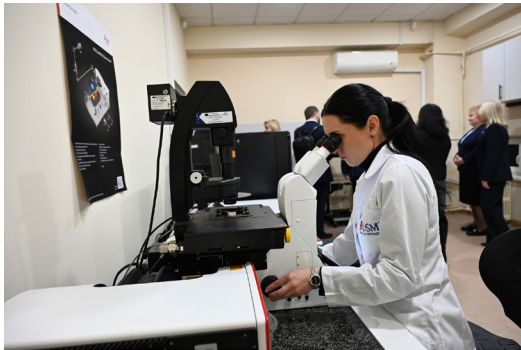
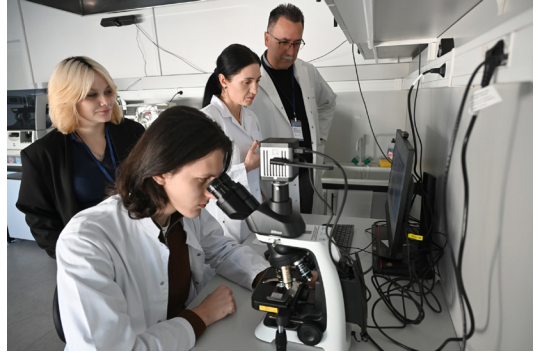
Medici în activitate. Colaj realizat în baza fotografiilor de pe pagina web a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, precum și alte instituții medicale. <https://www.usmf.md/ro>



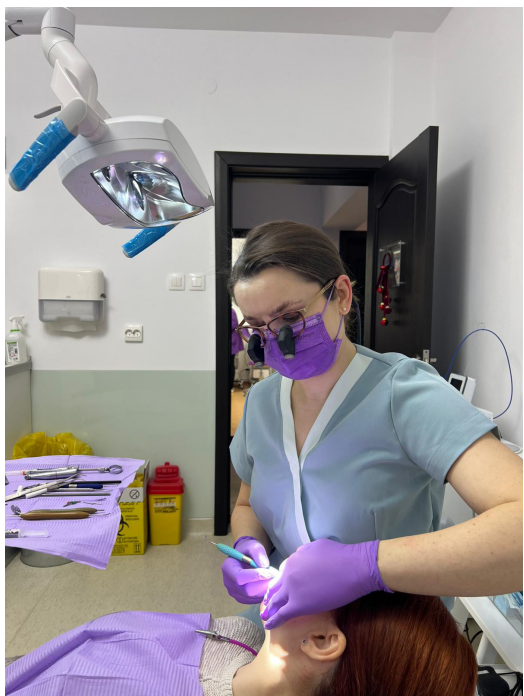


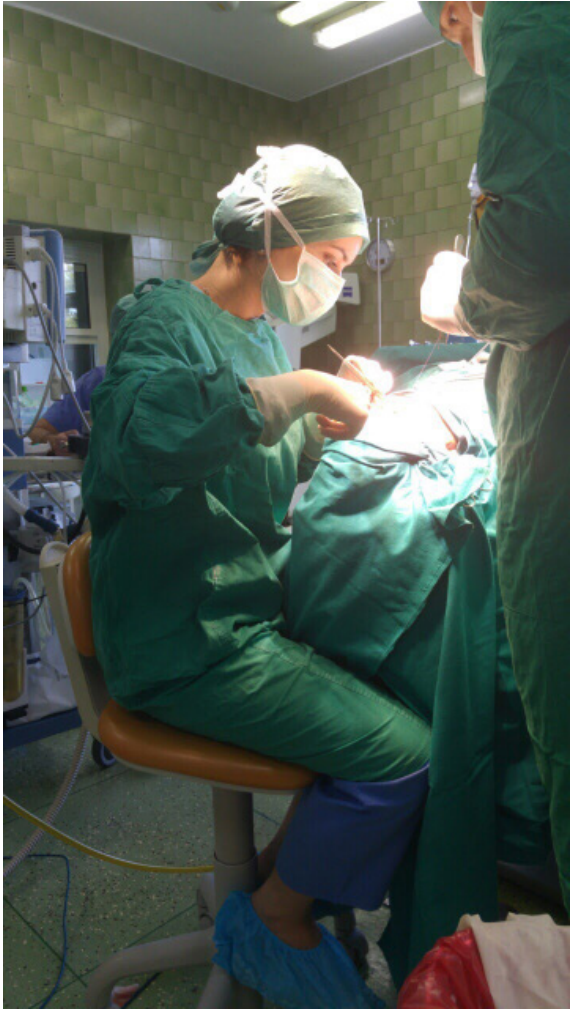
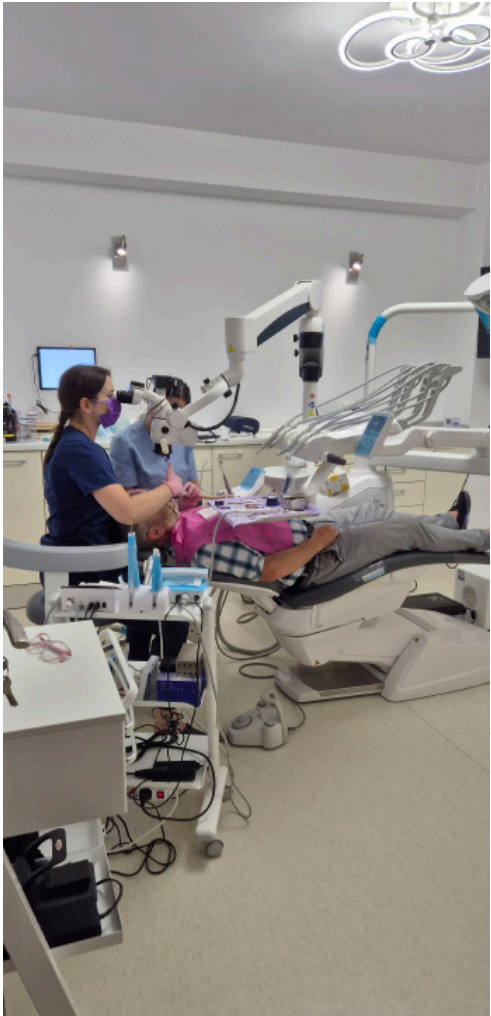














Medici în activitate. Colaj realizat în baza fotografiilor de pe pagina web a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, precum și alte instituții medicale.

<https://www.usmf.md/ro>

Sumar	
Programul ședinței plenare a conferinței științifice internaționale „Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine”, ediția a XII-a, Iași-Chișinău-București-Lviv, 18-22 septembrie 2025	3
Programul Secțiunii „Sănătate: condiție primordială a dezvoltării durabile a societății” / <i>Health: a fundamental condition for the sustainable development</i>	4
Jana Bernic, Angela Ciuntu, Elena Țarcă, Valentin Bernic, Tatiana Băluțel, Cristina Popușoi, Victor Roller, Eva Gudumac , <i>The role of serum paraoxonase in congenital reno-urinary anomalies in children</i>	8
Ion Berdeu, Olga Ioncu , <i>Perspective actuale în dezvoltarea vaccinurilor împotriva pseudomonas aeruginosa</i>	15
Argentina Sandrosean, Iurii Sandrosean, Petru Moroz , <i>Malformația luxantă a șoldului – abordări de diagnostic și tratament la copiii primului an de viață</i>	22
Alexandru Jalbă, Igor Ambros , <i>Colelitiază Pediatrică</i>	26
Ana-Maria Zavtoni, Mariana Zavtoni , <i>Rolul nutriției pentru reducerea riscului de maladii netransmisibile</i>	30
Ecaterina Pavlovski, Felicia Darii, Serghei Curlat, Dan-Cristian Ușurelu, Tatiana Mărițoi, Olga Tagadiuc , <i>Pericyte dysfunction under hyperglycemic stress: molecular implications in metabolic syndrome</i>	38
Sergiu Pisarenco, Gheorghe Anghelici, Tatiana Zugrav , <i>Hernioplastia tradițională versus tehnica Lichtenstein în tratamentul herniilor inghinale la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascita</i>	44
Albina-Mihaela Iliev , <i>Provocările antibioticorezistenței în infecțiile urinare pediatrice: perspective și măsuri de prevenire</i>	49
Lucia Galben, Oana-Simina Iaconi, Alina Ferdohleb, Greta Bălan , <i>Metode moderne și clasice de izolare a bacteriofagilor din medii naturale: o revizuire a progreselor și provocărilor actuale</i>	55
Veronica Sardari, Evgheni Grușac, Svetlana Protopop, Olga Tagadiuc , <i>Procesele de glicare în cancer și strategii dietetice de contracarare</i>	63
Daniella Lupașco, Iulianna Lupașco, Tatiana Ghelimiți , <i>Necesitatea regimului alimentar în patologii cronice hepatice</i>	69
Elena Berezovskaia, Iulianna Lupașco, Liudmila Golovatiuc, Inna Vengher , <i>Characteristics of the balance of sympathetic and parasympathetic nervous system in patients with chronic hepatopathies</i>	73
Victoria Bologan, Maria Curteanu, Raisa Scurtu, Elena Ciobanu , <i>Drinking water quality in the Republic of Moldova between challenges and public health protection</i>	78
Ion Cotoneț, Alexandru Ferdohleb, Adrian Hotineanu, Ivan Cucu , <i>Staged surgical management in acute suppurative cholangitis</i>	82

Lucia Galben, Oana-Simina Iaconi, Greta Balan, Alina Ferdohleb, <i>Eskape pathogens: the perpetuum mobile of antimicrobial resistance in hospitals in the Republic of Moldova</i>	86
Victoria Grosu, Angela Ciuntu, Iulianna Lupașco, Pancreatita pediatrică și pancreatita la adulți: controverse în evaluare și diagnostic	91
Victoria Grosu, Factorii de risc și predictorii în diagnosticul sindromului cardiorenal la copii	99
Galina Gorbunov, Ninel Revenco, Larisa Spinei, The structure of overall morbidity i children affected by parental labor migration and the medical-social risk factors for their health	107
Olga Sofronie, Incidența bolilor transmise de căpușe în Europa și Federația Rusă	115
Andreea Ștefania Gheorghe, Impactul psiho-social al afecțiunilor orodentare al grupului frontal superior la copii și adolescenți. Studiu de caz	121
Ludmila Goma, Provocări etice și strategii manageriale în marketingul și publicitatea serviciilor stomatologice	137
Ana Lopotenco, Elena Stepco, Aspecte contemporane ale biofilmului dentar și rolul său asupra sănătății orale și apariția cariei dentare în rândul copiilor	141
Nicoleta Pronenco, Elena Stepco, Traumatismele dinților permanenți tineri	150
Cristian Adrian Balmuș, Elena Stepco, Alina Ferdohleb, Diabetul zaharat, afectarea țesuturilor orale și relația bidirecțională cu parodontită: sinteza narativă	157
Gabriela Lișinschi-Baranov, Stanislav Groppa, Vitalie Ojovan, Alina Ferdohleb, Epilepsia și stigmatizarea socială – efecte asupra calității vieții: sinteză narativă	164
Alexandru Ferdohleb, Alina Ferdohleb, Antimicrobial resistance among patients in surgical departments	172
Alexandru Ferdohleb, Alina Ferdohleb, Antimicrobial Resistance among COVID-19 Patients	178
Alina Ferdohleb, Alexandru Ferdohleb, Antimicrobial resistance among oncology patients	183
Alina Ferdohleb, Larisa SPINEI, Livia ȚAPU, Alexandru Ferdohleb, Greta BĂLAN, Olga BURDUNIUC, Analiza SWOT aplicată fenomenului rezistenței antimicrobiene: repere strategice pentru sănătatea publică	189
Teofana Bibire, Studiu bibliografic privind oprirea contracepției la menopauză	197
Ivan Cucu, Alexandru Ferdohleb, Eugen Tcaciuc, Alina Ferdohleb, Adrian Hotineanu, Mirizzi syndrome type II with cholecysto-choledochal fistula: a case report	200
Galerie foto: medici în activitate	206

