

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

**BULETINUL  
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
ȘTIINȚE MEDICALE**

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

Fondată în anul 2005  
Apare de 4 ori pe an

2(66)/2020

**Acest număr este consacrat aniversării a 75-a de la fondarea  
USMF „Nicolae Testemițanu„ din Republica Moldova  
(1945-2020)**

**<https://congres.usmf.md>**

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.  
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatărilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

**Revista este publicată cu suportul financiar al USMF "Nicolae Testemițanu"**

**CHIȘINĂU 2020**

**REDACTOR-ȘEF**

**Gheorghe Țibîrnă**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI**

**Emil Ceban**, prof. univ., rector USMF

**Ion Ababii**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Stanislav Groppa**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**COLEGIUL DE REDACȚIE**

**Gheorghe Ghidirim**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Teodor Furdui**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Eva Gudumac**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Mihai Popovici**, prof. univ., acad. AȘM, Republica Moldova

**Nicolae Opopol**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Eremia Zota**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Viorel Prisacari**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Victor Ghicavii**, prof. univ., m. c. AȘM, Republica Moldova

**Alexandru Eremia**, prof. univ., Cluj-Napoca, România

**Irinel Popescu**, prof. univ., București, România

**Aurel Grosu**, prof. univ., Republica Moldova

**Bogdan Popa**, prof. univ., București, România

**Constantin Iavorschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Constantin Spînu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

**Gheorghe Ciobanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Valeriu Burlacu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ian Toma**, prof. univ., Washington, SUA

**Ion Moldovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Țibîrnă**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Mereuță**, prof. univ., Republica Moldova

**Marianna Karamanou**, prof. univ., Creta, Grecia

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof. univ., Sibiu, România

**Mihail Davidov**, prof. univ., Moscova, Federația Rusă

**Mirela Manea**, prof. univ., București, România

**Norina Consuela Fornă**, prof. univ., Iași, România

**Oleg Calenici**, prof. univ. Havre, Franța

**Olga Cernetchi**, prof. univ., Republica Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof. univ., Republica Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof. univ., Franța

**Ricard Cervera**, prof. univ., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof. univ., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf. cercet., Republica Moldova

**Victor Botnaru**, prof. univ., Republica Moldova

**Victor Vovc**, prof. univ., Republica Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

**Leonid Chișlaru**, conf. univ., Republica Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Aurelia Spinei**, prof. univ., Republica Moldova

**SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI**

**EUGENIA GROZA**, șef secție MPI, Departamentul Cercetare

**COPERTĂ: Ion Timotin**

Adresa redacției:  
Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);  
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;  
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40  
e-mail: sectiamed@asm.md

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Цыбырнэ Георге**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Эмил Чебан**, проф., ректор USMF

**Ион Абабий**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Станислав Гроппа**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Георге Гидирим**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Теодор Фурдуй**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Георге Палади**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Ева Гудумак**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Михай Попович**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Николае Опопол**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Еремия Зота**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виорел Присакарь**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виктор Гикавий**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Александр Еремия**, проф., Клуж-Напока, Румыния

**Иринел Попеску**, проф., Бухарест, Румыния

**Аурел Гросу**, проф., Республика Молдова

**Богдан Попа**, проф., Бухарест, Румыния

**Константин Яворски**, проф., Республика Молдова

**Константин Спыну**, проф., Республика Молдова

**Екатерина Амосова**, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

**Георге Циобану**, проф., Республика Молдова

**Валеру Бурлаку**, проф., Республика Молдова

**Ян Тома**, проф., Вашингтон, США

**Ион Молдовану**, проф., Республика Молдова

**Ион Цыбырнэ**, проф., Республика Молдова

**Ион Меретуц**, проф., Республика Молдова

**Марианна Караману** проф., Крета, Греция

**Михай-Леонид Няццу**, проф., Сибиу, Румыния

**Михаил Давыдов**, проф., Москва, Россия

**Мирела Маня**, проф., Бухарест, Румыния

**Норина Консуела Форна**, проф., Ясы, Румыния

**Олег Каленич**, проф., Гавр, Франция

**Олга Чернецки**, проф., Республика Молдова

**Олга Тагадюк**, проф., Республика Молдова

**Плуэн Пьер-Франсуа**, проф., Франция

**Ричард Червера**, проф., Барселона, Испания

**Роберт Пьет ван Оорт**, проф., Groningen, Голландия

**Рожер Леви**, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

**Валентина Стратан**, conf., Республика Молдова

**Виктор Ботнару**, проф., Республика Молдова

**Виктор Вовк**, проф., Республика Молдова

**Владимир Поляков**, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

**Леонид Кишлару**, conf., Республика Молдова

**Олег Кобылянский**, проф., Республика Молдова

**Аурелия Спинеи**, проф., Республика Молдова

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА**

**ЕУДЖЕНИЯ ГРОЗА**, зав. отд. МИС, НИ Департамент

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Gheorghe Țibîrnă**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF**

**Emil Ceban**, prof., rector USMF

**Ion Ababii**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**Stanislav Groppa**, MASci academician, prof., Republic of Moldova

**EDITORIAL BOARD**

**Gheorghe Ghidirim**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Teodor Furdui**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Eva Gudumac**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Mihai Popovici**, prof., MASci academician, Republic of Moldova

**Nicolae Opopol**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Eremia Zota**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Viorel Prisacari**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Victor Ghicavii**, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

**Alexandru Eremia**, prof., Cluj-Napoca, Romania

**Irinel Popescu**, prof., Bucuresti, Romania

**Aurel Grosu**, prof., Republic of Moldova

**Bogdan Popa**, prof., Bucuresti, Romania

**Constantin Iavorschi**, prof., Republic of Moldova

**Constantin Spînu**, prof., Republic of Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ucraina

**Gheorghe Ciobanu**, prof., Republic of Moldova

**Valeriu Burlacu**, prof., Republic of Moldova

**Ian Toma**, prof., Washington, USA

**Ion Moldovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ion Tibirna**, prof., Republic of Moldova

**Ion Mereuță**, prof. Republic of Moldova

**Marianna Karamanou**, prof., Creta, Greece

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof., Sibiu, Romania

**Mihail Davidov**, prof., Moscow, Russia

**Mirela Manea**, prof., București, Romania

**Norina Consuela Fornă**, prof., Iasi, Romania

**Oleg Kalinici**, prof., Havre, France

**Olga Cernetchi**, prof., Republic of Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof., Republic of Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof., Franch

**Ricard Cervera**, prof., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf., Republic of Moldova

**Victor Botnaru**, prof., Republic of Moldova

**Victor Vovc**, prof., Republic of Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

**Leonid Chișlaru**, conf., Republic of Moldova

**Oleg Cobileanschi**, prof., Republic of Moldova

**Aurelia Spinei**, prof., Republic of Moldova

**EXECUTIV EDITOR OF NUMBER**

**EUGENIA GROZA**, head of Intellectual Property Management, Research Department

## CUPRINS

## SUMMARY

## СОДЕРЖАНИЕ

## ARTICOLE ISTORICE

- Baciu Gheorghe.** Din istoricul realizărilor științifice a USMF „Nicolae Testemițanu” (1945-2010). **Baciu Gheorghe.** History of SUMPh Nicolae Testemițanu Scientific Achievements (1945-2010). **Бачу Георге.** Из истории научных достижений ГМФУ им. «Николае Тестемицану» (1945-2010). 7
- Prisacari Viorel.** USMF „Nicolae Testemițanu” – leagănu școlilor științifice medicale naționale (cu prilejul celor 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova). **Prisacari Viorel.** State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu - the cradle of national medical science schools (on the occasion of the 75<sup>th</sup> anniversary of the founding the State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu from the Republic of Moldova). **Присакаръ Виорел.** Государственный Медицинский и Фармацевтический Университет им. Николая Тестемицану - колыбель национальных медицинских научных школ (к 75-летию со дня основания ГМФУ им. Николая Тестемицану из Республики Молдова). 11
- Țibîrnă Gheorghe.** Evoluția istorică a chirurgiei oncologice din Republica Moldova. **Țibîrnă Gheorghe.** The historical evolution of oncological surgery from Republic of Moldova. **Цыбырнэ Георге.** Историческая эволюция онкологической хирургии в Республике Молдова. 16
- Ghicavii Victor.** Medicamentul eficient și inofensiv – garanția reală a succesului în activitatea științifică a farmacologului. **Ghicavii Victor.** Efficient and harmless drug - the real guarantee of success in the scientific activity of the pharmacologist. **Гикавий Виктор.** Эффективное и безопасное лекарство - реальный залог успеха научной деятельности фармаколога. 33
- Zota Ieremia, Vataman Vladimир.** Expunerea istorică a catedrei de morfopatologie. **Zota Ieremia, Vataman Vladimир.** Presentation of history of the Department of Morphopathology. **Зота Иеремия, Ватаман Владимир.** Краткое изложение истории кафедры морфопатологии. 46
- Nistoreanu Anatolie.** Contribuții la studiul plantelor medicinale. **Nistoreanu Anatolie.** Contributions to the study of medicinal plants. **Нистрянэ Анатолие.** Вклад в изучение лекарственных растений. 50
- Topor Boris.** Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie la aniversarea de 75 de ani a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. **Topor Boris.** Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery to the 75th anniversary of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. **Топор Борис.** Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии к 75-летию юбилею ГМФУ им. Н. А. Тестемицану. 54
- Lutan Vasile.** Abordarea istorică a cercetării științifice în perioada anilor 1945 - 2020. **Lutan Vasile.** Historical approach to scientific research during the years 1945-2020. **Лутан Василе.** Исторический обзор научной деятельности в период с 1945 по 2020 г. 58
- Ștefaneț Mihail.** 75 de ani în dezvoltarea cercetărilor științifice morfologice la catedra de anatomie a omului. **Ștefaneț Mihail.** 75 years of developing in scientific-morphological researches at Department of Human Anatomy. **Штефанец Михаил.** 75 лет научной деятельности кафедры анатомии человека. 62

- Teodor N. Țirdea.** Expunerea istorică succintă a cercetării în cadrul catedrei Filosofie și Bioetică, consacrată aniversării a 75 de ani de la fondarea IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova în perioada anilor 1987-2020. **Teodor N. Țirdea.** Short historical exposure of the research on the Department of Philosophy and Bioethics, dedicated to the 75<sup>th</sup> anniversary of the founding of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy during the years 1987-2020. **Теодор Цырдя.** Краткий исторический анализ научной деятельности на кафедре философии и биоэтики, посвященной 75-летнему юбилею ГМФУ им. Н. А. Тестемицану. 67
- Andrieș Lucia.** Schițe din istoria laboratorului de alergologie și imunologie clinică la USMF „Nicolae Testemițanu”. **Andrieș Lucia.** Essays on the history of the laboratory of Allergology and Clinical Immunology of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy. **Андриеш Лучия.** Очерки истории лаборатории аллергологии и клинической иммунологии ГМФУ им. Николая Тестемицану. 70
- Diug Eugen.** Istoricul cercetării la catedra de tehnologie a medicamentelor. **Diug Eugen.** Research history at the Drug Technology Department. **Дюг Еуджен.** История исследований на кафедре технологии медикаментов. 74
- Catereniuc Iliă, Lupașcu Teodor.** Macromicroscopia – direcție științifică prioritară pe parcursul deceniilor la catedra de anatomie a omului. **Catereniuc Iliă, Lupașcu Teodor.** Macromicroscopy – priority scientific direction over the decades at the Department of Human Anatomy. **Катеренюк Илья, Лупашку Теодор.** Макромикроскопия – приоритетное научное направление на протяжении десятилетий на кафедре анатомии человека. 83
- ARTICOLE DE SINTEZĂ**
- Toma Alina, Vișnevschi Anatolie.** Provocări în diagnosticul de laborator al infecției cu COVID-19: negativ dar pozitiv. **Toma Alina, Vișnevschi Anatolie.** Challenges in laboratory diagnosis of infection with COVID-19: negative but positive. **Тома Алина, Вишневский Анатолий.** Провокации в лабораторной диагностике инфекции COVID-19: отрицательный, но положительный. 86
- Șuparskaia Olga, Marian-Pavlenco Angela.** Sarcina tubară diagnostic și management. **Șuparskaia Olga, Marian-Pavlenco Angela.** The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. **Шупарская Ольга, Марьян-Павленко Анжела.** Внематочная беременность диагностика и лечение. 91
- Struță Alina, Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Sasu Dorian, Răzlog Tatiana, Rotaru Larisa.** Particularitățile evolutive și de tratament în glomerulonefritele cronice. **Struță Alina, Groppa Liliana, Agachi Svetlana, Sasu Dorian, Răzlog Tatiana, Rotaru Larisa.** The characteristics of the evolution and treatment of chronic glomerulonephritis. **Струцэ Алина, Гронна Лиана, Агаки Светлана, Сасу Дориан, Рэзлог Татьяна, Ротару Лариса.** Особенности течения и лечения при хронических гломерулонефритах. 94
- Bzovii Florin, Culiuc Vasile, Casian Dumitru.** Managementul maladiei varicoase complicate cu tromboză venoasă superficială acută: trecerea în revistă a literaturii specializate. **Bzovii Florin, Culiuc Vasile, Casian Dumitru.** Management of varicose veins disease complicated with acute superficial venous thrombosis: a literature review. **Бзовый Флорин, Кулюк Василий, Касьян Думитру.** Лечение варикозного расширения вен, осложненного острым тромбозом поверхностных вен: обзор литературы. 100
- Cobîleanschi Oleg, Dandara Alexandru.** Narcomania – marele pericol. **Cobîleanschi Oleg, Dandara Alexandru.** Narcomania - the greatest danger. **Кобылянский Олег, Дандара Александру.** Наркомания – большая угроза. 106



## ARTICOLE ORIGINALE

- Buruiană Sanda, Robu Maria, Mazur-Nicorici Lucia, Tomacinschii Victor, Mazur Minodora.** Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu limfom Non-Hodgkin. **Buruiană Sanda, Robu Maria, Mazur-Nicorici Lucia, Tomacinschii Victor, Mazur Minodora.** The prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with non-Hodgkin lymphoma. **Буруянэ Санда, Робу Мария, Мазур-Никорич Лучия, Томачинский Виктор, Мазур Минодора.** Частота встречаемости антикардиолипидных антител у пациентов с неходжкинской лимфомой. 114
- Kulcițkaia Stela.** Tuberculoza rezistentă la copii. **Kulcițkaia Stela.** Resistant tuberculosis in children. **Кульчицкая Стелла.** Резистентный туберкулез у детей. 117
- Corețchi Ianoș, Garabă Cristina.** Evaluarea raționalității antibioticoprofilaxiei perioperatorii. **Corețchi Ianoș, Garabă Cristina.** Evaluation of the rationality of perioperative antibiotic prophylaxis. **Корецки Янош, Гараба Кристина.** Оценка рациональности проведения периоперационной антибактериальной профилактики. 122
- Pantea Valeriana, Popa Veaceslav, Fulga Ala, Șveț Inna, Tagadiuc Olga.** Modificările activității glutation peroxidazei în serul sangvin la administrarea unor compuși coordinațivi autohtoni. **Pantea Valeriana, Popa Veaceslav, Fulga Ala, Șveț Inna, Tagadiuc Olga.** Changes in Glutathione Peroxidase Activity in Blood Serum in the Administration of Coordination Compounds. **Пантя Валериана, Попа Вячеслав, Фулга Алла, Швец Инна, Тагадюк Ольга.** Изменения активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови при введении местных координационных соединений. 125
- Cazac Victor, Groppa Liliana, Russu Eugeniu, Chișlari Lia, Rotaru Larisa.** Relații între profilul clinic, metabolismul osos și riscul de fracturi de fragilitate în perioada postmenopauzală. **Cazac Victor, Groppa Liliana, Russu Eugeniu, Chișlari Lia, Rotaru Larisa.** Relationships between the clinical profile, bone metabolism and fragility fracture risk in postmenopausal women. **Казак Виктор, Гроппа Лилиана, Руссу Еужениу, Кишларь Лиля, Ротару Лариса.** Взаимосвязь между клиническим профилем, метаболизмом костной ткани и риском переломов у женщин в постменопаузе. 129
- Ceahlău Mariana, Selevestru Rodica, Cotoman Aliona, Șciuca Svetlana.** Predictorii displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri. **Ceahlău Mariana, Selevestru Rodica, Cotoman Aliona, Șciuca Svetlana.** Predictors of bronchopulmonary dysplasia in premature children. **Чахлэу Мариана, Сельвестру Родика, Котоман Алена, Щука Светлана.** Предикторы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. 132
- Butovscaia Cristina, Buza Anastasia, Galea-Abdușa Daniela, Curocichin Ghenadie.** Distribuția variantelor polimorfismului de un singur nucleotid rs6795970 al genei SCN10A la populația tânără din Republica Moldova. **Butovscaia Cristina, Buza Anastasia, Galea-Abdușa Daniela, Curocichin Ghenadie.** Distribution of rs6795970 SNP variants in SCN10A gene in young population of the Republic of Moldova. **Бутовская Кристина, Буза Анастасия, Галя-Абдуша Даниела, Курочкин Геннадий.** Распределение вариантов одонуклеотидного полиморфизма rs6795970 гена SCN10A среди молодого населения Республики Молдова. 135
- Rakovskaia Tatiana.** Uleiurile vegetale autohtone: proprietăți și mecanisme. **Rakovskaia Tatiana.** Native vegetable oils: properties and mechanisms. **Раковская Татьяна.** Растительные масла: свойства и механизмы. 138
- Vataman Elena.** Menopauza chirurgicală: aspecte psihologice în perioada perioperatorie. **Vataman Elena.** Surgical menopause: psychological aspects in the perioperative period. **Ватаман Елена.** Хирургическая менопауза: психологические аспекты в периоперативном периоде. 143

- Surev Artiom.** Evoluția clinică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST asociat cu diabet zaharat tip II supuși revascularizării Miocardice percutane. **Surev Artiom.** Clinical development after percutaneous myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation associated with type II diabetes. **Сурев Артем.** Клиническая эволюция у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в ассоциации с сахарным диабетом II типа перенесших чрезкожную реvascularизацию миокарда. 147
- Catanoi Natalia, Rabovila Ala, Scurtov Natalia, Peștereanu Mihail.** Urgențele hipertensive între probleme și realizări la etapa de prespital. **Catanoi Natalia, Rabovila Ala, Scurtov Natalia, Peștereanu Mihail.** Hypertensive crises between problems and achievements at the prehospital stage. **Катаной Наталья, Рабовилэ Алла, Скуртов Наталья, Пештеряну Михаил.** Гипертонические кризы между проблемами и достижениями на догоспитальном этапе. 150
- Grosu Maia, Groppa Liliana, Pascari-Negrescu Ala.** Particularitățile artritelor în parazitoze. **Grosu Maia, Groppa Liliana, Pascari-Negrescu Ala.** Particularities of arthritis in parasitoses. **Гросу Майя, Гронпа Лилиана, Паскарь-Негреску Алла.** Особенности артрита при паразитических инфекциях. 153
- Cemortan Maria.** Particularitățile de diagnostic ale colestazei intrahepatice de sarcină. **Cemortan Maria.** Diagnostic features of intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Чемортан Мария.** Диагностические особенности внутрипеченочного холестаза беременности. 155
- Sagaidac Irina, Cemortan Maria, Hodorocea Stelian.** Evaluarea satisfacției pacientelor privind calitatea asistenței medicale antenatale primare. **Sagaidac Irina, Cemortan Maria, Hodorocea Stelian.** Assessment of patient satisfaction regarding the quality of antenatal medical care. **Сагайдак Ирина, Чемортан Мария, Ходорожца Стелиан.** Оценка удовлетворенности пациентов в качестве оказания антенатальной медицинской помощи. 162
- Grosu Aurel, Diaconu Nadejda.** Tromboembolismul Pulmonar în scheme tabele și algoritmi. **Grosu Aurel, Diaconu Nadejda.** Pulmonary thromboembolism in table schemes and algorithms. **Гросу Аурел, Диакону Надежда.** Легочная тромбоземболия в табличных схемах и алгоритмах. 171
- Moldovanu Ion, Mirzac Daniela, Odobescu Stela, Rotaru Lilia, Grosu Oxana.** Comorbiditățile afective și vegetative - factori posibili de cronicizare a migrenei. **Moldovanu Ion, Mirzac Daniela, Odobescu Stela, Rotaru Lilia, Grosu Oxana.** Affective and vegetative comorbidities – possible predictors for chronicity in migraine. **Молдовану Ион, Мырзак Даниела, Одобеску Стелла, Гросу Оксана.** Аффективные и вегетативные сопутствующие заболевания - возможные факторы хронизации мигрени. 199
- Postnikov M.A., Andrianov D.A., Osadciaia E.I.** Diagnosticul stării morfofuncționale a articulației temporo-mandibulare cu utilizarea sonografiei la pacienții cu malocluzie. **Postnikov M.A., Andrianov D.A., Osadciaia E.I.** Diagnostics of morphofunctional state of the temporo-mandibular joint using sonography in patients with malocclusion. **Постников М.А., Андриянов Д.А., Осадчая Е.И.** Диагностика морфофункционального состояния височно-нижнечелюстного сустава с применением метода ультразвукового исследования у пациентов с аномалиями прикуса. 206

## CAZURI CLINICE

- Surchiceanu Rodica, Groppa Liliana, Dutca Lucia, Agachi Svetlana, Rotaru Larisa.** Sclerodermia sistemică la bărbat. Caz clinic. **Surchiceanu Rodica, Groppa Liliana, Dutca Lucia, Agachi Svetlana, Rotaru Larisa.** Systemic scleroderma. The peculiarities of affecting the man. Clinical case. **Суркичану Родика, Гронпа Лилиана, Дутка Лучия, Агаки Светлана, Ротару Лариса.** Системная склеродермия. Особенности поражения у мужчины. Клинический случай. 215

## ARTICOLE ISTORICE

DIN ISTORICUL REALIZĂRILOR ȘTIINȚIFICE  
A USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” (1945-2010)

Gheorghe BACIU – dr. hab. șt. med., prof. univ.

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 69237504, baciucml@gmail.com

**Rezumat**

Articolul reflectă într-o formă succintă realizările științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, de la fondarea acestuia până anul 2010. În cadrul instituției unice de învățământ medical superior doar în perioada 1960-1994 au fost susținute 653 teze de doctor și 145 – de doctor habilitat în medicină. Este prezentată și analiza statistică a publicațiilor științifice: articolelor, monografiilor, brevetelor de invenție, medaliilor la expoziții.

**Cuvinte-cheie:** USMF „Nicolae Testemițanu”, realizări științifice.

**Summary. History of SUMPh Nicolae Testemițanu Scientific Achievements (1945-2010).**

The article reflects briefly scientific achievements of SUMPh Nicolae Testemițanu, from its foundation up to 2010. Within this institution of higher medical education in the period 1960-1994 had been written 653 PhD theses and 145 Doctor Habilitatus theses in medicine. The statistical analysis of scientific publications: articles, monographs, patents, medals at exhibitions is also presented.

**Key-words:** SUMPh „Nicolae Testemițanu”, scientific achievements.

**Резюме. Из истории научных достижений ГМФУ им. Николае Тестемицану (1945-2010).**

В статье кратко изложены научные достижения ГМФУ им. Николае Тестемицану в период от его основания до 2010 года. Сотрудниками этого уникального медицинского высшего учебного заведения только в период 1960–1994 годов было защищено 653 диссертаций кандидата и 145 – доктора медицинских наук. Также представлен статистический анализ научных публикаций: статей, монографий, патентов и медалей, полученных на выставках.

**Ключевые слова:** ГМФУ им. Николае Тестемицану, научные достижения.

În perioada imediat următoare fondării Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, au fost stabilite principalele direcții de cercetare care se racordau la necesitățile sănătății publice. Primele teme aprobate în cadrul Consiliului științific, condus de directorul, Ipatie Sorocean, au fost: lichidarea consecințelor medico-sanitare ale războiului; reabilitarea funcțională a traumelor; lupta cu bolile infecțioase (malaria, tuberculoza, sifilisul ș.a.); avitaminozele și alte probleme regionale ale sănătății publice.

La începutul lunii martie 1946, a fost convocată prima sesiune științifică a corpului profesoral-didactic cu implicarea activă a studenților.

Din anul 1950, lectorii prezentau rezultatele cercetărilor științifice în cadrul sesiunilor anuale ale corpului didactic și ale studenților din ISMC, unde tinerii aveau posibilitatea să-și dezvolte competența de comunicare. Astfel, până în anul 1959, 73 de lectori au susținut tezele de doctor în științe medicale, iar din prima promoție de absolvenți ai ISMC s-au remarcat: Vasile Anestiadi, Stepan Luțenko, Galina Malășeva, Constantin Țăbărnă, Pavel Bâtcă ș.a.

Interesul pentru activitatea de cercetare a viitorilor medici a sporit treptat. A fost organizată Societatea Științifică a Studenților (ȘȘS), unde au participat cu rapoarte unii studenți ai anului V: Ion Vovc, Constantin Țăbărnă, Alexandru Deorđița, Eugen Semeniuc, Ivan Kuțarov ș.a. Mulți dintre tinerii înmatriculați la ISMC în anii postbelici (1945-1947) au devenit, ulterior, renumiți savanți, medici militari și practicieni, conducători ai instituțiilor medico-sanitare din RSSM. Primii dintre absolvenții ISMC, care au susținut tezele de doctorat au fost: Vasile Anestiadi, Galina Malășeva, Constantin Țăbărnă, Pavel Bâtcă, Roman Coșciug, Gheorghe Paladi, Victor Jița, ș.a.

Pe parcursul anilor 1961-1975, a luat amploare procesul de pregătire a cadrelor științifice prin doctorat și postdoctorat. Doar pe parcursul unui deceniu (1966-1975), au susținut teza de doctorat 305 persoane, dintre care 281 au obținut gradul științific de doctor și 24 – gradul științific de doctor habilitat în științe medicale. Această reușită, în mare măsură, se datorează lui Nicolae Testemițanu, care, în calitate de rector, iar mai târziu și de ministru, a motivat un nu-

măr mare de tineri pentru a face aspirantura și doctorantura în diferite centre științifice din URSS.

După proclamarea independenței Republicii Moldova, oportunitatea colaborărilor științifice cu specialiști din alte țări s-a extins, fiind posibilă și vizitarea instituțiilor medicale autohtone de către savanți străini. Astfel, într-o perioadă de numai patru ani (1991-1994), angajații USMF „Nicolae Testemițanu” au organizat 44 de congrese, conferințe și simpozioane internaționale și republicane, consolidând relațiile savanților medici autohtoni cu specialiști din Austria, România, Bulgaria, SUA, Olanda, Germania, Turcia, etc.

Relevantă este perioada anilor 1980-1994, când în practica medicală au fost implementate peste 900 de noi metode moderne de diagnosticare, tratament și profilaxie; a crescut numărul brevetelor de invenție. Au fost publicate 260 de monografii, manuale și cursuri didactice, 1350 de articole fundamentale și peste 290 de elaborări metodice.

Numărul total de teze realizate de către corpul profesoral didactic la catedrele Institutului de Stat de Medicină din Chișinău în anii 1960-1994, constituie:

Nr. d/o	Anii	Doctor în medicină	Doctor habilitat în medicină
1.	1960-1964	44	12
2.	1965-1969	150	12
3.	1970-1974	177	18
4.	1975-1979	39	4
5.	1980-1984	65	23
6.	1985-1989	68	25
7.	1990-1994	110	51
<b>Total:</b>		<b>653</b>	<b>145</b>

**Epoca rectorului Testemițanu** a fost percepută de către studenți și corpul profesoral-didactic drept o etapă de reper, de speranțe și aspirații naționale. Dumealui a manifestat empatie atât în relația cu colegii, cât și în cea cu studenții, conștient fiind de faptul că o condiție a managementului de calitate este efortul de echipă. În calitate de conducător, a optat pentru o nouă abordare în activitatea instituției, cu accent pe promovarea concepției naționale, detașându-se, astfel, de predecesorii săi.

Nicolae Testemițanu a fost un manager remarcabil, demonstrând abilități de organizator, apt să soluționeze eficient și original cele mai neordinare pro-



La defilarea de 7 noiembrie 1962. De la stânga: Tudor Chiticari, Petru Areșev, Victor Marin, Alexandra Vizitiu, Nicolae Testemițanu, Ion Podubnâi, Sofronie Smolievskii





Șef Catedra de anatomie patologică, Vasile Anestiadi, cu studenții grupei nr. 5, anul III, după susținerea examenului (1960).

Primul rând, de la stânga: studenții Gheorghe Manea, Valeriu Covaliu, urmași de conferențiarilor Anatol Crâlov, Vasile Anestiadi, Valentin Golovin, apoi de studenții Gheorghe Baciuc și Vasile Niguleanu.

În al doilea rând: Alexei Juc, Petru Galețchi, Petru Lazur, Mihai Casian, Constantin Palihovici, Vladimir Balan, Ieremia Zota, Alexandru Zbanț, Vladimir Nikitin

bleme sociale și educaționale. Principiile de dirijare a tuturor formelor de activitate promovate de ilustrul medic se apropie de viziunea social-democrată a primului director al ISMC, Ipatie Sorocean. Pentru prima dată a fost propusă amplasarea rațională a rețelei de instituții medicale destinate populației rurale în perspectivă până în anul 2000.

Vasile Anestiadi, în calitate de rector, a continuat și a valorificat unele din proiectele inițiate de către predecesorul său. Treptat, a devenit cel mai longeviv și controversat rector al ISMC (1963-1986), totodată demonstrând o responsabilitate sporită față de **spiritul educațional** și viața socială a studenților.

Procesul de democratizare a societății basarabene după anul 1991 s-a repercutat pozitiv asupra tuturor formelor de activitate, inclusiv și a celei de cercetare. Astfel, în anul 1995, pe lângă Centrul științific al universității, se creează Consiliul de experți responsabil de analiza tematicii cercetărilor științifice, inclusiv a proiectelor de cercetare cu finanțare prioritară și Con-

siliul Tinerilor Savanți, având misiunea de a intensifica activitatea tinerilor cercetători.

În anul 2002, pe teritoriul comunei Bardar, raionul Ialoveni, a fost fondat **Centrul Științific de Cultură a Plantelor Medicinale**, devenit baza didactico-științifică pentru dezvoltarea abilităților practice și de cercetare ale studenților, rezidenților și ale corpului didactic al facultății. Începând cu anul 2006, personalul Facultății de Farmacie participă în activitatea **Centrului Științific în domeniul Medicamentului** pe lângă USMF „Nicolae Testemițanu”.

La finele primului deceniu al secolului XXI-lea, USMF „Nicolae Testemițanu” a devenit un valoros centru științific și educațional, cu bogate tradiții de organizare a procesului de cercetare, care se desfășoară în cadrul catedrelor, departamentelor și laboratoarelor științifice. Cadrele științifico-didactice se formează prin masterat, rezidențiat, secundariat clinic, doctorat și postdoctorat. Activitatea de cercetare reprezintă o prioritate pentru rectorul și prorectorul responsabil activitatea științifică, aflați în exercițiu.



	1946-1955	1956-1965	1966-1975	1976-1985	1986-2000	Total	
						Nr.	%
<b>Articole</b>							
Până la 100	15	14	6	22	12	69	23,0
101-200	14	33	23	35	10	115	38,0
201-300	6	15	27	12	3	63	20,3
301-400	5	8	9	5	1	28	9,4
401-500	2	2	9	2	-	13	4,3
Peste 500	2	2	9	2	-	15	5,0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>78</b>	<b>77</b>	<b>79</b>	<b>26</b>	<b>303</b>	<b>100</b>
<b>Monografii</b>							
Până la 5	16	34	28	31	13	122	
6-10	2	28	18	9	-	57	
Peste 11	7	6	8	4	-	25	
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>78</b>	<b>54</b>	<b>44</b>	<b>13</b>	<b>204</b>	<b>67,3</b>
<b>Brevete</b>							
1-5	4	11	11	19	6	51	
6-20	3	10	15	13	2	43	
21-30	-	1	4	6	1	11	
31-60	-	2	1	-	-	3	
Peste 61	-	1	3	2	-	6	
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>25</b>	<b>34</b>	<b>40</b>	<b>8</b>	<b>114</b>	<b>37,6</b>
<b>Medalii</b>							
Până la 10	-	9	31	10	1	51	
11-20	-	-	10	2	1	12	
21-50	-	1	5	1	-	7	
51-80	-	1	2	-	-	3	
Peste 81	-	-	3	-	-	3	
<b>Total</b>	<b>-</b>	<b>11</b>	<b>51</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>77</b>	<b>25,6</b>

**Bibliografie**

1. Baciu Gh. Profesorii universitari, absolvenți ai USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2012, 295 p.
2. Baciu Gh. (coordonator), Ababii I., Cernetchi O.

ș.a. USMF „Nicolae Testemițanu” La 70 de ani. Chișinău, 2015, 228 p.

3. Baciu Gh. Istoricul medicinei și învățământului medical pe plaiul basarabean. Chișinău, 2016, 262 p.

## USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” – LEAGĂNUL ȘCOLILOR ȘTIINȚIFICE MEDICALE NAȚIONALE

(cu prilejul celor 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova)

**Viorel PRISACARI** - dr. hab. șt. med., prof. univ., memb. cor. AȘM

Catedra de epidemiologie, Laboratorul de boli intraspitalicesti  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 694 95 049; e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

### Rezumat

În articolul respectiv este prezentată evoluția formării școlilor științifice medicale naționale, formarea cărora începe odată cu instituirea învățământului medical superior din Republica Moldova, prin fondarea în anul 1945 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (azi Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”). Pe parcursul celor 75 de ani de activitate a USMF „Nicolae Testemițanu” s-au format școli științifice naționale practic în toate domeniile medicinei. Actualmente toate școlile științifice, cât și catedrele și instituțiile științifice medicale din țară sunt conduse de savanți-medici absolvenți ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**Cuvinte-cheie:** USMF „Nicolae Testemițanu”, evoluție, școlile științifice medicale.

**Summary. State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu - the cradle of national medical science schools** (on the occasion of the 75th anniversary of the founding the State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu from the Republic of Moldova)

This article presents the evolution of the formation of national medical science schools, the formation of which begins with the establishment of higher medical education in the Republic of Moldova, by founding in 1945 the State Institute of Medicine from Chisinau (today State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu). During the 75 years of activity of SUMPh Nicolae Testemitanu, national scientific schools were formed in practically all fields of medicine. Currently, all scientific schools, as well as the departments and medical scientific institutions in the country are led by graduate medical scientists of the State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu.

**Key-words:** SUMPh Nicolae Testemitanu, evolution, medical science schools.

**Резюме. Государственный Медицинский и Фармацевтический Университет им. Николая Тестемитану - колыбель национальных медицинских научных школ** (к 75-летию со дня основания Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Николая Тестемитану из Республики Молдова)

В этой статье представлена эволюция национальных медицинских научных школ, формирование которых начинается с создания высшего медицинского образования в Республике Молдова, когда в 1945 году был основан Государственный медицинский институт в Кишиневе (сегодня Государственный Медицинский и Фармацевтический Университет им. Николая Тестемитану из Республики Молдова). За 75 лет деятельности ГМФУ им. Николая Тестемитану были созданы национальные научные школы практически во всех областях медицины. В настоящее время все научные школы, а также кафедры и медицинские научные учреждения страны возглавляют ученые-медики, выпускники Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Николая Тестемитану.

**Ключевые слова:** ГМФУ им. Николае Тестемитану, эволюция, медицинские научные школы.

Istoria medicinei cunoaște mai multe personalități originare din Moldova, care au contribuit la dezvoltarea științei medicale: **Constantin Vârnăv**, medic-savant, primul moldovean care a susținut teza de doctor în medicină (1836); **Victor Crărescu**, doctor în medicină, autorul primei lucrări dedicate istoriei medicinei autohtone, scriitor; **Ilie Mecinico**v – fondatorul imunologiei, Laureat al Premiului Nobel, Membru de Onoare al mai multor academii, societăți, instituții științifice și universități din străinătate, multe dintre care îi poartă

numele; **Nicolae Scrifosofski**, al cărui nume îl poartă Institutul de asistență medicală de urgență din Moscova; **Lev Tarasevici** – microbiolog-imunolog, discipol al lui Mecinico, Institutul de control al serurilor și vaccinurilor din Moscova îi poartă numele; **Anatolie Coțovschi** – autor a peste 50 de lucrări științifice în domeniul bolilor nervoase și mintale, Președinte al Societății Basarabene a Naturaliștilor, ctitor al Spitalului de Psihiatrie din Costiujeni.

Totuși, formarea școlilor științifice naționale în

domeniul medicinei începe odată cu instituirea învățământului medical superior din Republica Moldova, prin fondarea, în anul 1945, a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (actualmente, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”).

Instituția, însă, nu a fost fondată pe un loc gol, dar în baza unei instituții prestigioase de învățământ medical superior – Primul Institut de Medicină din Sankt-Petersburg, care în timpul celui de al doilea război mondial a fost evacuat în Kislovodsk, iar după sfârșitul războiului, în anul 1945, a fost transferat la Chișinău, unde a pus bazele Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC).

Printre cei 20 de profesori universitari, doctori habilitați, sosiți la Chișinău pentru a activa la Institutul de Medicină, se regăseau personalități marcante în lumea științifică medicală: A. Lavrentiev (anatomie), A. Troițki (anatomie topografică), A. Zubkov (fiziologie), F. Agheicenko (morfopatologie), F. Golub și S. Rubașov (chirurgie), N. Kornetov și A. Furman (terapie), I. Kurlov (oftalmologie), V. Ceurin (otorinolaringologie), M. Borzov (dermatovenerologie), B. Șarapov (neurologie), A. Molohov (psihiatrie), L. Rozenier (boli infecțioase), A. Cocerghinski (obstetrică și ginecologie), N. Nicogosean (igienă), A. Kramer (biochimie), M. Ghehtman (medicina socială), V. Stâricovici (pediatrie).

Așadar, corpul profesoral își începe activitatea, având deja o bogată experiență didactică și științifică. Chiar din primele luni de funcționare a Institutului au fost formulate și aprobate direcțiile de cercetare, care au constituit:

- lichidarea consecințelor medico-sanitare ale războiului;
- traumele de război și restabilirea funcției după leziunile prin armă de foc;
- infecțiile tifoide;
- tuberculoza;
- malaria;
- avitaminozele și hipovitaminozele;
- tumorile maligne;
- bolile ulcerose;
- problema anestezierii;
- antibioticele;
- alte direcții științifice, orientate spre soluționarea problemelor stringente ale sănătății publice din țară, actuale în perioada dată.

La 9-10 martie 1946 este convocată prima sesiune științifică a colaboratorilor și studenților ISMC, care, de atunci, se întrunește, tradițional, în fiecare an.

Direcțiile de cercetare menționate au devenit prioritare în arealul științific universitar, deși problemele la zi sunt altele:

- maladiile cardio-cerebro-vasculare;

- hepatitele cronice și cirozele hepatice;
- patologia canceroasă;
- diabetul zaharat;
- malformațiile congenitale și maladiile ereditare;
- infecțiile nosocomiale;
- antibioticorezistența microbiană;
- problema geriatrică;
- Alte probleme de sănătate publică, dar și mecanismele morfo-fiziologice ale proceselor patologice, determinarea factorilor de risc și perfecționarea metodelor de diagnostic, tratament și profilaxie, elaborarea preparatelor medicamentoase indigene etc.

Este indubitabil faptul că un criteriu important al activității științifice îl constituie susținerea tezelor de doctorat, deoarece un doctorat reflectă rezultatele științifice cumulate pe parcursul mai multor ani de muncă asiduă.

Prima teză de doctor (candidat în științe medicale) a fost susținută în anul 1948 de către Natalia Gheorghiu, având ca temă de cercetare *Tratamentul chirurgical al bonturilor amputante ale femurului și gambei*. Tot Natalia Gheorghiu, în anul 1953, susține și prima teză de doctor habilitat în științe medicale, cu tema *Analiza experimentală și morfologică al procesului patologic, în rezultatul amputării membrelor la câini*.

După doar 10 ani de la susținerea primei teze de doctor, au obținut titlul științific circa 70 de colaboratori, mulți dintre ei fiind autohtoni, absolvenți ai acestei instituții, printre care: Nicolae Anestiadi, Zoia Gorbușina, Mihail Tarcov, Iraida Șroit, Vasile Anestiadi, Boris Perlin, Constantin Țîbîrnă, Pavel Bîtcă, Roman Coșciug, Victor Jița, Mihai Zagarschih, Gheorghe Paladi, Feodor Chiticari, Alexandru Nacu, Nicolae Testemițanu, Diomid Gherman, Vladimir Kant, Natalia Cherdivarenco, Eugen Maloman, Serafim Stamati, Valentina Halitov ș.a.

Această pleiadă de tineri băstinași, primii doctori în medicină, au constituit, de facto, cea **de-a doua generație de conducători ai catedrelor**, contribuind esențial la pregătirea continuă a cadrelor medicale, la formarea și dezvoltarea școlilor medicale naționale. O probă elocventă în acest sens reprezintă activitatea următoarelor personalități: Natalia Gheorghiu – fondator al Școlii de chirurgie pediatrică din Moldova, a pregătit 18 doctori și doctori habilitați în medicină; prof. N. Anestiadi – fondatorul Școlii de chirurgie pulmonară – 29 de doctori și doctori habilitați; prof. N. Testemițanu, într-un timp scurt, a pregătit 12 doctori și doctori habilitați în medicina socială și managementul sanitar; acad. V. Anestiadi – peste 40 de doctori și doctori habilitați în morfopatologie; prof. C. Țîbîrnă – 49 de doctori și doctori habilitați în

chirurgie; acad. Gh. Paladi – 35 de doctori și doctori habilitați în obstetrică și ginecologie; acad. D. Gherman – 34 de doctori și doctori habilitați în neurologie; prof. A. Nacu – 13 doctori și doctori habilitați în psihiatrie; prof. S. Stamati – 12 doctori și doctori habilitați în ortopedie și traumatologie; prof. P. Bâtcă – 8 doctori și doctori habilitați în chirurgie; prof. Valentina Halitov – 7 doctori în boli infecțioase; prof. B. Perlin – 9 doctori și doctori habilitați în anatomie; prof. F. Chiticari – 7 doctori în pediatrie.

În scurt timp, a crescut mult potențialul didactico-științific al Institutului de Medicină din Chișinău. A sporit numărul de studenți la Facultatea de Medicină Curativă și, totodată, au fost înființate noi facultăți: Pediatrie (1954), Stomatologie (1959), Medicină preventivă (1963), Farmacie (1964), iar din 1962 – Facultatea de Perfecționare a Medicilor. Ca urmare a acestei extinderi, a apărut necesitatea asigurării cu noi cadre științifico-didactice de înaltă calificare în toate domeniile medicinei, în special pentru postura de coordonatori ai catedrelor specializate, care, în cele din urmă, au devenit și fondatori de noi școli medicale.

În acest context, putem menționa o **altă pleiadă** de profesori universitari care, de asemenea, au contribuit esențial la fondarea și dezvoltarea școlilor științifice medicale autohtone: P. Areșev (medicină legală), V. Kuprianov (anatomie), N. Starostenko (terapie), N. Gladirevski (ortopedie și traumatologie), M. Mihlin (biochimie), I. Drobinski (boli infecțioase), A. Zorkin (patofiziologie), E. Șleahov (epidemiologie), V. Nikitin (microbiologie), I. Reznik (igienă), V. Parfentieva (anatomie topografică), M. Poliuhov A. Corovin, V. Andreev (terapie), L. Bogaciova (dermatovenerologie), A. Bâtcenko (otorinolaringologie), N. Fetisov, N. Bușan, A. Guțan, S. Sârbu și I. Postolachi (stomatologie), E. Muhin (farmacologie), V. Procopișin, F. Babilev (farmacie), N. Opopol (igienă).

Conducerea catedrelor și laboratoarelor științifice, dar și cea a școlilor științifice medicale autohtone, a fost preluată, ulterior, de cea **de-a treia generație de discipoli**, doctori habilitați, profesori universitari – absolvenți ai Universității. Propun doar câteva exemple, care demonstrează cu elocvență acest fapt: prof. univ., acad., Eva Gudumac, discipolă a profesoarei Natalia Gheorghiu, a pregătit 30 de doctori și 9 doctori habilitați în chirurgia pediatrică; academicianul Gh. Ghidirim – discipol al profesorului N. Anestiadi, a pregătit 19 doctori și 14 doctori habilitați în chirurgie; academicianul I. Ababii, continuator al Școlii de otorinolaringologie, a pregătit 14 doctori și 5 doctori habilitați; acad. V. Hotineanu – discipol al profesorului P. Bâtcă, a pregătit 29 de doctori și 5 doctori habilitați în chirurgie.

Discipolii profesorului N. Testemițanu au pregătit o pleiadă de doctori și doctori habilitați în medicina socială și în managementul sanitar: prof. univ., m.cor. AȘM, E. Popușoi – 15 doctori și 5 doctori habilitați; prof. univ. C. Ețco – 36 de doctori și 4 doctori habilitați; prof. univ. D. Tintiu – 19 doctori și 2 doctori habilitați; prof. univ., m.cor. AȘM E. Zota, discipol al academicianului V. Anestiadi, a pregătit 8 doctori și un doctor habilitat în morfopatologie; prof. univ., m.cor. AȘM E. Gladun – discipol al profesorului A. Cocerghinschi, a pregătit 24 de doctori și 7 doctori habilitați în obstetrică și ginecologie; prof. univ. Vlada Dumbravă – discipolă a profesorului M. Poliuhov, a pregătit 21 doctori și 3 doctori habilitați în medicina internă; prof. univ. I. Marin – discipol al profesorului N. Gladărevski, a pregătit 5 doctori și 2 doctori habilitați în ortopedie și traumatologie; prof. univ. Gh. Mușet – discipol al profesoarei L. Bogaciova, a pregătit 6 doctori și un doctor habilitat în dermatovenerologie; prof. univ. V. Andrieș – discipol al academicianului V. Kuprianov, a pregătit 5 doctori în anatomie; prof. univ., m.cor. AȘM V. Ghicavii – discipol al profesorului E. Muhin, a pregătit 21 de doctori și 6 doctori habilitați în farmacologie; prof. univ. Gh. Baci – discipol al profesorului P. Areșev, a pregătit 5 doctori și 2 doctori habilitați în medicina legală; prof. univ. V. Gudumac – discipol al profesorului M. Mihlin, a pregătit 30 de doctori în biochimie; prof. univ. A. Saulea – discipol al prof. A. Zubkov, a pregătit 5 doctori și un doctor habilitat în fiziologie; prof. univ. L. Cobâleanschi – discipol al profesorului A. Zorkin, a pregătit 6 doctori în patofiziologie; prof. univ. C. Andriuța – discipol al profesorului I. Drobinski, a pregătit 7 doctori și 2 doctori habilitați în boli infecțioase; prof. univ. V. Pântea, și el - discipol al profesorului I. Drobinski, a pregătit 5 doctori și un doctor habilitat în boli infecțioase; prof. univ. M. Ștefanet – discipol al profesorului B. Perlin, a pregătit 5 doctori și un doctor habilitat în anatomie; prof. univ. B. Topor – discipol al dnei profesor V. Parfentieva, a pregătit 9 doctori și 2 doctori habilitați în anatomia topografică; prof. univ. Olga Cernețchi – discipol al academicianului Gh. Paladi, a pregătit 8 doctori în obstetrică și ginecologie; prof. univ. V. Friptu – discipol al prof. univ, m. cor. AȘM E. Gladun, a pregătit 15 doctori în obstetrică și ginecologie; prof. univ. M. Gavriiliuc – discipol al academicianului D. Gherman, a pregătit 4 doctori în neurologie; profesorii universitari Gh. Ostrofeț și Gr. Friptuleac - discipoli ai profesorului I. Reznik, au pregătit 14 doctori în igienă; prof. univ., m.cor. AȘM V. Prisacari – discipol al profesorului E. Șleahov, a pregătit 16 doctori și 2 doctori habilitați în epidemiologie; prof. univ. L. Andrieș, de asemenea, discipolă a profesorului E. Șleahov, a pre-



gătit 16 doctori și un doctor habilitat în imunologie; acad. V. Rudic – discipol al profesorului V. Nikitin, a pregătit 34 doctori și 9 doctori habilitați în microbiologie; prof. univ. I. Bahnarel, discipol al prof. univ., m. cor. AȘM N. Opopol, a pregătit 7 doctori în igienă; prof. univ. I. Țâbârnă – discipol al profesorului V. Andreev, a pregătit 5 doctori în medicina internă; prof. univ. A. Guțan – discipol al profesorului N. Fetisov, a pregătit 8 doctori și 2 doctori habilitați în stomatologie; prof. univ. D. Șcerbatiuc, discipol al profesorului A. Guțan, a pregătit 9 doctori în stomatologie; prof. univ. E. Diug - discipol al profesorului V. Ghicavii, a pregătit 10 doctori și un doctor habilitat în farmacie; prof. univ. V. Valica, discipol al profesorului F. Babiliev, a pregătit 7 doctori în farmacie.

În ultimele 3-4 decenii, la Universitate, dar și în alte instituții din republică, s-au format școli științifice autohtone și în alte domenii ale medicinei, conduse de absolvenți ai *Alma Mater*: în hematologie (prof. univ., m. cor. AȘM I. Corcimaru); neurologie și epileptologie (prof. univ., acad. St. Groppa); medicina tradițională (prof. univ., acad. V. Lacusta); endocrinologie (prof. univ. Zinaida Anestiadi); reumatologie (prof. univ. Liliana Groppa); cardiologie (prof. univ. V. Revenco, prof. cercetător A. Grosu); oncologie (profesor R. Coșciug, academician Gh. Țâbârnă); neurochirurgie (prof. univ. G. Zapuhlâh); urologie și nefrologie chirurgicală (prof. univ. Ad. Tănase); urgențe medicale (prof. univ. Gh. Ciobanu); medicina de familie (prof. univ. Gr. Bivol); pulmonologie (prof. univ. V. Botnaru); virusologie (prof. univ. C. Spânu); gerontologie (dr., conf. univ. A. Negară).

În prezent, mai multe discipline medicale, dar și școli științifice, sunt conduse deja de reprezentanți ai celei de-a **patra, sau chiar a cincea generație de medici-savanti**, profesori universitari autohtoni: anatomie – prof. univ. I. Catereniuc, discipol al profesorului M. Ștefanț; fiziologie – prof. univ. V. Vovc, discipol al profesoarei O. Șerstniova; chirurgie – prof. univ. E. Guțu și prof. univ. Gh. Rojnoveanu, discipoli ai academicianului Gh. Ghidirim; traumatologie – prof. univ. N. Caproș, discipol al profesorului I. Marin; farmacologie – profesorii universitari V. Gonciar și N. Bacinschi, discipoli ai prof. univ., m. cor. AȘM V. Ghicavii; medicină legală – prof. univ. A. Pădure, discipol al prof. univ. Gh. Baciu; boli infecțioase – prof. univ. T. Holban, discipol al profesorului C. Andriuța; medicină socială și management sanitar – dr. hab. E. Raevschi, discipolă a profesorului D. Tintiu; epidemiologie – dr., conf. A. Paraschiv, discipolă a profesorului V. Prisacari; igienă – dr., conf. S. Cebanu, discipol al profesorului Gr. Friptuleac; endocrinologie – dr., conf. L. Vudu, discipolă a unei profesore Z. Anestiadi; dermatovenerologie – dr., conf. M. Be-

țiu – discipol al profesorului Gh. Mușet; odontologie și patologie orală – S. Ciobanu, discipol al profesorului Gh. Nicolau; chirurgie OMF – dr. hab. N. Chele, discipol al profesorilor D. Șcerbatiuc și V. Topală; stomatologie pediatrică – dr. hab. A. Spinei, discipolă a prof. univ., m. cor. AȘM I. Lupan; stomatologie propedeutică – dr. hab. D. Uncuță, a preluat școala profesorului P. Godoroja; stomatologie ortopedică – dr., conf. univ. O. Solomon, a preluat școala profesorului Il. Postolachi, stomatologie terapeutică – dr. hab. V. Fala – școala profesorului V. Burlacu, iar S. Adaogi – a preluat școala profesorului univ., m. cor. AȘM V. Procopișin în farmacie.

La ora actuală, catedrele fundamentale și clinice, laboratoarele științifice, dar și școlile științifice naționale sunt conduse de absolvenți ai USMF „Nicolae Testemițanu”, o evoluție benefică, chiar spectaculoasă, a producției USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul celor 75 de ani de activitate.

Așadar, constituirea școlilor științifice necesită cadre competente, un interval mai îndelungat de timp și, îndeosebi, menținerea, valorificarea și perpetuarea acestora din generație în generație.

Pe parcursul celor 75 de ani de funcționare a Universității, din generație în generație, au fost depuse eforturi mari în vederea creșterii performanței activității științifice, dar și în formarea continuă a rezervelor de cadre științifice prin doctorat și postdoctorat, activități indispensabile evoluției unei instituții de învățământ superior. În perioada de activitate a Universității, (anii 1945- 2020) au fost susținute în total 1672 de doctorate, inclusiv 1380 de doctor și 292 de doctor habilitat în științe medicale.

În *figura nr. 1*, urmărim o accelerare vădită a procesului de pregătire a cadrelor științifico-didactice prin doctorat și postdoctorat, în anii 1961-1970, interval în care doar în 10 ani au susținut doctoratul 280 persoane, inclusiv 253 au obținut gradul științific de doctor și 27 – de doctor habilitat în științe medicale, numită și *perioada de aur* a Universității, ținând cont de pregătirea rezervelor de cadre științifice. Acest fenomen se datorează, în mare parte, lui Nicolae Testemițanu, care din postura sa de rector, mai apoi din cea de ministru al sănătății, a îndreptat în diferite centre științifice mai mulți tineri – absolvenți ai Universității, la studii prin aspiratură și doctoratură. Ulterior, acești tineri au revenit și s-au încadrat în activitatea didactico-științifică a Universității.

Optimizarea activităților de cercetare, susținerea tezelor de doctor se amplifică după proclamarea, la 27 august 1991, a Independenței Republicii Moldova, și formarea, în anul 1993, a Consiliilor Științifice Specializate Naționale. În această perioadă (1991-2020), colaboratorii Universității au susținut 956 de docto-



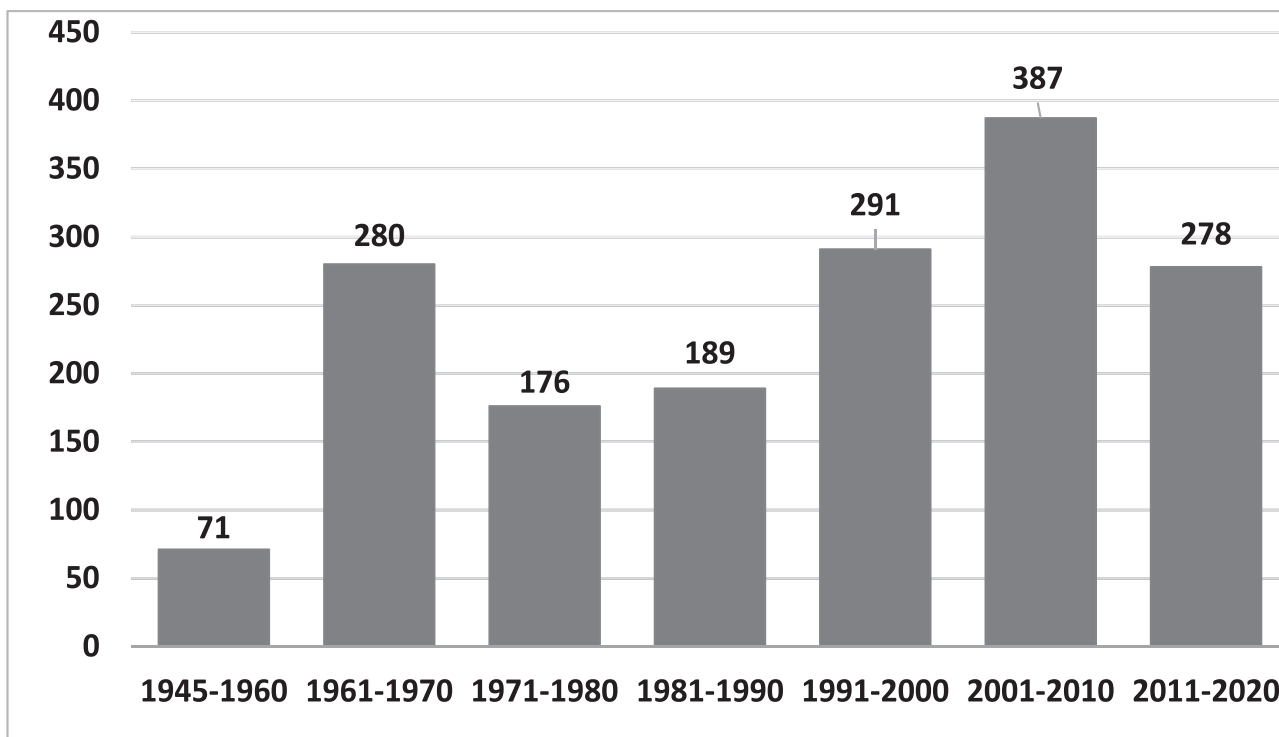


Fig. 1. Dinamica susținerii de doctorate la USMF "Nicolae Testemițanu", pe parcursul anilor 1945 – 2020.

rate, inclusiv 798 la gradul științific de doctor și 158 – la cel de doctor habilitat în științe medicale.

În prezent, corpul profesoral didactic și științific al USMF „Nicolae Testemițanu” este unul de admirat. Dacă în anul 1945 în Universitate activau 134 de lectori, inclusiv 19 doctori și 15 doctori habilitați, actualmente, personalul științifico-didactic al Universității constituie peste 1200 de persoane, cu un nivel de competență științifică foarte înalt: 525 de colaboratori dețin gradul științific de doctor, 170 – de doctor habilitat în medicină, 94 – de profesor universitar, 14 – de membru titular sau de membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, iar 32 de savanți ai Universității au fost distinși cu Premiul de Stat, astăzi, Premiul Național al Republicii Moldova, în domeniul științei și tehnicii.

Rezultatele cercetărilor din instituția noastră sunt recunoscute la nivel internațional. De exemplu, la Expozițiile Internaționale de Invenții și Tehnologii noi, colaboratorii USMF „Nicolae Testemițanu” au obținut peste 650 de medalii de aur, argint și bronz, 6 dintre ei fiind deținători ai Medaliei de Aur a OMPI (Geneva), iar în anul 2005, pentru activitate inovativă productivă, USMF „Nicolae Testemițanu” a obținut Trofeul Organizației Mondiale a Proprietății Intellectuale.

La Universitate își fac studiile, actualmente, peste 5700 de studenți, inclusiv peste 2000 sunt cetățeni din 37 de țări ale lumii; peste 1200 de medici-rezidenți la 58 de specialități și peste 350 de doctoranzi.

În cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” funcțio-

nează Școala doctorală în domeniul Științelor medicale, unde își fac studiile doctorale tineri din toate instituțiile medicale din republică, dar și din străinătate.

Un eveniment cu rol deosebit în activitatea de cercetare este Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților, rezidenților și doctoranzilor, desfășurată, tradițional, în luna octombrie, în cadrul Zilelor Universității, consacrate aniversării Universității – 20 octombrie 1945. În anul 2006 a fost inaugurat Congresul Internațional al studenților și tinerilor medici *MedEspera*, care are loc la un interval de doi ani și a devenit tradiție.

Relevant este faptul că deja în anii ‘70, adică la doar 25 de ani de la înființare, Institutul de Medicină din Chișinău ocupa locul 5 printre cele 78 de instituții de profil din Uniunea Sovietică, iar la 19 iunie 2019, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova a obținut statutul de instituție internațională, acreditată de către Federația Mondială de Educație Medicală – un semn de recunoștință pentru contribuția mai multor generații de medici- savanți ai Universității.

Este datoria noastră, a tuturor colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu”, să menținem și să promovăm valorile moștenite de la înaintașii noștri, care au pus bazele școlilor medicale naționale, o tradiție sfântă a Universității.

În acest sens, este memorabil discursul celui mai longeviv rector al Universității noastre, acad. Ion Ababii, ținut la 18 octombrie 2019, în cadrul Senatului Universității; „Instituția noastră trăiește cu ziua de

azi și privește cu încredere în viitor. Totodată, este datoră noastră să nu-i dăm uitării pe înaintași. De la șefii de departamente/catedre/discipline, de la cadrul profesoral-didactic se cere să acordăm o atenție cuvenită acelorora, care nu mai sunt printre noi, dar care au înscris pagini de glorie în istoria Universității, au făurit ziua de ieri a medicinei naționale”.

Acest mesaj testamentar al dlui rector I. Ababii exprimă un adevăr confirmat prin acțiuni întreprinse de-a lungul anilor. La USMF „Nicolae Testemițanu”, a devenit o tradiție comemorarea înaintașilor. Multe

catedre, aule, străzi poartă numele distinșilor predecesori. Sunt ridicate sculpturi și instalate busturi, basoreliefe pe edificiile unde aceștia au activat sau au locuit. În același context, remarcăm inaugurarea Aleii Medicilor și a Savanților Iluștri – o realizare excepțională a Universității și editarea seriei „Savanți-Medici Iluștri”.

Sunt plin de mândrie, căci destinul a vrut să fiu o parte a acestui colectiv deosebit, în care m-am format și am activat timp de 57 de ani.

*Vivat, Crescat, Floreat, Alma Mater!*

## EVOLUȚIA ISTORICĂ A CHIRURGIEI ONCOLOGICE DIN REPUBLICA MOLDOVA

<sup>1,2</sup>Gheorghe ȚÎBÎRNĂ - dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. AȘM,

<sup>1</sup>Eva GUDUMAC - dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. AȘM,

<sup>1,3</sup>Ion MEREUȚĂ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Mircea SOFRONI - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Andrei ȚÎBÎRNĂ - dr. șt. med., conf. univ. ,

<sup>1</sup>Lilian BEJENARU - medic rezident

<sup>1</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Oncologic

<sup>3</sup>Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

tel.: +373 690 92 390, [gh\\_tsibirna@yahoo.com](mailto:gh_tsibirna@yahoo.com)

### Rezumat

Metoda chirurgicală în oncologie este obligată nu numai ca metodă de tratament ci și cu scopuri profilactice și diagnostice. Operațiile oncologice se deosebesc de operațiile chirurgiei generale prin aceea că nu sunt operații de organ, ci de teritoriu limfatic. Chirurgia cancerului impune în mod obligatoriu respectarea principiului ablastiei și antiblastiei. Activitatea chirurgicală în oncologie a început în octombrie 1960 când a fost organizat Institutul de Cercetări Științifice în domeniul oncologiei sub conducerea lui G.B. Honelidze. În ultimele decenii se observă o creștere a indicilor morbidității prin cancer în mai multe țări europene inclusiv și în țara noastră. În 1980 au fost luați la evidență 5680 pacienți primari ce constituie 149,0 la 100000 de populație. Apoi în perioada de peste 35 ani în 2019 numărul pacienților a crescut până la 10112 ce constituie 284,9 la 100000 mii de locuitori.

În prezent tratamentul chirurgical anual 7980 pacienți (87,7% al cancerului) este folosit în clinica chirurgicală a I.O. și 5 clinici universitare a USMF „N. Testemițanu” 1120 pacienți (13,3%).

În rezultat se propune de a introduce în actualul nomenclator al Ministerului Sănătății, Supra specializarea de chirurgie oncologică. De organizat catedra de chirurgie oncologică în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Cuvinte-cheie:** Statistica; istoria chirurgiei oncologice ; clinica universitară; catedra de chirurgie oncologică.

### Summary: The historical evolution of oncological surgery from Republic of Moldova

The surgical method in oncology is are using not only as a method of treatment but also as prophylaxis and diagnosis purposes. Oncological surgery have a difference from general surgery because that it should to be as an organ operations, and also as a lymphatic drainage remove. Cancer surgery need to be consideration for the principles of ablation and antiablation. Since october 1960 oncological activity began their activity when the Institute of Scientific Research in Oncology was organized under the leadership of G.B. Honelidze. In recent decades there has been an increase morbidity of cancer rates in several European countries, including our country. In 1980, 5,680 primary patients were registered, representing 149.0 per 100,000 population. Then in the period of over 35 years in 2019 the number of patients increased to 10112 which is 284.9 per 100,000 population.

Currently the annual surgical treatment of 7980 patients (87.7% of cancer) is used in the surgical clinic of I.O. and 5 university clinics of SUMPh *Nicolae Testemitanu* 1120 patients (13.3%).

As a result, it is proposed to introduce in the current nomenclature of the Ministry of Health, specialization in oncological surgery. To organize the oncology surgery department within SUMPh *Nicolae Testemitanu*.

**Key-words:** Statistics, the history oncological surgery, university clinic, department of oncological surgery.

### Резюме. Историческая эволюция онкологической хирургии в Республике Молдова

Хирургический метод в онкологии применяется не только как метод лечения, но и в целях диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Онкологические операции отличаются от общих хирургических тем, что они носят помимо органного характера, ещё территориально-лимфатический характер. Главной особенностью онкологических операций является принцип абластичности и антибластичности.

Хирургическая онкология в Республике Молдова начало развиваться с 1960 года, когда под руководством канд. мед. наук Г. Б. Хонелидзе был организован Научно-Исследовательский Институт Онкологии.

За последние десятилетия отмечается рост показателей заболеваемости злокачественных опухолей во многих странах, и в том числе в Республике Молдова.

Если в 1980 году были взяты 5860 первичных больных 189%, то в 2019 году их количество возросло до 10112 (284%).

В настоящее время в Институте Онкологии Республики Молдова подвергается хирургическому лечению ~ 7980 больных (87,7%) и 13,3% в Клинике Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Николая Тестемитану.

В связи с этим, считаем целесообразным и необходимым ввести в номенклатуру Министерства Здравоохранения Республики Молдова курсы по усовершенствованию и специализации хирургической онкологии для врачей хирургов общей сети (общего профиля). Учитывая тот факт, что за последние годы хирургические операции по поводу рака проводятся во многих частных клиниках общими хирургами, считаем, что при Медицинском Университете им. Николая Тестемитану следует организовать отдельную кафедру хирургической онкологии, которая будет готовить квалифицированных хирургов онкологов.

**Ключевые слова:** Статистика, история онкологической хирургии, клиника университета, кафедра онкологической хирургии.

### Metodele chirurgicale de tratament în oncologie.

\* Chirurgia în oncologie este aplicată nu numai ca metodă curativă ci și cu scopuri profilactice și diagnostice.

\* Referitor la profilaxie trebuie menționate în primul rând intervențiile chirurgicale pentru stările precanceroase cu scop de a preîntâmpina transformarea malignă a precancerelor. Ca exemplu ar putea servi polipoza multiplă de colon. Femeile cu risc crescut care au avut rude de gradul I cu cancer mamar diagnosticat premenopauzal, de asemenea pot fi supuse mastectomiei profilactice. Pacienții cu MEN (multiple endocrin neoplasia) care prezintă celule C hiperplazice și un nivel crescut al tirocalcitoninei pot fi supuși tiroidectomiei cu scop profilactic.

Chirurgia diagnostică se aplică pe larg pentru colectarea materialului biptic, pentru a diagnostica unele stări patologice asociate, pentru precizarea diagnosticului stadial, laparascopiile permit cunoașterea diseminării peritoneale, etc.

**Biopsia chirurgicală** cere în mod obligatoriu respectarea câtorva reguli:

1. Linia de incizie trebuie aleasă în așa fel ca să permită excizia definitivă a tumorii în caz de necesitate.

2. Procedura trebuie efectuată cu precauție pentru a evita diseminarea celulelor canceroase. Dacă se cere colectarea materialului biptic din mai multe zone de fiecare dată excizia trebuie efectuată cu instrumente curate.

3. Tehnica biopsiei trebuie să fie precisă pentru ca piesa operatorie să aibă dimensiunile adecvate unui examen histologic corect.

**Chirurgia** ca metodă de tratament include în sine:

1. Tratament radical al tumorilor strict localizate.

2. Rezecția curativă a metastazelor regionale (cervicale, axilare, inghinale), hematogene (pulmonare, hepatice în cancer colo-rectal).

3. Tratamentul urgențelor oncologice (ligarea vaselor magistrale mari, traheostomia, intervenții în perforații digestive).

4. Chirurgia paliativă (intervenție în dureri mari, intervenții în caz de obstrucții).

5. Chirurgia de reconstrucție și reabilitare.

**Tratamentul chirurgical** în oncologie are indicații speciale și utilizarea lui este condiționată de situații concrete când:

1) Tumoarea este localizată în limitele organului afectat (lob, segment, sector) și nu se răspândește în afara capsulei organului. În caz de infiltrare sau răspândire metastatică metoda chirurgicală poate fi aplicată dar nu garantează vindecarea;

2) Tumoarea are un caracter de creștere exofită, are contururi clare și este delimitată de țesuturile învecinate. În caz de tumori cu caracter infiltrativ este greu de stabilit limita țesuturilor sănătoase și pentru a asigura ablastia se cere respectarea marjei de asigurare;

3) Tumoarea are un grad înalt de diferențiere his-

tologică și, deși țesuturile afectate, sunt modificate, ele păstrează într-o măsură oarecare semnele morfologice și funcționale ale țesutului sănătos și invers, cu cât scade gradul de diferențiere celulară cu atât se reduce eficiența metodei chirurgicale;

4) Tumoarea progresa lent, fapt ce se constată din anamneză, observare, prin compararea radiogramelor în timp. De obicei, tumorile cu evoluție lentă au un grad de diferențiere celulară mai înalt și prognosticul tratamentului chirurgical e mai favorabil.

Dacă se constată ca în unele localizări sau stadii ale tumorilor, există șanse egale de vindecare prin alte metode decât cea chirurgicală nu se va recurge la intervenție.

\*Intervențiile chirurgicale sînt contraindicate dacă tumoarea se află la momentul depistării în faza evolutivă, riscul de diseminare fiind foarte mare. În aceste cazuri prima măsură terapeutică este menită să oprească evoluția procesului tumoral, în acest scop folosindu-se radio- și chimioterapie, hormonoterapie în funcție de cazul concret.

**\*Operațiile oncologice se deosebesc de operațiile chirurgiei generale prin aceea că nu sînt operații de organ, ci de teritoriu limfatic.**

Principiul de teritoriu limfatic este indicat mai ales în cancerle limfocitare, care disemnează pe cale limfatică și cu evoluție loco-regională. Astfel de cancer sînt cancerle de sân, cancerul gastric, de colon, rect, tiroidian, ale organelor capului și gâtului.

\*Chirurgia cancerului impune în mod obligatoriu respectarea principiului ablastiei și antiblastiei.

\***Ablastie** înseamnă excizia tumorii în limitele țesutului sănătos respectând principiul zonei anatomice și principiul „spațiului închis” sau extirparea organului respectiv și a pachetului de ganglioni „în teacă”.

O zonă anatomică din punct de vedere oncologic înseamnă un sector de țesuturi biologice integre, format din:

- organul întreg sau o parte a lui;
- ganglionii limfatici loco-regionali;
- alte structuri anatomice în calea răspândirii procesului tumoral. (țesuturile sau organele învecinate).

Limitele externe ale zonei anatomice o constituie aponeurozele fasciale, peritoneale, țesutul adipos toate împreună alcătuiesc „teaca” și determină volumul operației. Așadar, extirparea tumorii se va face în bloc unic în limitele unei zone anatomice respectând principiul de extirpare „În teacă”. Vasele sangvine se rezectează înafara zonei anatomice.

\***Antiblastia** – include în sine un șir de măsuri pentru evitarea diseminării sau *lăsarii* în plagă a celulelor canceroase viabile.

**Principiile de ablastie și antiblastie impun respectarea următoarelor reguli:**

1. În timpul intervenției trebuie evitată apăsarea, tracțiunea, secțiunea tumorii. Tumoarea se va extirpa cu mișcări moi, delimitând mai mult digital tumorile încapsulate.

2. Înainte de a extirpa organul afectat de cancer la toate vasele sangvine ce intră și mai ales cele care iese din zona respectivă, se vor aplica ligaturi și numai după aceasta ele se vor secționa.

3. În cancerul infiltrativ al mucoaselor regiunii capului și gâtului, cancerul vulvar, anorectal, în melanom malign ș.a. este preferabil bisturiul electric.

4. În unele localizări ale cancerului se recomandă radioterapia preoperatorie, care diminuează vitalitatea celulelor tumorale prin sclerozarea acestora.

5. Riscul de diseminare intra-operatorie mai poate fi scăzut și cu ajutorul citostaticele aplicate pe cale sistemică intra- și post-operator. Metoda este încă departe de a fi eficientă din cauza diversității tumorilor maligne și lipsei unor citostatice electice.

Măsurile antiblastice mai prevăd și spălarea repetată a *măinilor* de către chirurg în timpul operației, schimbarea echipamentului și a lenjeriei, utilizarea șervețelelor, tampoanelor, penselor de unică folosință.

**Metode chirurgicale speciale de tratament în oncologie**

**Metode chirurgicale speciale:**

1. Electrochirurgia 2. Crio-chirurgia 3. Lasero-chirurgia.

**1. Electrochirurgia** – se aplică curent electric de frecvență înaltă care produce efect termic. Ca sursă electrică se utilizează generatoare cu scânteii și electronice.

Efectul termic apare în rezultatul rezistenței pe care o opun țesuturile la trecerea curentului prin ele.

Țesuturile se încălzesc până la stadiul de carbonizare și coagulare a proteinelor. Temperatura la capătul electrodului ajunge la 100°.

Efectul termic se produce doar în limitele 1 cm (în adâncime), după care temperatura scade și efectul curativ dispare.

Acțiunea curentului de frecvență înaltă se manifestă prin:

- deshidratarea tumorii;
- carbonizarea și coagularea tumorii;
- pentru incizia țesuturilor din jurul tumorii și evitarea acesteia.

Există 2 metode de aplicare a curentului electric în tratamentul chirurgical

- unipolar: un electrod activ, al doilea contactează cu solul;



- bipolar: cu doi electrozi activi.

Celulele tumorale au termorezistență mai mică decât cele sănătoase, la  $t^{\circ}$  de  $60^{\circ}$  celulele tumorale se distrug ireversibil timp de 5 min.

Deosebit de puternic acționează curentul electric asupra țesuturilor și celulelor cu un conținut mare de apă.

În țesuturile supuse electroacțiunii se formează 3 zone:

- zona de crustă
- zona de destrucție
- zona de reacție.

Metoda electrochirurgicală asigură o ablastie mai înaltă a operațiilor însă are și dezavantaje care limitează indicațiile. Unul din cele mai serioase dezavantaje este destrucția termică a țesuturilor sănătoase adiacente și ca rezultat epitelizare secundară prin asociere cu infecția.

## 2. Criochirurgia

A fost utilizată pentru prima oară în scopul înghețării tumorii de către Cooper în 1962.

S-a constatat că celulele tumorale se distrug sub influența temperaturilor joase.

La momentul actual criochirurgia se aplică ca:

- tratament radical
- tratament paliativ.

Sub acțiunea temperaturilor joase are loc devitalizarea lentă a țesuturilor cu formarea liniei de demarcaj fără zonă largă de inflamație reactivă (spre deosebire de acțiunea temperaturilor înalte).

Acțiunea distructivă începe de la  $-10^{\circ}\text{C}$ .

Mecanismul acțiunii criodestructive constă în spasmarea și paralizia pereților vaselor sangvine, apariția stazei, ischemiei și în consecință a necrozei țesuturilor.

La  $-196^{\circ}\text{C}$  (temperatura folosită în criochirurgie) azotul lichid provoacă procese distructive în scurt timp prin înghețarea apei protoplasmatică, lezarea membranei nucleului, denaturarea proteinelor, distrugerea mitocondriilor, ribosomului, liposomului etc.

Tehnica criochirurgiei este destul de simplă, nu cere utilaj complicat, se folosește un aparat cu tub prin care azotul lichid ajunge la tumoare. Temperatura azotului poate fi modificată pe parcursul acțiunii.

În zona aplicării apare ca și în electroacțiune zona de crustă dar în termeni mult mai scurți, cicatricea fiind mai fină.

Criochirurgia se aplică mai mult în tratamentul formelor vizuale de cancer, în special în cancer cutanat.

Fiind aplicată în scopuri paliative criochirurgia produce următoarele efecte:

- încetinirea creșterii tumorii;
- micșorarea și chiar rezorbția metastazelor pulmonare, osoase.

Se presupune că un atare efect se datorează creșterii imunității anticancer sub acțiunea crioterapiei. Mecanismul acestui efect nu este încă clar.

În secția „Chirurgia tumorilor capului și gâtului” a Institutului Oncologic din Moldova criochirurgia a început să fie aplicată din 1978. Până în prezent metoda a fost aplicată pe un lot de 15000 bolnavi, rezultatele fiind satisfăcătoare (Gh. Țăbîrnă, A. Doruc).

Avantajele metodei:

- metoda este simplă în aplicare;
- sinecostul mic al intervenției;
- posibilitatea de a fi folosită în condiții de ambulator;
- dă o șansă bolnavilor care nu pot fi operați prin metoda chirurgicală clasică.

Dezavantajul principal este sfera restrânsă de aplicare.

## 3. Laserchirurgia

S-a constatat că laserul (un fascicul concentrat de lumină) are o acțiune distrugătoare asupra celulelor tumorale, având o acțiune selectivă asupra celulelor cu un conținut crescut de pigment.

În dependență de sursă laserul exercită o acțiune biologică diferită. Astfel, laserul de argon decolorează eritrocitele fără a le distruge, laserul de rubin este absorbit de clorofilă și distruge celulele vegetale ș.a.m.d.

Acțiunea laserului se compune din:

- acțiune termică
- acțiune electromagnetică
- acțiune fotoelectrică
- acțiune electrochimică
- acțiune fizică (de lovitură) etc.

Acțiunea laserului este cu atât mai puternică cu cât mai pigmentată este celula.

Acțiunile laserului este asemănătoare cu cea termică.

Iradieră se face într-un seans de pe un singur câmp dacă tumoarea nu este mare și în câteva ședințe de pe mai multe câmpuri dacă tumoarea este mai mare.

La a 3-4-a zi se formează crusta care cade la 3-4 săptămâni lăsând o cicatrice fină.

Se utilizează mai mult pentru tratarea melanoamelor, mai puțin pentru tratamentul cancerului cutanat.

Aplicarea fasciculului laser (bisturiu-laser) pentru evidarea tumorii a demonstrat unele avantaje ale acestei metode:

- sterilitate în operație
- grad înalt de ablastie
- operații fără hemoragii pronunțate
- existența unei bariere pe marginea plăgii,



care împiedică pătrunderea conţinutului plăgii în ţesuturile sănătoase.

Se aplică relativ rar din cauza indicaţiilor speciale şi cere continuarea cercetărilor.

\*Chirurgia oncologică nu poate fi privită ca o simplă multitudine de tehnici operatorii, ci doar ca o parte componentă a unui tratament complex, bazată pe principii biologice, pe cunoaşterea cât mai profundă a biologiei bolii canceroase, a anatomiei topografice.

**\*Un chirurg general cât de virtuos nu ar fi nu poate ţine concurenţă unui chirurg oncolog în problema vindecării cancerului.**

#### ASPECTE ISTORICE ŞI DE MANAGEMENT

**Serviciul Oncologic în Republica Moldova** a început să se dezvolte din anul 1945 după Hotărârea Guvernului fostei URSS despre organizarea asistenţei oncologice pentru populaţie (75 ani de la fondarea serviciului oncologic).

Hotărârea în cauză prevedea organizarea unei reţele de instituţii oncologice: dispensare, secţii, cabinete, puncte medicale specializate.

S-a propus să fie organizate dispensare de 4 categorii: I – 80 paturi, II – 50 paturi, III – 30 paturi, IV – 25 paturi.

Aceste dispensare urmau să efectueze **examene profilactice în masă** a bărbaţilor peste 35 de ani şi a femeilor peste 30 de ani pentru a depista stările precanceroase şi neoplaziile, a le lua la evidenţă şi a stabili unde urmează să fie trataţi aceşti pacienţi.

În fişa medicală a fost introdusă o pagină specială pentru a nota rezultatele examenului profilactic efectuat de diverşi specialişti (ORL, ginecologi, terapeuţi, chirurghi etc.).



Rubaşov S.M.

**Examenle profilactice** se efectuau şi la unităţile de producţie, uzine, fabrici, colhozuri, sovhozuri etc. Pe prim plan se aflau întreprinderile cu risc crescut (factori cancerigeni). Exista o formă unică de statistică. Procesul clinico-diagnostic ulterior era asigurat de către clinicile şi spitalele de profil general.

Pe lângă Ministerul Sănătăţii de atunci al RSS Moldoveneşti a fost creat un comitet de combatere a cancerului sub conducerea şefului de catedră de chirurgie prof. Rubasov S.M.

Pe lângă clinica de chirurgie (spitalul oraşenesc nr. 4) a fost organizat un staţionar de 20 de paturi condus de Goldştein E.I., care deţinea şi funcţia de oncolog principal al oraşului Chişinău. În această secţie se efectuau operaţii de tip Vanah, Diffenbach, mastectomie, evidări de ganglioni limfatici.

#### **Către anii '50 s-a format dispensarul de pe strada Pirogov.**

Aici s-a organizat un bloc operator staţionar de 80 de paturi, secţie metodică, registratura şi 2 cabinete de ambulator, două cabinete de Roentgenterapie, un laborator morfopatologic.

Astfel, în republica noastră au început să fie introduse principiile şi metodele de tratament actuale la acea vreme. Medic-şef al acestui dispensar a fost numit Sorocean I.C. Serviciul morfopatologic era condus de N.P. Grigorieva, cabinetul de Roentgenterapie – dl Notman C.A., după care a urmat Novicov N.V.

Secţia de ginecologie era condusă de Talda V.C., Cabinetul metodic – dl Pinski L.H., în calitate de soră-şefă a lucrat Leibovici B.L., care făcuse 3 ani de facultate la Institutul de Medicină din Iaşi. Acest om a fost o personalitate de excepţie care a contribuit mult la organizarea procesului curativ în dispensar, practic dânsul era adjunctul neoficial al medicului-şef în lucrul curativ. Încă mulţi ani în continuare dumnealui a educat asistente medicale, ocupându-se de pregătirea lor profesională şi etică.

Pe parcurs dispensarul şi-a întărit corpul de specialişti cu noi cadre cum ar fi şefa secţiei de chirurgie Fedotova A.C., discipola lui N.N. Petrov, patriarhul oncologiei sovietice. În acelaşi timp au activat ca specialişti medicii Muhina V.P., Madonova N.M., Mislina I.N. ş.a.

**În octombrie 1954 conducerea Dispensarului Oncologic Republican a fost preluată de către Honelidze G.B.**, care şi-a făcut studiile în ordinatura clinică la Institutul de Medicină din Chişinău între anii 1949-1952.

În 1956 a fost organizată I Conferinţa Republicană a Oncologilor în asociere cu roentgenoradiologii din republică, la care au luat parte oncologi de vază din URSS ca Racov A.I., Lazarev, Novicova L.A., Pogoseanţ ş.a.

Permanent se dezvoltă baza tehnico-materială a dispensarului.

A fost instalat un aparat cu încărcătură de cobalt radioactiv (unul dintre primii în fosta URSS). A fost pregătită special pentru lucrul cu acest aparat medicul Mislina I.N.

În 1957 ca şef de secţie de chirurgie oncologică a fost numit Crivoşeev S.V., care a perfecţionat metodele operaţiilor în cancer rectal.

În 1959 a fost organizată a doua Conferinţă a oncologilor de aceeaşi amploare ca şi prima.

În acest timp în republică a fost organizată o reţea întreagă de instituţii medicale cu profil oncologic: dispensarele oncologice din Soroca şi Bălţi secţia de oncologie din Tiraspol cabinete oncologice în Chişi-

nău, Orhei, Bender, Cahul, Râbnîța, cabinete pentru examinare profilactică pe lângă policlinicile raionale și ambulatoriile rurale.

În fiecare raion activa câte un medic răspunzător de asistența oncologică.

La dispensarul din Soroca a activat fructuos doctorul Zisman S.A., care a implementat metoda de electroresecție a stomacului, obținând rezultate frumoase. În același dispensar medicul Balter S. a introdus mamografia fără contact (în continuare acest medic a activat în Centrul Oncologic din Moscova).

Perioada înainte de organizarea Institutului Oncologic ar putea fi caracterizată prin următoarele realizări:

1. s-a perfecționat metoda examenelor profilactice cu introducerea pe larg a citodiagnosticului;
2. au fost organizate cabinete speciale de examinare a femeilor pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin;
3. evidența maladiilor oncologice;
4. studii epidemiologice inițiale în colaborare cu Institutul din Leningrad: s-a înregistrat morbiditate înaltă prin cancer de col uterin și piele și morbiditate joasă prin cancer gastric.



G.B. Honelidze

**În octombrie 1960 a fost organizat Institutul de cercetări științifice în domeniul oncologiei sub conducerea lui G.B. Honelidze.**

A început pregătirea cadrelor de medici-oncologi în cadrul Institutului de medicină din Chișinău. Astfel, s-au încadrat specialiștii ca B.B. Chicerman, P. V. Martîniuk, I. F. Zisman, Corlățan V.V., Cucută B.G., Ravidina H.G., Tâgan V.M., Iamșicova N.I. ș.a.

Pe lângă Institutul de Medicină din Chișinău a fost organizată internatura și cursurile de specializare și perfecționare în domeniul oncologiei.

Institutul Oncologic a devenit bază pentru instruirea studenților și medicilor specialiști.

Un aport serios în organizarea asistenței oncologice în anii '70 au adus ministrul sănătății din acea perioadă N.A. Testemițanu și rectorul Institutului de Medicină V.C. Anestiadi.

Institutul Oncologic a devenit cu adevărat un centru științific, în care se efectuau cercetări științifice, se făcea lucrări de doctorat.

**S-a implementat în practică lucrul în teritoriu organizat sub formă de brigăzi mobile de specialiști.**

Prin examenele efectuate de aceste brigăzi s-a pus baza epidemiologiei cancerului în Republica Moldo-

va, a fost elaborată harta solurilor din republică, s-a constatat cauza incidenței înalte a cancerului gastric în sudul republicii (magneziul din făina de porumb, vinurile seci produse în condiții casnice) ș.a. cercetări.

**Activitatea științifică a căpătat amploare din momentul venirii în funcție de director-adjunct în problemele științei a prof. Iacovleva I.A.**

Cadrele practice și științifice s-au întărit cu venirea medicilor Coșciug G. Dm., Grinberg A.A., Camâșov I.M., Ciuvașov V.I., Țurcan A.M.



I.A. Iacovleva

Un eveniment de o mare importanță a fost încadrarea în activitatea institutului a tinerilor doctori în medicină (oncologie) care și-au făcut studiile în instituțiile de prestigiu din Moscova, St.Petersburg, Obninsk, Kiev ș.a.: Bulbuc Gr., Monul F.A., Țăbărnă G.A., Corcimaru I.T., Ciornii A.P., Bideac I.V., Moiş I.I. ș.a. – acești specialiști apoi, devenind șefi de departamente: A. Cernii – șef Departament de patomorfologie, F. Monul – șef departament de chimioterapie, I. Moiş – toracală.

În 1972 a fost înființată secția „Chirurgia tumorilor capului și gâtului” condusă până în prezent de către prof. Gh. Tăbărnă.

Structural componența Serviciului Oncologic din R. Moldova (schema) era alcătuită:

1. Cabinete oncologice cu specialiști oncologi la nivel de sector, județ;
2. Secții municipale, Chișinău, Tiraspol;
3. Dispensare oncologice, or. Bălți, Tiraspol;
4. Institutul Oncologic.

Conducerea Serviciului Oncologic era efectuată de Ministerul Sănătății – prin Specialistul principal.

În anul 1991 a fost organizat Centrul de hematologie sub conducerea prof. Corcimaru I. La ziua de azi Institutul Oncologic din Republica Moldova este un centru cu un mare potențial clinic științific și didactic.

În cadrul Institutului activau cca 1600 colaboratori, dintre care 22 doctori habilitați, 60 doctori în medicină, 1 membru corespondent și 1 membru titular ai AȘM.

În componența Institutului intră clinica cu 1005 paturi și policlinica cu aproape 760 vizite pe zi.

În 1990 a fost dat în exploatare un bloc modern de chirurgie cu secții chirurgicale specializate ca: procoturologie, mamologie, gastrologie, ginecologie, tumori ale capului și gâtului, microchirurgie etc., cu 20 de săli de operație și 24 paturi de reanimare, și secția de morfofpatologie.

Institutul dispune de 3 secții de chimioterapie, 3

secții de radioterapie, laboratoare clinice și diagnostice, secție de prelucrare a informației etc.

Policlinica Institutului Oncologic desfășoară activitate amplă de diagnostică curativă de ambulator și metodică. Un aport deosebit în organizarea și desfășurarea activității Policlinicii Oncologie din Republica Moldova l-a efectuat primul ei șef – **doctor în medicină A. Grinberg**.

Din momentul înființării Institutului Oncologic până la ziua de azi a crescut cu mult potențialul științific al acestei instituții.

Scopul de bază al științei oncologice indiferent de caracterul ei fundamental sau aplicativ a fost elaborarea și perfecționarea metodelor de profilaxie, diagnostic și de tratament al maladiilor canceroase, metodelor de reabilitare fizică și psiho-socială a pacienților oncologici și de pronostic.

**În cadrul activității de combatere a cancerului în institutul nostru s-au realizat și continuă să fie realizate următoarele cercetări:**

- depistarea factorilor genetici implicați în cancerul de colon și a grupurilor de risc familial;
- alcătuirea cancer-registrului;
- stabilirea criteriilor pentru grupul de risc de cancer gastric în baza investigațiilor endoscopice morfologice; (**G. Hohelidze**)
- studierea epidemiologiei neoplaziilor sistemului limfatic și hematopoietic. A fost creat un **centru clinico-științific de hematologie**, care asigură dispensarizarea pacienților, asistența diagnostică și curativă a pacienților oncologici;
- a fost elaborată o metodă eficientă de examene profilactice în masă mai ales a populației feminine cu testarea citologică în zonele endemice;
- concomitent cu serviciul fiziologic în republică s-a introdus examenul fluorografic obligatoriu cu scopul depistării cancerului pulmonar;
- s-au studiat factorii și criteriile de estimare a riscului de cancer mamar în diferite grupuri etnice a populației R. Moldova;
- a fost elaborat Programul republican de depistare precoce a proceselor pretumorale;
- în anul 1998 a fost elaborat Programul Național de Combatere a Cancerului, care este în proces de realizare (**Gh. Țâbârnă**).

**În problemele diagnosticului au fost realizate următoarele:**

- s-au implementat pe larg metodele de fibrogastroscopie, colonoscopie cu biopsie, care au permis elaborarea criteriilor de diagnostic morfologic precoce al stărilor pretumorale și cancerelor „în situ” al colonului și stomacului;
- s-a executat un șir de lucrări de cercetare a ca-

racteristicilor proceselor tumorale și canceroase ale stomacului, uterului, intestinului, țesutului limfoidal. Au fost elaborat modele de concluzii citologice unificate și standardizate;

- în baza cercetărilor morfologice, histogenetice, histochimice a precancerului și cancerului de col uterin a fost elaborată o clasificare morfologică a proceselor respective;

- s-a efectuat un ciclu de investigații fundamentale și s-au obținut date noi despre histogeneza cancerului de col uterin (displazii) și a unelor forme de cancer uterin (cancer pavimentos metaplastic) (**prof. I. Iacovleva**).

S-au elaborat criterii morfologice de diagnostic diferențiat al displaziilor și cancerului „in situ” de col uterin. Au fost obținute date noi, necunoscute până acum despre tulburările procesului de reorganizare a microcontactelor intercelulare în celulele tumorale, despre dereglarea formării membranelor bazale ale acelorași celule tumorale (**prof. A. Cernâi**);

- s-au studiat ultrastructura epiteliului de tranziție sau joncțional al colului uterin, al canalului anal, al nazofaringelui, ca fiind o zonă de protecție.

În baza acestui studiu a devenit posibilă determinarea histogenezei tumorale:

- a fost perfecționată metoda diagnosticului diferențial al limfoamelor maligne de alte limfadenopatii cu caracter benign;
- au fost elaborate metode de termografie activă și în asociere cu ecotomografia ce a facilitat diagnosticul diferențiat al maladiilor glandei mamare (**prof. V. Mazurin**);

- termografia activă a contribuit la diagnosticul melanoamelor cutanate, tumorilor osoase;

- a fost elaborată metoda de bronhoscopie sub narcoză pentru diagnosticul cancerului pulmonar în condiții de ambulator, ceea ce a permis reducerea hiperdiagnosticului cancerului pulmonar în 50% cazuri (**E. Malai, I. Moiş, I. Bideac, I. Camîșov**);

- au fost alcătuite atlasuri de investigație laparoscopică și roentgenologică de contrast (**E. Covali**);

- au fost elaborate metodice de depistare a tumorilor nepalpabile ale sânelui.

**Realizările savanților institutului nostru în ce privește tratamentul și reabilitarea pacienților au fost următoarele:**

- au fost elaborate tehnici de operații lărgite și combinate în tumori maligne local-avansate ale mucoasei cavității bucale, laringelui, glandei tiroide cu recuperare plastică a defectelor prin diverse lambouri regionale (**prof. Gh. Țâbârnă**);

- s-a efectuat analiza complexă a lambourilor pediculare și microchirurgicale în recuperarea plastică după operațiile lărgite în regiunea capului și gâtului (**Gh. Țîbîrnă, N. Antohii, A. Bejan**);

- a fost elaborată metodica criochirurgicală în tumori local-avansate cutanate și ale buzei inferioare. În baza acestor investigații au fost elaborate algoritmi de modelare, optimizare și dirijare prin mașina de calcul a proceselor criodestructive în diverse țesuturi: tumorale în regiunea capului și gâtului (**Gh. Țîbîrnă, A. Doruc**);

- s-a propus o metodă de hipertermie în asociere cu chirurgia și radioterapia în tratamentul cancerului de sân (**V. Jovmir**);

- s-au determinat criteriile patomorfologice pentru acțiunea hipertermiei;

- au fost elaborate metodice de operații lărgite și combinate în cancer de rect cu aplicarea radioterapiei pre- și postoperatorii (**S. Coșciug**);

- s-a studiat eficiența metodei asociate de tratament chirurgie+crioterapie) în cancer de rect;

- a fost efectuată estimarea clinico-morfologică a terapiei cu progestine sintetice în cancer de col uterin (**L. Potapova**);

- au fost elaborate scheme de tratament hormonal al proceselor hiperplazice ale endometriului și reabilitare medicală;

- s-au studiat particularitățile manifestărilor clinico-morfologice în limfogranulomatoză, evoluția clinică și rezultatele tratamentului în diverse categorii de vârstă; (**I. Corcimaru**);

- au fost studiate particularitățile evoluției clinice ale diverselor variante morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin;

- s-a stabilit dependența patomorfozei acestor maladii de localizarea primară a tumorii, au fost pre-

zentate rezultatele imediate și tardive ale diferitor metode de tratament în funcție de stadiu și de tipul histologic al limfoamelor non-Hodgkin; a fost estimat rolul terapiei de susținere în perioada de remisie în evoluția de mai departe a maladiilor în stadiile generalizate (**M. Robu**);

- a fost elaborat un complex de operații recuperative originale în tumori osoase; s-au propus endoproteze de tip nou, cu folosirea metaloconstrucțiilor (**A. Țurcan, I. Dascaluic**);

- s-a efectuat un studiu comparativ de influență a imunomodulatorilor nespecifici de origine anti- și neantigenă asupra rezistenței antitumorale a organismului și în baza acestor investigații a fost propus spre testare clinică imunomodulatorul bufostimulina (**G. Bulbuc**);

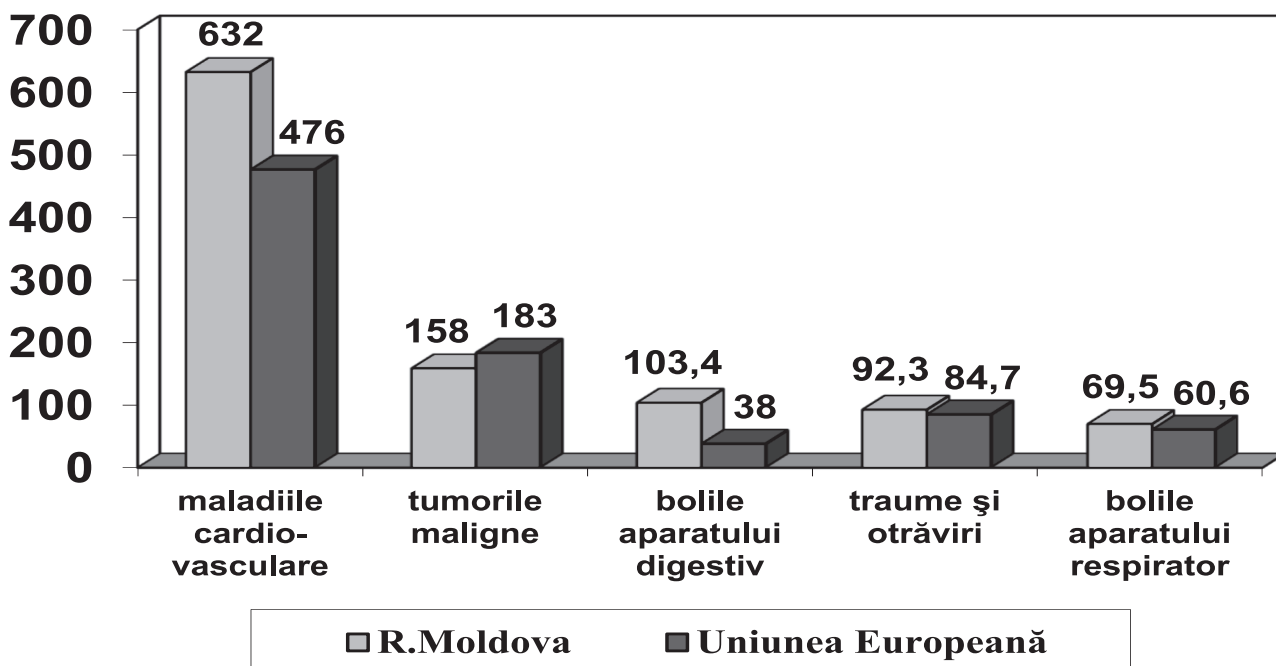
- a fost studiată starea receptorilor și a verigii efectoare în feed-back-ul imun la pacienții oncologici; s-a demonstrat că rezistența imună joasă se explică prin insuficiența componentei efectoare a sistemului imun;

- o serie de lucrări sunt consacrate problemei de reîncadrare profesională a pacienților oncologici după tratamente radicale;

- au fost elaborate metode originale și eficiente de analgezie nemedicamentoasă la pacienții incurabili (**I. Camășov, I. Mereuță**);

Rezultatele cercetărilor științifice au fost prezentate la diverse congrese și conferințe științifice atât în țară, cât și peste hotare, au fost publicate 35 monografii, 15 culegeri de articole, recomandări metodice.

**Indicii mortalității după principalele cauze de deces în Republica Moldova în comparație cu Uniunea Europeană (anul 2018, cazuri la 100.000 populație)**





Tabelul 1

## Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența	
	C.A.	%000	C.A.	%000	C.A.	%000
1980	5860	149,0	3515	90,5	26715	668,3
1990	7819	178,4	5625	130,3	36691	840,0
2000	6350	148,3	5448	127,1	39545	923,6
2010	7852	220,2	5632	158,1	43799	1229,6
2019	10112	284,9	6548	184,8	60291	1698,7

Colaboratorii institutului au obținut 27 brevete de invenție;

- la expozițiile naționale și internaționale lucrările de valoare ale colaboratorilor institutului au fost menționate cu medalii de bronz și argint, cu diplome speciale;

- Institutul Oncologic din Moldova pe parcurs a organizat 9 conferințe oncologice și 4 congrese.

În baza datelor prezentate în acest tabel se pot face următoarele concluzii:

1) În Republica Moldova indicii mortalității prin patologia cardio-vasculare sunt mai înalți comparativ cu Uniunea Europeană (632 la 100.000 de populație și respectiv 476 la 100.000 de populație).

2) Pe locul doi se plasează mortalitatea prin tumori maligne, indicii în Uniunea Europeană fiind mai înalți (158 la 100.000 de populație în R. Moldova și 183 în UE);

3) Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv este mai înaltă în R.Moldova (103,3 la 100.000 de populație 38,0 în UE);

4) Indicii mortalității prin traume și otrăviri

sunt nesemnificativ mai înalți în R.Moldova (92,3 la 100.000 în R. Moldova și 84,7 în UE);

Mortalitatea prin bolile aparatului respirator este mai înaltă în R. Moldova, unde indicii mortalității constituie 69,5 la 100.000 populație comparativ cu 60,6 la 100.000 populație în UE);

La ora actuală, legislația din Uniunea Europeană facilitează recunoașterea specialităților legate de cancer, inclusiv a chirurgiei oncologice.

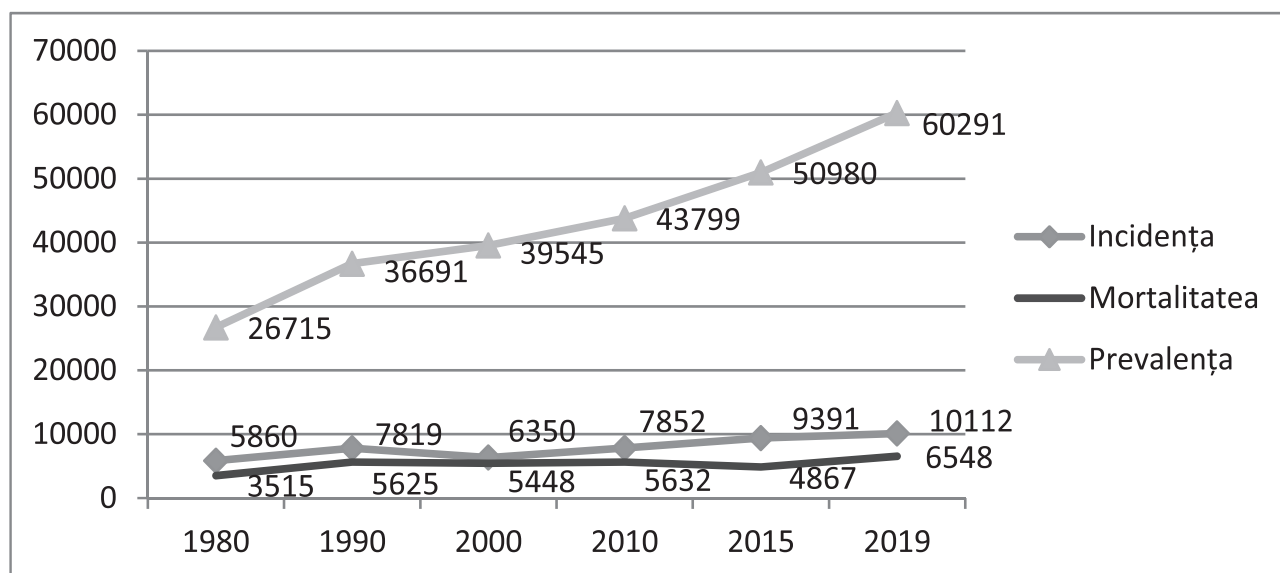
Existența Societății Europene de Chirurgie Oncologică (ESSO), precum și a Federației Mondiale a Societăților de Oncologie Chirurgicală (WFSOS) confirmă recunoașterea specialității de chirurgie oncologică.

**În ultimele decenii se observă o creștere a indicilor morbidității și mortalității prin cancer în mai multe țări europene inclusiv și în țara noastră.**

Drept cauze ale unei atare situații sunt considerate: dezastrul ecologic ca rezultat al activității umane, abuzul de alcool, alimentația incorectă, fumatul, stresul psiho-social, creșterea longevității oamenilor.

Diagrama 1

## Incidența, mortalitatea și prevalența bolnavilor cu maladii oncologice în Republica Moldova.





Tabelul 2

## Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2019

Anii	Localizările									
	Colorectal	Sân	Pulmonar	Piele	He- mo-blas- toze	Stomac	Prostata	Gl. Tiroi- dă	Col. Uterin	Ficat
2000	10,9	10,9	11,3	9,7	6,2	7,4	1,7	1,5	5,4	2,7
2005	12,4	11,3	10,0	10,2	6,1	6,5	3,2	2,6	4,7	3,8
2010	13,1	10,6	10,9	9,0	5,8	6,3	3,7	3,0	3,6	3,3
2015	12,9	10,9	9,5	9,8	7,1	5,0	4,5	3,3	3,1	2,9
2016	12,9	11,9	9,5	10,7	6,7	4,3	4,7	4,1	3,4	3,2
2017	12,5	11,3	8,6	10,5	8,1	4,1	5,2	4,1	3,2	2,6
2018	13,3	11,2	9,2	9,8	6,1	4,4	5,9	2,5	2,7	2,8
2019	13,4	11,6	8,2	12,1	6,2	3,9	5,6	2,9	3,1	2,3

Astfel, problema cancerului a depășit demult cadrul pur profesional al medicinei și a devenit o problemă a întregii societăți la nivel statal și chiar global.

Indicii incidenței, mortalității și prevalenței sunt reprezentate în tabelul și diagrama 1.

Pentru o analiză mai amplă am studiat acești indici în perioada anilor 1980-2019. Astfel în perioada aceasta se observă o creștere vădită a indicilor morbidității prin tumori maligne în R. Moldova. În 1980 au fost luați la evidență **5860** pacienți primari ce con-

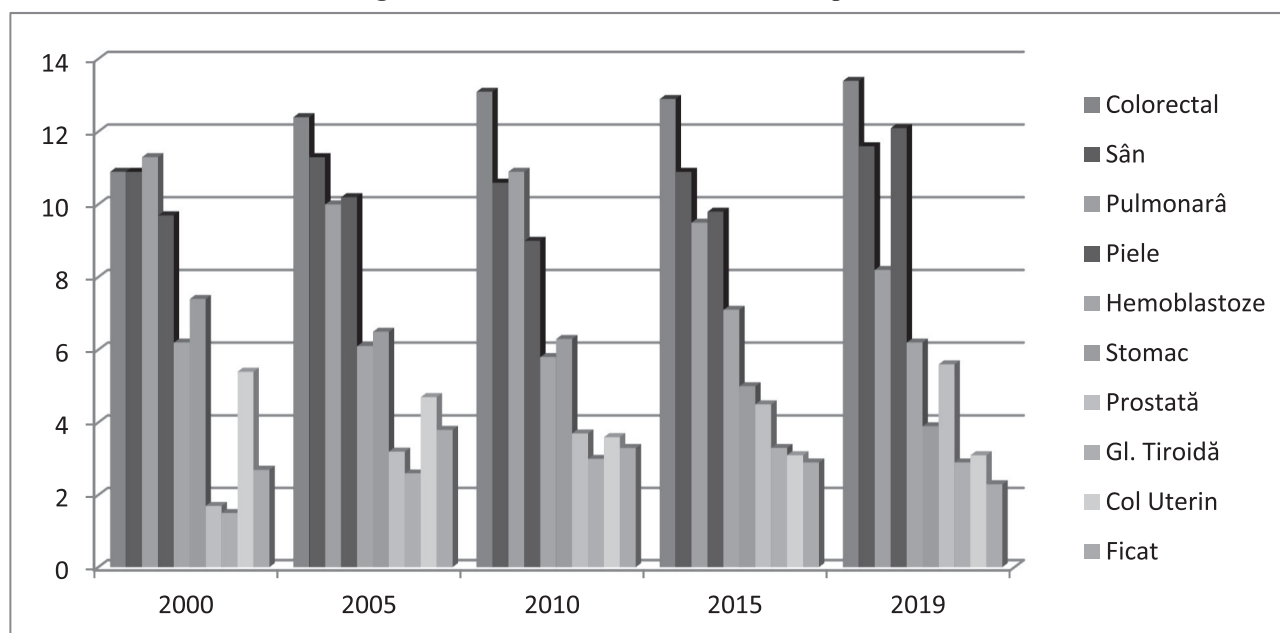
stituie **149,0** la 10 000 populație. Apoi în perioada de peste 35 ani în 2019 numărul pacienților a crescut până la **10112** ce constituie **284,9** la 100 000 mii locuitori.

**În ce privește mortalitatea în această perioadă observăm o creștere stabilă în anul 1980 au decedat 3515 bolnavi cu tumori maligne ce constituie 95,0 la 100000 mii populație, în anul 2019 indicii mortalității au crescut până la 6548, ceea ce constituie 184,8 la 100000 mii populație.**

În ce privește indicii prevalenței trebuie de men-

Diagrama 2

## Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova, anii 2000- 2019



ționat, că în anul 1980 în Cancer-Registru al Republicii Moldova au fost luați la evidență **26715 pacienți (668,3‰000)**. În 2019 indicii prevalenței s-au dublat – **60291 (1698,7‰000)**. Acest indice ne dovedește eficiența asistenței oncologice, oferită de colectivul Institutului Oncologic în tratamentul cancerului în Republica Moldova.

Din punct de vedere structural dinamica morbidității în R. Moldova în anii 2000 -2019 se repartizează în felul următor: pe primul loc în anul 2000 s-a aflat cancerul pulmonar ce constituia 11,3%, după care glanda mamară - 10,9%, cancerul colorectal - 10,9%, pielea - 9,7%, stomacul - 7,4% și hemoblastozele - 7,2%.

Evolutiv în anul 2010 primul loc a ocupat cancerul colorectal 13,1%, după care cancerul pulmonar 10,9%, glanda mamară 10,6%, pielea 9,0 și hemoblastozele 5,8.

Trebuie de menționat că în 2019 indicii sunt repartizați astfel: pe primul loc cancerul colorectal 12,9%, glanda mamară 10,9%, pielea 9,8%, cancerul pulmonar 9,5%, hemoblastozele 7,1%, glanda tiroidă 3,3 %.

### La ora actuală de tratamentul chirurgical al cancerului în R.Moldova se ocupă:

- Clinica chirurgicală a Institutului Oncologic (500 paturi).
- Clinica Universitară (Spitalul Clinic Republican nr.1, **Prof. V.Hotineanu, Prof. V. Caza-cov, Prof. N.Gladun**).
- Clinica Universitară ( IMSP Institutul de Medicină Urgentă, **Acad. Gh.Ghidirim, Prof. Ro-jnoveanu Gh, Conf. Iu.Glavan**).
- Clinica Universitară (Spitalul municipal Chi-șinău „Sf. Treime”, **Prof. C. Țibîrnă, d.h.m. Gh.Anghelici**).
- Clinica Universitară (Institutul de neurologie și neurochirurgie, **Prof. G.Zapuhliș, Prof. V.Timirgaz, conf. univ. I. Glavan, A. Crihan**).
- Centrul Republican de Chirurgie Pediatrică „N.Gheorghiu”, Clinica Catedrei Cranio-ma-xilo-facială (**Acad. Eva Gudumac, Conf. univ. Silvia Railean**).
- Secția oncologică (Spitalul municipal or. Bălți).

### Managementul bolnavilor primari cu tumori maligne tratați chirurgical în Republica Moldova. (2018)

Instituția	c.a.	%
Institutul Oncologic	7980	87,7%
Clinica Universitară (SCR-1)	158	1,7%
Clinica Universitară (IMSP Institutul de Medicină Urgentă)	89	1,0%
Clinica Universitară (Spitalul municip. „Sf. Treime”)	67	0,7%
Clinica Universitară (Institutul de neurologie și neurochirurgie)	101	1,1%
Secția oncologică (Spitalul municipal or. Bălți)	114	1,3%
Spitalele Centrale Raionale	65	0,7%
Peste hotarele Republicii	39	0,4%
Total în alte instituții	488	5,4%
<b>Total pe Republică</b>	<b>9101</b>	<b>100%</b>

*Structura intervențiilor chirurgicale practicate în Clinica Oncologică se referă la diferite localizări ale cancerului.*

#### **Predomină intervențiile chirurgicale:**

Tumorile regiunii capului și gâtului	- 1797pacienți (22,5%)
Cancerul glandei mamare	- 1380 pacienți (17,3%)
Tumori digestive	- 1236 pacienți(15,5%)
Ginecologie	- 1364 pacienți (17,1%)
Urologie	- 926 pacienți (11,6%)
Tumorile cutanate și de țesuturi moi	- 894 pacienți (11,2%)
Toracice	- 184 pacienți (2,3%)
Oncopediatrie	- 151 pacienți (1,9 %)
Criochirurgie	- 48 pacienți (0,6 %)
<b>TOTAL</b>	<b>- 7980 pacienți (100%)</b>

**Letalitatea postoperatorie în clinica oncologică a constituit în anul 2018 nivelul de 0,5% (55 de pacienți), (după operații radicale – 14 bolnavi; după operații paliative – 41 bolnavi).**

**În Clinicele Universitare prevalează intervențiile chirurgicale în următoarele tumori:**

Tumorile digestive	- 205 pacienți (34,2%)
Tumorile plămânilor	- 35 pacienți (5,8%)
Tumorile creierului	- 120 pacienți (20%)
Oncopediatria	- 240 pacienți (40%)
<b>TOTAL</b>	<b>- 600 pacienți (100%)</b>

**Mortalitatea postoperatorie în clinicele universitare fiind numai de 0,7%.**

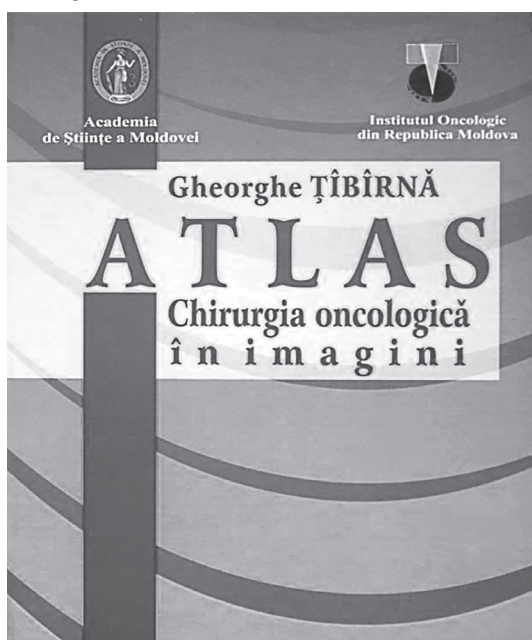
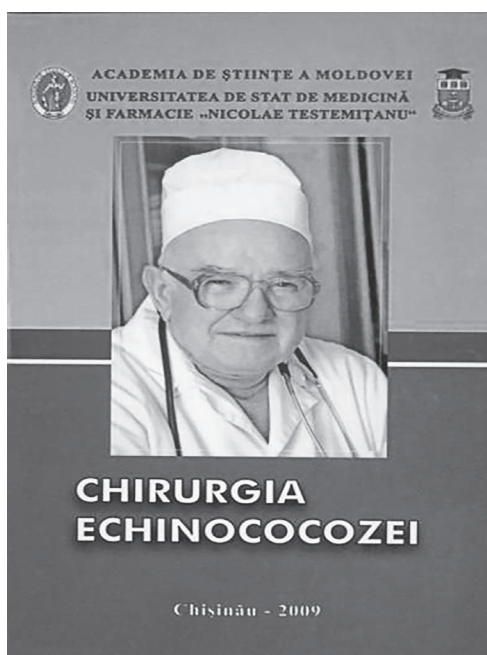
Ne oprim mai profund la analiza activității școlilor chirurgicale din Republica Moldova, care se ocupa permanent cu perfecționarea tratamentului chirurgical al cancerului.

*De ce Oncologie? - Fiindcă Constantin Țîbîrnă a fost un chirurg oncolog de talie internațională. A elaborat diverse metode de tratament chirurgical al tumorilor ficatului și regiunii toraco-abdominale*

### Chirurgie



**Constantin ȚÎBÎRNĂ, - ilustru chirurg, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al AȘM**



Îmi este nespus de greu să vorbesc despre fratele meu, academicianul Constantin Țîbîrnă, pentru că și acum îi simt prezența în tot ce fac.

Aminirile mele personale despre Costică încep cu anii lui de studenție, când venea vara în vacanță din Chișinău, de la Institutul de Medicină – la baștină, la Sîngerei. Copilăria mea a trecut sub steaua fratelui Costică, de care era mândră toată familia noastră, iar mama Maria în mod deosebit.

Cred că nu exagerez dacă spun, că este unul din puținii medici, care a trăit respectând „buchia” jurământului lui Hipocrate. Într-un interviu, el a spus: „Medicina este o artă. Ea are nevoie de oameni care iubesc omul și își iubesc profesia. În medicină trebuie să lucrezi fără pauză, în orice zi”.

O altă trăsătură, care mă încântă, a fost dragostea lui de adevăr. Întotdeauna avea curajul să spună lucrurilor pe nume și abia acum, de la înălțimea vârstei mele, îmi dau seama cât de greu i-a fost să-și păstreze

principialitatea și verticalitatea (schița biografică a pregătit-o fratele Gheorghe Țibîrnă).



G. Ghidirim

Împreună cu acad. Gh. Ghidirim am elaborat și implementat metode de tratament chirurgical al gușei toxice difuze, care este un proces pretumoral de fond.



V. Hotineanu

Împreună cu prof. Vl. Hotineanu am elaborat și implementat noi metode chirurgicale miniinvazive în tratamentul proceselor nodulare și cancerului incipient al glandei tiroide.



N. Gladun

**Prof. N. Gladun.** Împreună am elaborat și implementat noi metode chirurgicale în tratamentul cancerului local-avansat al glandei tiroide cu afectarea mediastinului



E. Gudumac



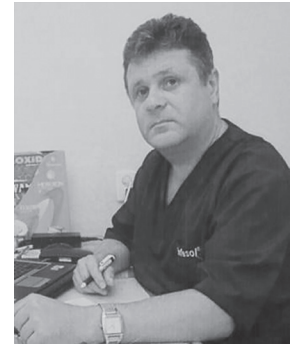
S. Răilean

Împreună cu acad. E. Gudumac și conf. univ. S. Răilean am elaborat și implementat metode moderne de tratament chirurgical al tumorilor benigne și maligne la copii, îndeosebi în regiunea oro-maxilo-facială și baza craniului.

## Neurochirurgie oncologică



G. Zapuhlîh



V. Timergaz

Împreună cu colegii de la Institutul Național de Neurologie și Neurochirurgie se elaborează și se implementează metoda chirurgicală de tratament a tumorilor cu invadarea bazei craniului



Conf. Iulian Glavan

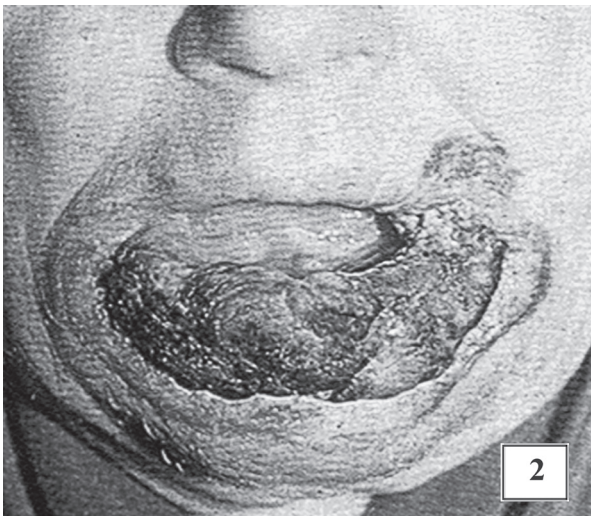
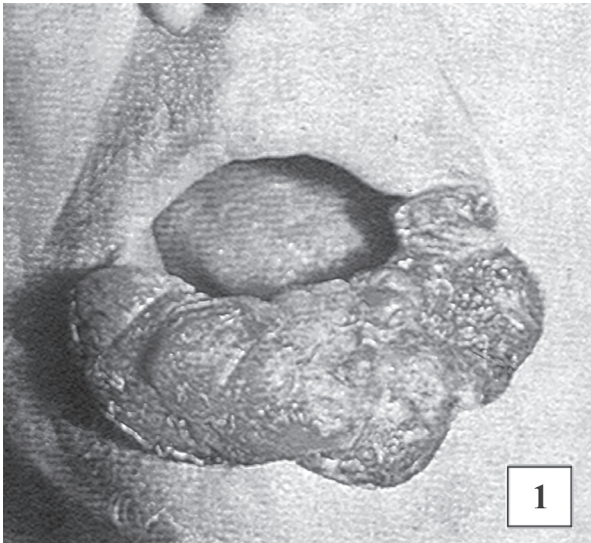
Doctorul în medicină, conf. Iulian Glavan activează la Catedra de Neurologie și Neurochirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu” (șef de catedră acad. St. Groppa.) Perfecționează permanent metoda chirurgicală a tumorilor intracraniene și bazei craniului. Deseori ia parte activă în intervențiile chirurgicale în regiunile de frontieră a bazei craniului.



**Cazuri clinice**

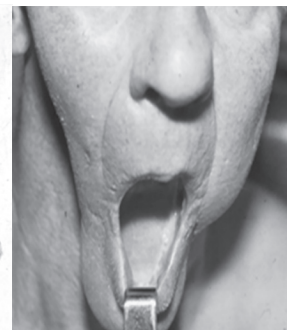
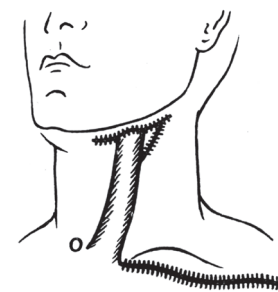
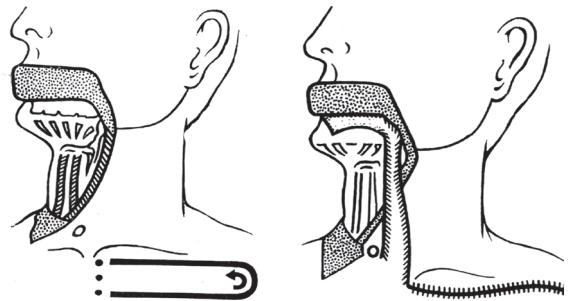
**Pacienta E, 70 ani, «Carcinomul buzei inferioare Stadiul IV, T4N0M0».**

1. Pînă la tratament
2. A treia zi după criodestrucția tumorii, se evidențiază marjă de necroză a tumorii.
3. 10 ani după tratament.



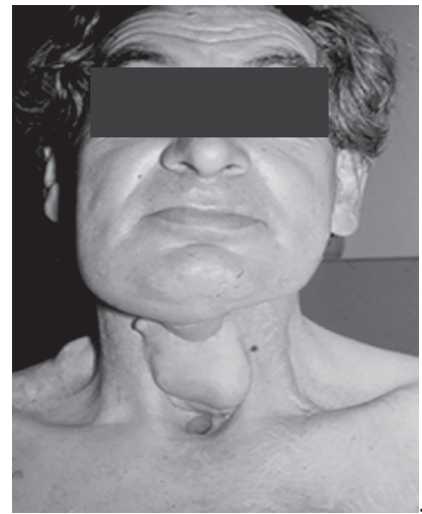
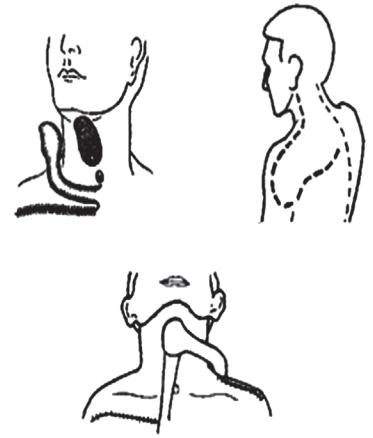
**Pacientul N, 58 ani, «Carcinomul mucoasei cavității orale, st. IV, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>», înainte de tratament combinat cu aplicarea plastiei primare**

1. Etapa de intervenție plastică
2. Macropreparat.
3. A 10 zi după plastia defectului cu lambou delto-pectoral.
4. Patru ani după tratament.

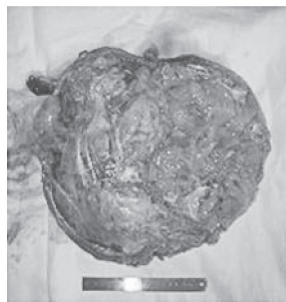
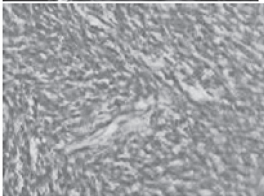
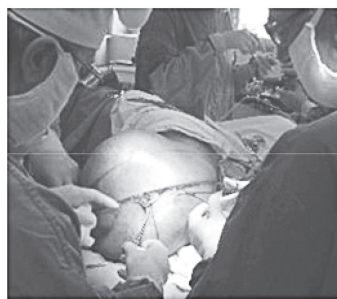


**Pacientul M, 58 ani, «Cancer de hipofaringe st. IV, T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, Etapele de tratament combinat faringostomă plană.».**

1. Macropreparat.
2. Aspect a defectului post-operator (faringo-esofagostomă.
3. Schema de plastică combinată al faringo-esofagostomei.
4. A 5-a zi după operația ploastică combinată cu două lambouri (humoral+deltopectoral).
5. 7 ani după tratament.



**Tehnologii noi avansate în tratamentul chirurgical al tumorilor local-răspândite ale regiunii capului și gâtului**





**Bolnavul C, 48 ani.**

Diagnoza „*Neurofibrom malign gigant al regiunii cervicale posterioare și suprascapulare pe dreapta*”.

1. Dimensiunile tumorii 35 x 40 cm, masa tumorii de 21 kg.

2. Poziția bolnavului pe masa de operație.

3-5. Etapele intervenției chirurgicale.

6. Macropreparat.

7. Bolnavul a treia zi după operație.

8. Bolnavul la trei luni după operație.

9. Micropreparat.

10. Rezultatul patomorfologic postoperator – neurofibrom malign cu invazie în toate țesuturile adiacente.

mixt masiv a glandei parotide pe dreapta. Malignizare?, cu evoluție lentă .

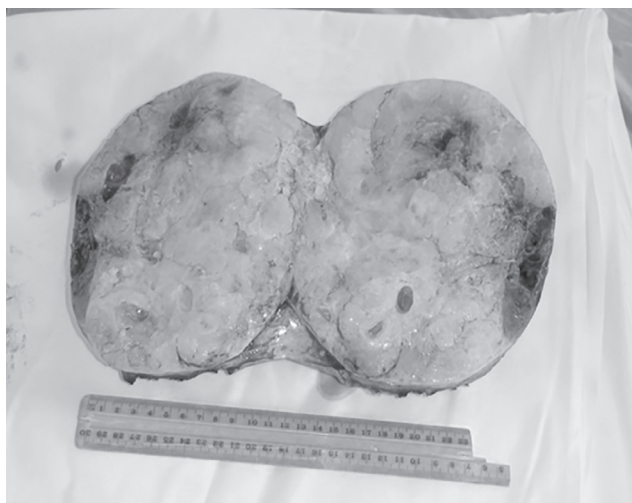
**Pacienta T., 82ani.**

S-a internat în secția cap și gât pe data de 20/05/2019 pînă la 31/05/2019, cu diagnosticul de: Tumor mixt masiv a glandei parotide pe dreapta. Malignizare?, cu evoluție lentă.

Bolnavă timp de 10 ani. În luna martie, se adresează la medic la locul de trai. Este îndreptată la IMSP IO. Examinat în CCD, stabilit diagnosticul de Tumor

**Sa efectuat operația: Înlăturarea tumorii masive cu excizia pielii, țesuturilor moi și parotidectomie pe dreapta cu păstrarea nervului facial. (etapele intervenției chirurgicale)**





**Macro preparatul, tumoarea masivă înlăturată.**

Diametru 25x21x18 cm, greutate de 7kg

**Descriere microscopica și concluzia histopatologică: Adenom pleomorf de glanda salivara, cu zone masive de necroza și prevalarea componentului mezenchimal**



**Pacienta peste 1 an postoperator**

**Concluzii:**

Un mare număr din cazurile ajunse la tratament sunt în stadii avansate ale bolii (28% în stadiul IV), din cauza lipsei programelor în masă de profilaxie primară și secundară și a insuficienței rețelei de diagnostic precoce;

Programul de oncologie actual al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale și Compania Națională de Asigurări în Medicină nu alocă nici un leu pentru investigațiile de profilaxie, diagnostic precoce și **profilaxie chirurgicală** (tratatamentul chirurgical activ al proceselor pretumorale și factorul genetic



în oncologie) decât pentru tratamentul cu citostatice.

#### Propuneri:

#### De elaborat criteriile de obținere a competenței de a practica chirurgia oncologică:

- De organizat un *Centru de Chirurgie Oncologică* (pe baza clinicii chirurgicale a Institutului Oncologic).
- Acest centru trebuie atestat de Academia de Științe a Moldovei și Ministerul Sănătății (componentul științific și organizațional).
- Centrul de pregătire trebuie să asigure resursele necesare pentru cercetare și documentare științifică;
- Centru trebuie să aibă o experiență chirurgicală adecvată și să dețină resurse necesare tratamentului specializat chirurgical în chirurgia tumorilor;
- De a introduce în actualul nomenclator al Ministerului Sănătății – „**Supra specializarea de chirurgie oncologică**” care va crea cadrul legal al funcționării acestei specialități.
- De organizat Societatea de Chirurgie Oncologică din R.Moldova și **catedra de chirurgie oncologică** în cadrul USMF “N. Testemițanu”.

#### Bibliografie

1. Baci Gh. *Istoricul medicinei și al învățământului medical, pe plaiul basarabean*, Chișinău, 2016, Com. Poliografie 262p.
2. Hotineanu V., *Chirurgie, curs selectiv*, Chișinău 847p.
3. Moldovanu M., Moraru a.- monografie- *Istoria serviciului medical din Chișinău*, Chișinău 2015, Tip. Centrală - 188p.
4. Paladi Gh. - *Ginecologie*, Chișinău, 1997, 483p.
5. **Țibîrnă Gh.**, „*Ghid Clinic de Oncologie*”, Ed. Universal, Chișinău, 2003, 828p.
6. **Țibîrnă Gh.**, *Atlas chirurgia oncologică în imagini*, Chișinău, Europress 2011, 228p.
7. **Țibîrnă A.**, „*Cancerul glandei tiroide*”, Chișinău, Universul, 2017, 320p.
8. Vorodi V., *Studii comparative ale metodelor imagistice în stadializarea cancerului de col uterin*. Universitatea de Medicină și farmacie „Iuliu Hoțigeanu” Cluj-Napoca, 2010, 206p.
9. **Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е.**, „*Клиническая онкология*”, Медицина, Москва, 1971, 432 стр.
10. **Пачес А.И.**, „*Опухоли головы и шеи*”, Медицина, Москва, 1983, 414 стр.
11. **Стручков В.И., Стручков Ю.В.**, „*Общая хирургия*”, Медицина, Москва, 1988, 478 стр.

## MEDICAMENTUL EFICIENT ȘI INOFENSIV – GARANȚIA REALĂ A SUCCESULUI ÎN ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ A FARMACOLOGULUI

Victor GHICAVÎI – dr. hab. șt. med., prof. univ., memb. cor. AȘM

Catedra farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Tel.: +373 794 06 323; [victor.ghicavii@usmf.md](mailto:victor.ghicavii@usmf.md)

#### Rezumat

Articolul include definiția medicamentului dată de OMS și caracteristica succintă a proceselor (fazelor) de elaborare a lui, evoluția activităților de cercetare științifică în domeniul medicamentului, realizate de catedra „farmacologie și farmacologie clinică” a USMF „Nicolae Testemițanu” în cele III perioade a anilor 1945-2019. Prezintă interes compartimentul constatării situației în domeniul medicamentului și a nivelului de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale, asortimentului de medicamente ce se produc în țară, calității și eficienței lor, tehnologiilor ce se folosesc la fabricarea acestora, cu menționarea stringentă a necesității de restructurare și susținere considerabilă a industriei farmaceutice naționale, care s-a pomenit în situația dificilă. Realizarea scopului, determinarea obiectivă a domeniilor și direcțiilor principale ale cercetărilor științifice cu descriere succintă a celor mai importante rezultate obținute în urma implementărilor lor în practica medicală sunt recunoscute și confirmate prin diverse modalități: publicații științifice, brevete, medicamente autohtone elaborate, monografiile și manuale, teze științifice susținute, programe de stat, proiecte și granturi științifice obținute, diverse foruri științifice internaționale și naționale organizate și desfășurate de farmacologii clinicieni, toate având ca scop asigurarea farmacoterapiei raționale, eficiente și inofensive. În vederea soluționării obiectivelor și reformelor înaintate s-a recurs la mai multe acțiuni:

Includere disciplinei „Farmacologie clinică” în planurile și programele de instruire a studenților, de pregătire a specialiștilor în domeniu (prin rezidențiat) și de perfecționare postuniversitară a medicilor (USMF „Nicolae Testemițanu”);

Implementarea în structurile IMSP a specializării „Medic farmacolog-clinician” și a serviciului „Farmacologie clinică” în sistemul de sănătate din țară;

Elaborarea și implementarea Conceptului utilizării raționale a medicamentelor și sistemului de formular.

Editarea suportului științific consacrat serviciului „Farmacologia clinică”

**Cuvinte-cheie:** medicament, cercetare, farmacologie clinică, fabricarea medicamentului autohton, farmacoterapie.

### **Summary. Efficient and harmless drug - the real guarantee of success in the scientific activity of the pharmacologist.**

The article includes the definition of the drug given by the WHO and the brief characteristic of the processes (phases) of its elaboration, the evolution of scientific research activities in the field of medicine, carried out by the department „Pharmacology and Clinical Pharmacology” of „Nicolae Testemițanu” SUMPh in the third periods of time 1945-2019. The compartment of ascertaining the situation in the field of medicine and the level of development of the national pharmaceutical industry, the assortment of drugs produced in the country, their quality and efficiencies, the technologies used in their manufacture, with strict mention of the need for restructuring and considerable support, of the national pharmaceutical industry, which found itself in a difficult situation. Achieving the goal, impartially determining the main areas and directions of scientific research with a brief description of the most important results obtained from their implementations in medical practice are recognized and confirmed in various ways: scientific publications, patents, local medicines, monographs and manuals, supported scientific theses, state programs, scientific projects and grants obtained, various international and national scientific forums organized and conducted by clinical pharmacologists, all with the aim of ensuring rational, effective and harmless pharmacotherapy. In order to solve the objectives and reforms submitted, several actions were used:

- Inclusion of the discipline „Clinical Pharmacology” in the plans and programs for training students, training specialists in the field (through residency) and postgraduate training of doctors („Nicolae Testemițanu” SUMPh);

- Implementation in the public health institutions structures of the specialization “Clinical pharmacologist” and of the service “Clinical pharmacology” in the health system of the country;

- Elaboration and implementation of the Concept of rational use of drugs and the formulary system.

- Editing the scientific support dedicated to the “Clinical Pharmacology” service

**Key-words:** medicine, research, clinical pharmacology, local drug manufacturing, pharmacotherapy.

### **Резюме. Эффективное и безопасное лекарство-реальный залог успеха научной деятельности фармаколога.**

В статье приведено определение „лекарство”, данное ВОЗ и краткая характеристика этапов (фаз) процесса разработки (создания) лекарств, научно-исследовательской деятельности в области лекарства проделанной кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГМФУ им. Н. Тестемицану в трех периодах 1945-2019 годов. Представляет интерес раздел констатации ситуации в области лекарств и уровня развития национальной фармацевтической промышленности, характеристика ассортимента лекарств производимых в стране, их качества и эффективности, используемых технологий для их разработок. Важны также указания на необходимость реорганизации и существенной поддержке национальной фармацевтической промышленности, которая оказалась в такой сложной ситуации. Разрешение поставленной цели, определение основных задач и направлений в научно-исследовательской сфере с кратким описанием наиболее важных достигнутых результатов внедренных в медицинской практике признаны и подтверждены различными способами: научные публикации, патенты, создание отечественных медикаментов, монографии и учебники, научные диссертации, госпрограммы и проекты, различные организованные и проведенные научные интернациональные и национальные форумы-все имеющее как цель обеспечение рациональной, эффективной и безопасной фармакотерапии.

В плане успешного решения поставленных задач и реализации выдвинутых реформ предусмотрены и ряд мер как:

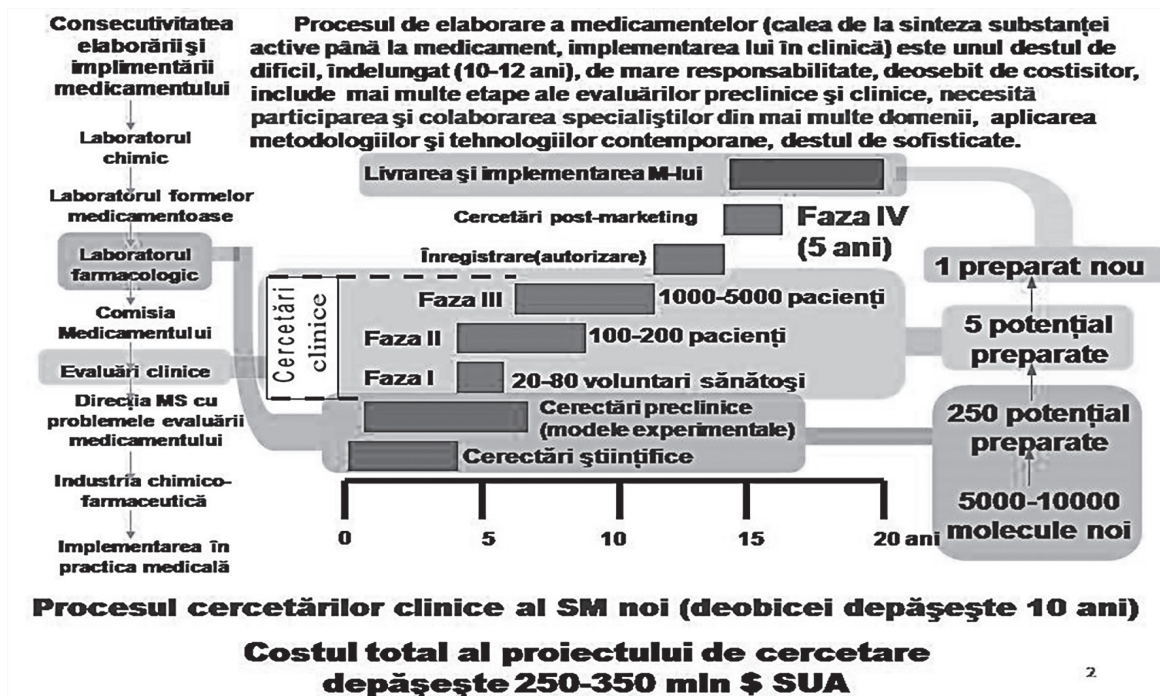
- Включение дисциплины „клиническая фармакология” в планах и программах для обучения студентов, подготовки их в данной области (в резидентуре) и для постдипломного усовершенствования врачей (ГМФУ им. Н. Тестемицану);

- Внедрение в структуре публичных медико-санитарных учреждений специальности „врач-клинический фармаколог” и в целом в системе здравоохранения страны службы „Клиническая фармакология”;

- Разработать и внедрить „Концепцию рационального использования лекарств” и формулярную систему;

- Издание научной опоры (поддержки) службы „Клиническая фармакология”.

**Ключевые слова:** лекарство, исследование, клиническая фармакология, производство отечественного медикамента, фармакотерапия.



„Medicamente (produse medicamentoase) – substanțe sau amestecuri de substanțe autorizate în modul stabilit spre fabricare, import, export și utilizare pentru a trata, a atenua, a preveni, diagnostica o boală, o stare fizică sau psihică anormală ori simptomele lor la om sau animal, precum și pentru a restabili, corect și modifica funcțiile organice ale acestora.”  
(definiția medicamentului, conform OMS)

Un produs, substanță sau preparat medicamentos, destinat sau utilizat pentru diagnosticarea, prevenirea, ameliorarea sau vindecarea unei suferințe, unei boli, a unei stări fizice anormale sau a simptomelor lor, la om sau animale, în procesul de apariție, parcurge mai multe etape:

- Cercetarea, – Legalizarea, – Implementarea,
- Elaborarea, – Producerea, – Utilizarea.

**Evoluția activităților de cercetare științifică în domeniul medicamentului.**

**Catedra farmacologie a Institutului de Stat de Medicină a fost fondată în anul 1945.**

**I. Perioada a. 1945-1968**

– În mod cronologic catedra a fost condusă:

- 1945 - 1948 - Сергей Иванович Ляликов (conferențiar), fondatorul catedrei
- 1948 - 1951 - Николай Александрович Хараузов (conferențiar)
- 1951 - 1952 - interim Анатолий Анатольевич Зубков (profesor universitar)
- 1952 - 1958 - М. Г. Тер-Степанов (conferențiar)
- 1958 - 1961 - Василий Михайлович Чернов (profesor universitar)
- 1961 - 1966 - Сергей Иванович Ляликов (conferențiar)
- 1966 - 1968 - Константин Леонидович Матковский (conferențiar)

**II. Perioada a. 1968-1988 – 20 de ani**

- Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit în Știință, Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova (1996), șef Catedră Farmacologie a ISM din Chișinău, autor și coautor a mai mult de 180 de lucrări, inclusiv 6 monografii, 3 manuale și 4 îndrumare, 8 brevete de invenție.
- A pregătit 14 doctori și 4 doctori habilitați în științe medicale. Fondatorul și primul Președinte al Societății Științifice a Farmacologilor din Republica Moldova (1971).



**Efim Alexeevici MUHIN**  
(1918-1999)



### III. Perioada a. 1988-2019 – 31 de ani



**Victor Ion GHICAVÎ**

Mărturisesc că sunt mândru că am devenit medic farmacolog. Am încercat și m-am străduit, cât s-a putut, să contribuie la desfășurarea performantă a situației din domeniul Medicamentului a sistemului național de sănătate prin cunoaștere, cercetare, elaborare și implementare a acestora, desigur, concomitent și la optimizarea farmacoterapiei prin cugetarea profesională la patul bolnavului, utilizarea rațională a medicamentelor, asigurând în așa fel un tratament personalizat, eficient, econom și inofensiv.

- Membru corespondent al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef al Catedrei de farmacologie și farmacologie clinică, Laureat al Premiului de Stat din Republica Moldova (1996, 2004), Om Emerit în Știință, membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România, specialist principal în farmacologie al Ministerului Sănătății, autor și coautor a 560 de publicații, inclusiv 10 mono-

grafii, 11 manuale și îndrumare, 65 de invenții în domeniul farmacologiei și farmacologiei clinice, a participat la cercetarea și elaborarea a 16 medicamente autohtone.

- A pregătit 21 doctori și 6 doctori habilitați în științe medicale.
- Fondator și promotor al unei direcții și școli științifice noi – Farmacologia clinică Națională (1980) și conceptul utilizării raționale a medicamentelor.

#### Constatarea situației în domeniul medicamentului

E cunoscut faptul că aprovizionarea cu medicamente calitative, eficiente, inofensive și accesibile determină, în mare măsură, viabilitatea sistemului de sănătate din țară. Totodată, este știut că nicio țară din lume nu produce tot arsenalul de medicamente, în același timp orice stat tinde să-și *dezvolte propria industrie farmaceutică*, care garantează asigurarea populației cu medicamente de primă necesitate, este cea mai rentabilă, contribuie la dezvoltarea economiei țării și la crearea noilor locuri de muncă. O astfel de aprovizionare a populației și a sistemului de sănătate din țară cu medicamente de primă necesitate poate fi asigurată prin medicamentele de import și producerea autohtonă – industria farmaceutică națională.

Se știe că 90-95% dintre medicamentele utilizate în țară sunt de import. O bună parte dintre acestea, fiind destul de costisitoare, devin inaccesibile pentru majoritatea populației. Numai 5-10% dintre remediile farmaceutice utilizate sunt autohtone – reproduse (generice) în baza materiei prime, de asemenea achiziționate și, desigur, costisitoare. Dintre acestea, 5-10%

de medicamente fabricate în țară, numai 1-2% sunt medicamente *reproduse*, așa *mai esențiale* (de bază), celelalte – *mixturi, siropuri, supozitoare, linimente, unguente, creme etc*, dar nu medicamente elaborate în țară, din materie primă locală, propuse de autorii, savanții autohtoni – *cu adevărat indigene*. În această situație, lipsa de medicamente *esențiale*, desigur, se compensează prin import costisitor, *prin medicamente scumpe, puțin accesibile populației*.

Această situație nu poate fi considerată ca o mare realizare, cum o fac și în prezent unele persoane oficiale prin comentarii, inclusiv și Agenția Medicamentului prin rapoartele sale anuale: „Noi importăm medicamente din 70 țări, 343 firme și companii de atâtea miliarde sau milioane etc.”, pentru că, prin aceasta demonstrăm nivelul scăzut al industriei farmaceutice naționale și contribuim la dezvoltarea industriei farmaceutice a altor țări. *De asemenea se cunoaște bine nivelul de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale*, asortimentul de medicamente ce se produce în Moldova, calitatea și eficacitatea lor, tehnologiile ce se folosesc la fabricarea acestora.

Industria farmaceutică contemporană se bazea-

#### Importul și exportul medicamentelor în perioadele respective erau:

mln.\$ SUA	a. 2009	a. 2010	a. 2011	a. 2013	a. 2014	a. 2015
Import	153	171	206	241	217	339
Produce în țară	18,9	26,6	26,2	12	20	32
Export	5,5	8,8	9,2	13,7	11,9	26,4



ză pe un volum considerabil de cercetări științifice fundamentale, utilizând în arsenalul său sinteza chimică, metode biotehnologice, ingineria genetică și altele. Dar, cu regret, producția farmaceutică autohtonă autorizează anual numai 15-18% din Nomenclatorul medicamentelor înregistrate în țară, spectrul farmacologic (farmacoterapeutic) al medicamentelor autohtone include numai reprezentante a 48 grupe dintre cele 149 existente – 32%, varietatea și eficacitatea lor – Formularul Farmacoterapeutic Național include numai 24 preparate de fabricație autohtonă, dintre cele 543 medicamente VEN – 4-5%. Toate acestea în anumită măsură redau nivelul existent (nu prea satisfăcător) de dezvoltare ale industriei farmaceutice naționale, asortimentul de medicamente ce se produc în Republica Moldova, calitatea și eficacitatea lor, tehnologiile folosite la fabricarea acestora. Astfel, și în această situație, lipsa de medicamente esențiale autohtone, desigur se compensează prin import costisitor (din mai multe țări, de la mai multe companii și firme farmaceutice etc.).

Analiza activității întreprinderilor farmaceutice din țară demonstrează că industria farmaceutică națională este slab dezvoltată, necesită o bază științifică și implementarea tehnologiilor noi. *Dar, întreprinderile farmaceutice din țară* nu sunt în stare sau nu doresc să colaboreze cu centrele științifice, adică să contribuie la dezvoltarea bazei științifice și la efectuarea evaluărilor biomedicale pentru activitatea lor ulterioară, nu participă la cofinanțarea proiectelor, nu pot să producă unele forme farmaceutice mai contemporane.

Întreprinderile farmaceutice de stat, societățile pe acțiuni, SRL-urile, firmele producătoare actualmente sunt antrenate în reproducerea medicamentelor puțin esențiale, fabricate, în special, din materia primă importată. Toate acestea necesită o restructurare stringentă și o susținere considerabilă a industriei naționale, care s-a pomenit într-o situație dificilă.

*Din aceste considerente sunt necesare:*

- ✓ formarea bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale, prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi, de proveniență vegetală, animală, entomologică și sintetică, în baza materiei prime locale și crearea noilor locuri de muncă;
- ✓ centralizarea activității de cercetare și dezvoltarea industriei farmaceutice, cu formarea unui centru (departament) de acreditare a tuturor întreprinderilor producătoare (de stat și private), coordonarea activității lor (inclusiv comanda de stat), implementarea GMP-ului, ocrotirea și susținerea producătorului, realizarea producției în interiorul țării și în afara ei.

Realizarea acestora a fost preconizată prin crearea unei Agenții a Medicamentului (AM), cu multitudinea de funcții în domeniu, dar, cu părere de rău, s-a recurs la o altă modalitate de activitate: AM cu funcțiile ei aparte; știință destrămată; industria separate, nedirijată; implementarea „după interes”. În aceste condiții dificile, sarcina de asigurare a populației și a sistemului de sănătate din țară cu medicamente de primă necesitate și dezvoltare a industriei farmaceutice, prin formarea bazei științifice și implementarea tehnologiilor noi, și-au asumat-o pentru început, prin diverse programe de stat și proiecte, medicii-specialiști, cercetătorii științifici ai instituțiilor medicale, inclusiv ai USMF „N. Testemițanu”. Inițial s-a recurs să fie adus la cunoștința specialiștilor, antrenați în activitatea de elaborare a medicamentelor, colaboratorilor instituțiilor interesate și participante la rezolvarea problemei privind elaborarea și implementarea preparatelor farmaceutice, despre necesitatea stringentă de asigurare a sistemului de sănătate cu medicamente de primă necesitate, accesibile populației; găsirea posibilităților de reducere semnificativă a monopolului de import al medicamentelor și de dezvoltare a pieței farmaceutice naționale.

#### **Scopul cercetărilor științifice constă în:**

- consolidarea forțelor (posibilităților) de cercetare-dezvoltare și coordonarea activităților științifice din țară în vederea cercetării, elaborării și implementării medicamentelor originale, autohtone, noi, preponderent în baza materiei prime locale și asigurarea populației cu medicamente calitative, inofensive, eficiente și accesibile;
- extinderea cercetărilor științifice preclinice și clinice în domeniul medicamentului, cu folosirea rațională a potențialului intelectual din țară;
- formarea bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale, prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi, de proveniență vegetală, animală, entomologică și sintetică, în baza materiei prime locale și crearea noilor locuri de muncă;
- sporirea sortimentului de medicamente autohtone originale și nivelul de asigurare a instituțiilor medicale și a populației cu medicamente de primă necesitate: eficiente, inofensive și accesibile (prezente pe piață și mai puțin costisitoare);
- alinierea rațională la strategia de dezvoltare a cercetărilor științifice în domeniul me-

dicamentului și industriei farmaceutice, cu respectarea cerințelor și a regulilor de bună practică (GLP, GCP, GMP etc.), stabilite de instituțiile internaționale în domeniu și eşalonarea în timp a acțiunilor, folosind rațional și bine argumentat resursele umane, financiare și materiale disponibile.

### Domeniile principale ale cercetărilor științifice constau în:

- ✓ Cercetarea și elaborarea medicamentelor noi, preponderent din materia primă locală, optimizarea și individualizarea tratamentului medicamentos al diferitor boli și stări patologice, prin implementarea și utilizarea preparatelor autohtone.
- ✓ Asigurarea farmacoterapiei eficiente și inofensive, prin promovarea reformelor în domeniul sănătății și al medicamentului, cu elaborarea schemelor noi de tratament și asocieri medicamentoase în diverse afecțiuni și stări patologice.

### Direcțiile principale de activitate științifică a membrilor SŞFRM sunt:

#### ➤ Interacțiunea medicamentelor cu oxigenul hiperbar

Profesorul E. Muhin este fondatorul unei noi discipline medicale – Farmacologia hiperbarică experimentală. La scurt timp (1972) au fost susținute primele teze de doctor în științe medicale la acest compartiment (E. Cheptea, N. Guțu), iar ulterior cercetările în acest domeniu se finalizează cu încă 8 teze de dr. șt. med. (V. Dubcenco, V. Gonciar, N. Bacinschi etc.) și 2 dr. hab. șt. med. (S. Nicolai, V. Dubcenco). Unii dintre ei au inițiat studiile prin doctorat, destinate cadrelor farmacologice.

#### ➤ Farmacologia preparatelor antihipotensive și antihipertensive în rândul derivaților izotio-ureici și alchilzotio-ureici (V. Ghicavii, E. Stratu, T. Chiriac, I. Corețchi)

Medicamente hipertensive (antihipotensive) noi - preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipotensive sau hipertensive), mai avantajoase celor existente la acest moment și posibil de utilizat (i/m, i/v în bolus sau perfuzie) la diverse etape ale asistenței medicale de urgență (locul de accidentare, la transportare, ambulator și reanimare spitalicească), în hemodializă, cardiocirurgie, ginecologie, traumatologie, cardiologie etc. Preparatele și-au demonstrat eficacitatea înaltă și inofensivitatea lor în bolile și stările patologice, însoțite de hipotensiune arterială acută.

Medicamentele cunoscute, cu proprietăți antihipotensive (hipertensive), foarte puține la număr (adrenomimetice – 4 și polipeptide vasoactive – 2), sunt foarte scumpe și de import, sunt eficiente în fond numai la administrarea în perfuzii de lungă durată, prezintă mai multe efecte adverse (măresc consumul de oxigen, provoacă hiperglicemie, dereglează metabolismul, provoacă aritmii etc.).

Particularitățile derivaților izotio-ureici și posibilitățile lor de utilizare, spre deosebire de cele ale preparatelor cunoscute existente, au permis:

- modificarea semnificativă a strategiei de acordare a asistenței de urgență (Difeturul sau Ravitenul este inclus în lista medicamentelor formularului farmacoterapeutic al IMSP de urgență medicală);
- prevenirea și combaterea hipotensiunii arteriale acute, în diverse boli și stări patologice: traume, șoc, intoxicații, inclusiv cu medicamente, toxiinfecții etc.

În baza dietilfosfat-S-etilzotio-uroniului, cu acțiune vasoconstrictoare și inhibitorie a NO-sintetazei,



Derivați izotio-ureici și alchilzotio-ureici

Compuși izotio-ureici (X=S)

$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R}-\text{X}-\text{C} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$$

Aminofine (X=CH<sub>3</sub>)

Guanidofine (X=NH)

IZOTURON (LI-175)  
amposole, tablete

DIFETUR (LI-5)

IZOTURON (LI-35)

M-2

M-1

METIFERON (M-3) PROFETUR

MIT-2

LI-237

LI-55

These drugs are indicated in hypertensive and antihypertensive treatment of shock, trauma, acute hypotensive stages.  
Sol. 10%-1 ml. amp.

IZOTURON  
DIFETUR  
PREPARATE ACTIOTROPE DIALIT EFICACESTE IN HIPOTENSIIILE ARTERIALE ACUTE

IZOTURON and DIFETUR

local original drugs with high effect in arterial acute hypotension

CH<sub>3</sub>-S-NH<sub>2</sub> + Br<sub>2</sub>

Antagonizatori eficienti și selectivi ai NO sintetazei

CERTIFICAT DE ÎNSCRIBARE AL PRODUSILOR MEDICAMENTOSI

DIPLOMĂ

24

în conlucrare cu centrul științific și de producere „Farmazașcita” (Rusia), compania Meditor Pharmaceuticals (Israel), Catedra chimie farmaceutică și toxicologică (USMF „N. Testemițanu”), în a. 2008 s-au elaborat și autorizat producerea și utilizarea în practica medicală a mai multor forme medicamentoase:

- Raviten – antihipotensiv (hipertensiv), flacoane sol. inj. 10% - 1 ml;
- Ravimig – antimigrenos; comprimate 50 mg;
- Raviset – uterotonic, hemostatic; supozitoare vaginale, 100 mg;
- Ravirin este la etapa de elaborare în picături nazale (spray) ca decongestiv.

Studiul remediilor antihipotensive s-a soldat cu susținerea a 3 teze de doctor în științe medicale (V.Ghicavii, S. Nicolai, B. Parii) și, ulterior, a 2 teze de doctor habilitat (V. Ghicavii, B. Parii), cu elaborarea unui nou medicament antihipotensiv – Izoturon, înregistrat și autorizat pentru utilizare în practica medicală în Republica Moldova (1993) și Rusia (1996), Difetur – în Rusia și Republica Moldova (1996) și Raviten – în Republica Moldova și Israel (2008). S-au propus noi metode de prevenire sau de corecție a dereglărilor nedorite ale circulației sangvine și a metabolismului, provocate de unele preparate neurotrope (ganglioblocante, alfa-adrenoblocante etc.) la utilizarea lor în practică, cum sunt:

- Metoda blocării ganglionare fără hipotensiune – 1974.
- Metoda blocării adrenergice fără hipotensiune – 1977.
- Metoda blocării ganglionar – adrenergice fără hipotensiune – 1984, care permite a preveni hipotensiunea pronunțată și acțiunea nedorită a substanțelor neurotrope, cu acțiune benefică de prevenire a reacției sistemului simpato-adrenergic în stările extreme: hemoragii, traume, intervenții chirurgicale etc.

A fost elaborat și aprobat în 1989 de Comitetul Farmacologic și MS al URSS „Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению новых соединений, предлагаемых для клинических испытаний в качестве атнигипотензивных (гипертензивных) средств” – document oficial pentru toate instituțiile și persoanele fizice, care se ocupă cu studiul și elaborarea preparatelor hipertensive noi.

În baza substanței biologice active S – etilizotiuroniu (izoturon), s-a cercetat, elaborat și autorizat (sol. 1% și din 2004 – sol. 2%) un preparat nou – Olizin, decongestiv – picături nazale sau spray, aplicat în practica ORL.

➤ **Studiul farmacologic al derivaților sintetici de juglonă – alcaloid din coaja verde a nucului,** substanțe cu acțiune antibacteriană și antifungică.

În baza derivaților sintetici de juglonă, analogi ai celei aflate în coaja verde a nucilor, s-au efectuat studii experimentale și clinice, care s-au soldat cu înregistrarea (a. 2001) și utilizarea în medicina practică a preparatului „Nucina” (V. Ghicavii, V. Gavriluța), în conlucrare cu întreprinderea „Ruchim” SRL.

Realizările științifice în domeniul substanțelor antibacteriene și antifungice (Nucina și alte produse în bază de juglonă) au permis înaintarea unei noi ipoteze și viziuni referitoare la produsele mai puțin toxice, cu spectru larg de acțiune și avantajoase pentru utilizare. Deși sintetice, dar analoage ale juglonei, aflate în coaja verde a nucilor, Nucina (soluție hidro-alcoolică) și alte produse (benzil - alcoolică) și forme (gel, emplastru) au permis modificarea strategiei tratamentului unor boli ORL, stomatologice, dermatologice și ginecologice, datorită proprietăților antibacteriene și antifungice concomitente.

➤ **Studiul uleiurilor vegetale noi**

- Ulei din semințe de struguri – „Regesan“, re-

**Olizin - un preparat decongestiv nazal.**  
Eficaciv în neeficacitatea  $\beta_2$ -adrenomimeticeilor.

10 ml  
**OLIZIN 2% aerosol**  
ПЕНТРУ АДУЛТИ  
ОЛИЗИН 2% НАЗАЛЬНЫЙ АЭРОЗОЛЬ

10 ml  
**OLIZIN 1% aerosol**  
ПЕНТРУ СЮПИ  
ОЛИЗИН 1% НАЗАЛЬНЫЙ АЭРОЗОЛЬ

Republica Moldova, Chișinău  
OLEMED-FARM SRL  
Tel.: (373 2) 51-79-75

Republica Moldova, Chișinău  
OLEMED-FARM SRL  
Tel.: (373 2) 51-79-75

**Produse din nuca (*Juglans regia*).**

Nucina utilizată topir pe derm și mucose, în stomatologie, ORL, ginecologie.

Nucina (active substancă - juglon)

alcoholic solution 0,2%-20 ml

benzil-alcoholic solution 0,1%-20 ml

Gel 20 g

Soluția benzil-alcoolică de juglon (juglona) este utilizată în stomatologie, ORL, ginecologie și în tratamentul bolilor de piele.

Soluția alcoolică 0,2% de juglon (juglona) este utilizată în stomatologie, ORL, ginecologie și în tratamentul bolilor de piele.

Plăgi primare Plăgi după căderea primarelor cruste Epitelizare

Juglona (hidro-1,4 naftoquinona)

NUCINA NEW

DIPLOMA



generator și citoprotector, antiaderențial, antioxidant.

- Ulei din miez de nucă „Nucosan” – cu acțiune regeneratoare, citoprotectoare, antibacteriană și antifungică.
- Ulei din semințe de dovleac „Dovisan” – regeneratoare, citoprotector și hipolipemiant.
- Produs combinat cu conținut de ulei din semințe de struguri și ulei din semințe de dovleac în proporție de 1:1 (Doresan), cu acțiune regeneratoare, citoprotectoare, antioxidantă, antiinflamatoare și antiaderențială (autorizate și reautorizate în aa. 2011 și 2012).

Toate 4 tipuri de uleiuri, cercetate (V. Ghicavii, L. Podgurschi, V. Gavriluța) în concluzare cu întreprinderea producătoare „Flumed-Farm”, autorizate – a. 1998 și reautorizate în a. 2012, au permis de a propune noi strategii în tratamentul plăgilor și combustiilor, ulcerului duodenal și trofic, în prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale radioterapiei la pacienții oncologici și a dezvoltării aderențelor atât în intervențiile chirurgicale ginecologice, cât și în tratamentul complex al pacienților cu patologii somatice, asociate cu stări de hipercolesterolemie.

Caracteristicile preparatelor sunt incluse în compartimentele respective ale manualelor, ghidurilor și în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

➤ **Studiul farmacologic al cărbunelui activ, obținut din materie primă locală (deșeurile industriei alimentare)** V. Ghicavii, V. Gonciar, L. Baxan, E. Bodrug. Enterosorbenți autohtoni, obținuți din învelișul sâmburilor de fructe (sâmburi de caise, nuci – Medicas – E, a. 2008; semințe de struguri – Carbosem, a. 2004), în concluzare cu Institutul de Chimie AȘM și întreprinderea farmaceutică „Olimed-Farm” SRL), manifestă acțiune neselectivă și sunt capabili să adsorbă diferite substanțe exogene, inclusiv medicamente (atropină, pentetrazol, stricnină, fenobarbital, difenhidramină, clorpromazină etc.) și produse metabolice endogene (glucoză, uree, creatinină, coleste-

rol etc.). Obținerea și elaborarea enterosorbentilor au permis a implementa un nou concept de asistență de urgență în intoxicații acute (chimice, medicamentoase), cu utilizarea preparatelor adsorbante autohtone (carbosem, medicas – E) și în strategia tratamentului complex cu acestea al afecțiunilor somatice (boli infecțioase, hepatice, dereglări ale metabolismului).

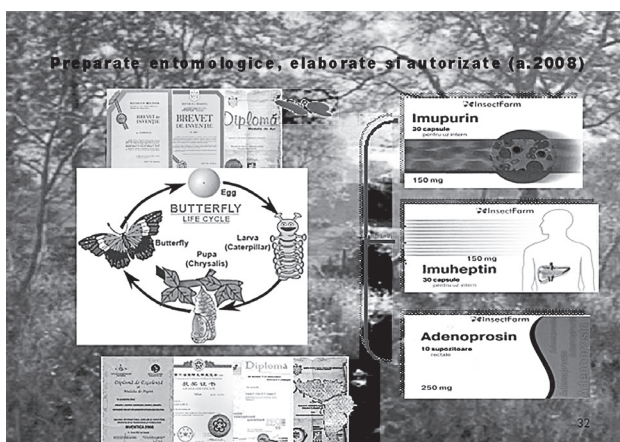
➤ **Farmacologia preparatelor entomologice, cu acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare.**

S-au înregistrat în țară și au fost incluse în Nomenclatorul Medicamentelor 3 preparate entomologice:

- Imupurin (nr. 13241 din 11.09.08 – imunomodulator);
- Imuheptin (nr. 13240 din 11.09.08 – hepatoprotector, imunomodulator);
- Adenoprosin (nr. 13235 din 11.09.08 – antiinflamator, antioxidant);
- Entoheptin (este la etapa evaluărilor preclinice și clinice). Aceste preparate au manifestat eficacitatea și inofensivitatea prin rezultatele optimizării tratamentului complex al mai multor afecțiuni hepatice și inflamatoare, al stărilor patologice, însoțite de dereglări imune (imunodeficiențe) ale organismului.

Cercetările științifice și rezultatele obținute în domeniul elaborării medicamentelor (V. Ghicavii, N. Bacinschi, I. Pogonea, R. Spinei) în colaborare cu întreprinderea „Insectfarm SRL” (România) au permis propunerea unui concept nou și destul de valoros – o nouă sursă de obținere a preparatelor entomologice și, desigur, cu o strategie nouă de abordare terapeutică a lor - entomoterapia.

➤ Implementarea în practica medicală a „Conceptului utilizării raționale a medicamentelor” – (V. Ghicavii, N. Bacinschi, L. Bumacov, Gh. Gușuila, L. Podgurschi, L. Serbeniuc), în concluzare cu medicii farmacologi-clinicieni din sistemul de sănătate.







➤ Crearea bazei legislative, normativ – analitice, procedurii și politici de autorizare, omologare și înregistrare a medicamentelor, sistemului de supraveghere și farmacovigilență a medicamentelor (B. Parii, C.Matcovschi, L.Țurcan, T.Chetrari, L. Rusnac, L. Baxan, A. Ungureanu etc.) – Institutul Național de Farmacie (până în 2005) și Agenția Medicamentului în continuare (până în 2016).

➤ Transfer tehnologic, prin elaborarea, producerea și realizarea produselor farmaceutice autohtone și de import pe piața farmaceutică a țării pentru ameliorarea asigurării populației cu medicamente eficiente și inofensive (V. Dubcenco, V. Gasnaș, V. Rusu).

Toate aceste direcții de cercetări științifice și rezultate obținute au fost recunoscute și confirmate prin:

- 63 de brevete naționale și internaționale;
- mai multe diplome și medalii la expoziții și saloane naționale și internaționale;
- specialitatea științifică 14.00.25 – farmacologie și farmacologie clinică;
- 21 teze de doctor și 6 de dr. hab. șt. med, susținute;
- mai multe publicații științifice; monografii și manuale.

**PROGRAME, PROIECTE ȘI GRANTURI ȘTIINȚIFICE OBTINUTE**

1. Cercetarea și elaborarea preparatului antihipertensiv LL-49 – (2001-2002)
2. Elaborarea documentației normativ-tehnice și organizarea producerii preparatului antihipertensiv (hipertensiv) – izoturon – (2003)
3. Întocmirea documentației normativ-tehnice și organizarea producerii preparatului antihipertensiv (hipertensiv) – difetur – (2003)
4. Program de Stat „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza

utilizării materiei prime locale” pentru anii 2007-2010. Include 7 proiecte, 4 sunt din cadrul catedrei. Instituție responsabilă – USMF „N. Testemițanu”:

- produse entomologice cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare (2007-2008);
- medicamente vegetale cu acțiune regeneratoare și citoprotectoare (2007-2008);
- produși izotioureici vasoactivi (2007-2008);
- un nou enterosorbent autohton Medicas-E (2007-2008).

5. Proiect independent pentru tineri cercetători „Noi substanțe medicamentoase de perspectivă” (2017-2018)
6. Proiect independent pentru tineri cercetători „Noi proprietăți ale medicamentelor autohtone ” (2018-2019)
7. Program de Stat „Medicamente noi autohtone în optimizarea tratamentului respectiv” pentru anii 2018-2019. Instituție responsabilă – USMF „N. Testemițanu”. Include 3 proiecte, 2 din cadrul catedrei:

- Compatibilitatea derivaților izotioureici cu diverse preparate cardiovasculare;
- Proprietățile antiinflamatoare și antioxidante ale uleiurilor vegetale și ale preparatelor de origine entomologică.

- 16 medicamente noi autohtone pe piața farmaceutică, în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din RM, în Ghidul Farmacoterapeutic (Chișinău: 1999; 2004; 2006; 2010).

1. **Izoturon** – compus izotioureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și anti-

hipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).

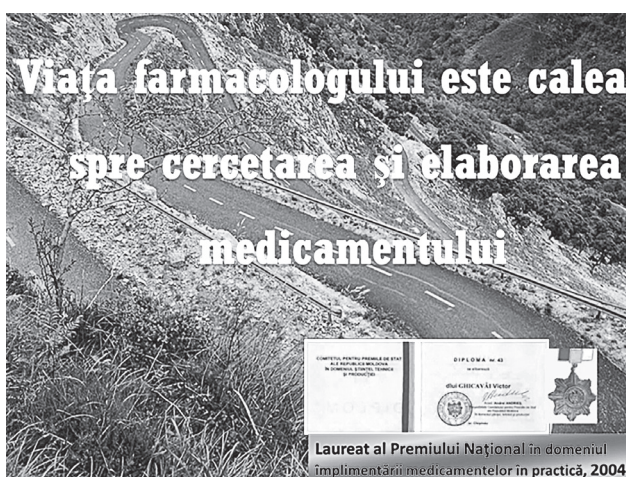
2. **Difetur** – compus izotiureic cu acțiune hipertensivă (antihipertensivă) rapidă și de lungă durată.
  - **Raviten** – compus izotiureic cu
  - acțiune hipertensivă (antihipo-tensivă) rapidă și de lungă durată. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiuroniu.
  - **Ravimig** – compus izotiureic cu efect antimigrenos. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiuroniu.
  - **Raviset** – compus izotiureic cu efect uteroton, hemostatic. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiuroniu.
3. **Olizin** – compus izotiureic cu efect decongestiv. Substanța activă este dietilfosfat-S-etilizotiuroniu.
4. **Profetur** – compus izotiureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și antihipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).
5. **Metiferon** – compus izotiureic ce posedă acțiune vasoconstrictoare și efecte hipertensive și antihipotensive marcate și de durată (preparat hipertensiv).
6. **Imupurin** – preparat entomologic cu acțiune imunomodulatoare, hepatoprotectoare și antioxidantă.
7. **Imuheptin** – preparat entomologic cu acțiune imunomodulatoare, antiinflamatoare, hepatoprotectoare și antioxidantă.
8. **Entoheptin** – preparat entomologic cu acțiune hepatoprotectoare și antioxidantă.
9. **Adenoprosin** – preparat entomologic cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și imunomodulatoare.
10. **Carbosem** – sorbent obținut din semințe de struguri.
11. **Medicas-E** – adsorbant obținut din sâmburi de caise, nuci.

12. **Nucina** – soluție hidro-alcoolică de juglonă cu acțiune antibacteriană și antifungică.
13. **Doresan** – preparat obținut prin asocierea (1:1) a uleiului din semințe de dovleac cu ulei din semințe de struguri, posedă efect antioxidant, regenerador, citoprotector și hipo-lipidemiant.
14. **Dovisan** – ulei obținut din semințe de dovleac cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector, hipolipidemiant.
15. **Regesan** – ulei vegetal obținut din semințe de struguri cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector.
16. **Nucosan** – un ulei vegetal obținut din miez de nucă cu efect antioxidant, regenerador, citoprotector, hipolipidemiant.

#### Aceste preparate autohtone, obținute în baza materiei prime locale, au contribuit la:

- ✓ formarea bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi în baza materiei prime locale;
- ✓ sporirea sortimentului de medicamente autohtone originale și a nivelului de asigurare a instituțiilor medicale și a populației cu medicamente de primă necesitate, eficiente, inofensive și accesibile;
- ✓ implementarea unor noi strategii de acordare a asistenței de urgență medicală;
- ✓ optimizarea și eficientizarea tratamentului medicamentos a mai multor afecțiuni și stări patologice.
- ✓ asigurarea inofensivității și accesibilității farmacoterapiei respective.

Lasă mult de dorit implementarea produselor obținute în practica medicală și pe piața farmaceutică a țării, prin intermediul listei medicamentelor omologate și neomologate, în Republica Moldova necesare







instituțiilor medicale; listei medicamentelor esențiale; formularului farmacoterapeutic național etc.

- diverse foruri științifice internaționale organizate și desfășurate de farmacologia clinică

Farmacologii din țară au participat cu rapoarte și postere la mai multe congrese și conferințe naționale și internaționale: Iași, Timișoara, Cluj, Craiova, București (România); Barnaul, Moscova (Rusia); Kiev, Odessa, Harkov (Ucraina); Elveția, Irlanda, Germania etc.

- Organizarea și desfășurarea conferințelor științifice și curativ-practice:
  - „Farmacologia Națională la 35 ani” cu participarea internațională „Direcțiile principale de activitate și realizările anilor 2001-2006 ale farmacologilor”. Chişinău, 2006;
  - „Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”. Chişinău, 2009;

- Farmacologia Clinică la 30 de ani de activitate (1980-2010), Chişinău, 2010;
- Conferința științifică națională cu participare internațională „Actualități în farmacologie și farmacologie clinică”. „100 de ani de la nașterea prof. univ., Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, Efim Alexeevici Muhin”
- Conferințe științifico-practice desfășurate anual (2010-2019) de Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, în cadrul expozițiilor internaționale specializate MoldMedizin@MoldDent.

### Concluzii

Creșterea continuă a pieței substanțelor medicamentoase și a volumului informațional științific, atât referitor la problemele farmacoterapiei, cât și la insufiența medicamentelor destinate activităților instituțiilor



**Conferința științifică**  
 “Realizările farmacologiei naționale în perioada anilor 1971-2001”  
 consacrată 30 ani ai Societății Științifice a farmacologilor din RM cu participare  
 internațională, 2001.

Mesaj de felicitare – rector  
USMF “N. Testemițanu”  
academician I. Ababii

Prezidiul conferinței

Participanții conferinței  
științifice

**Secvențe din viața științifică**

conferința științifică anuală a  
USMF “N. Testemițanu”. a. 2003

participarea la congresul  
anatomiştilor din România

la susținerea tezei în calitate  
de conducător științific

Președinte al ședinței consiliului  
științific specializat a A.Ș.RM

**Merita o atenție deosebită și activitatea științifică studențească, organizată și condusă de colaboratorii catedrelor respective, anual circa 20 – 25 studenți, inclusiv și studenți străini.**

Un sir de lucrări științifice ale studenților au fost publicate, prezentate și menționate la conferințele anuale universitare din republica, precum și la congrese și conferințe internaționale în domeniul medicinei și farmaciei:

- I Congres Internațional al studenților, Chișinău 2006 - Elena Barbulat, Ianos Corețchi, Shukoer Fatihina;
- Conferințe Internaționale din România, Polonia, Ucraina, Rusia, Bulgaria – N. Malroun, A. Valah, V. Pîrtac, A. Achimenco
- II Congres Internațional Medical al Studenților, Chișinău 2008 – Voica Mihai, Colesnic Victor, Dragan Ion, Savga Natalia, și cele din 2018, 2019, 2020.



ilor curative, necesită restructurarea esențială a practicii medicale existente, prin promovarea insistentă a anumitor reforme în domeniul sănătății și al medicamentului, având ca scop asigurarea farmacoterapiei raționale, eficiente și inofensive, prin:

- Adaptarea la situația reală din țară și elaborarea listei medicamentelor esențiale și vital importante.
- Întocmirea periodică a regulilor de prescriere și de livrare a medicamentelor.
- Promovarea în practica medicală a DCI (denumirilor comune internaționale a medicamentelor).
- Întocmirea și elaborarea standardelor și protocoalelor clinice.
- Implementarea sistemului de supraveghere și farmacovigilență a medicamentelor.
- Punerea în practică în țară a studiilor clinice – etapă importantă și necesară procesului de elaborare a medicamentelor noi.
- Implementarea în practica medicală a acti-

vităților de prevenire și de excludere în tratamentul complex al interacțiunilor medicamentoase, polipragmaziei, politerapiei, auto-tratamentului empiric.

În vederea soluționării obiectivelor și a reformelor înaintate, s-a recurs la:

- Includerea (a. 1980) disciplinei *Farmacologie clinică* în planurile și programele de instruire a studenților, de pregătire a specialiștilor în domeniu (prin rezidențiat) și de perfecționare postuniversitară a medicilor (USMF „Nicolae Testemițanu”).
- Implementarea în structurile IMSP a specializării *medic farmacolog-clinician* (Ordinele nr. 97 din 1999 al MS din Republica Moldova și nr. 100 din 2008 și nr. 120 din 2009 al MS din Republica Moldova).
- Implementarea serviciului *Farmacologie clinică* în sistemul de sănătate din țară (Ord. nr. 493 din 2012 al MS din Republica Moldova). Materiale didactice, normative și manageriale

„Serviciului farmacologie clinică în instituțiile de sănătate publică (curativă)”, Chișinău, 2011.

- Inițierea elaborării ordinelor și dispozițiilor respective și necesare ale MS.
- Elaborarea și implementarea Conceptului utilizării raționale a medicamentelor și sistemului de formular.
- Asigurarea informațională independentă și obiectivă a medicamentelor, cu scopul complianței populației la utilizarea rațională a medicamentelor și excluderea polipragmaziei, autotratamentului empiric.
- Implementarea studiului clinic al medicamentelor de import și autohtone noi.
- Monitorizarea RA a medicamentelor (supravegherea și farmacovigilența) și informarea respectivă a medicilor (Buletinul informațional al INF).
- Editarea suportului științific consacrat serviciului *Farmacologie clinică* („Compendiu privind selectarea rațională a medicamentelor”, 1999; „Unele aspect de utilizare rațională a medicamentelor”, 2002; „Medicamentele și utilizarea lor rațională”, 2004; „Medicamentul - beneficiu sau prejudiciu”, 2009; „Farmacologie”, 2009 (manual); „Farmacologie clinică”, 2011 (manual); „Serviciul farmacologie clinic în instituție de sănătate publică (curativă)”, Chișinău, 2011 - material didactic, normative și managerial.

#### Bibliografie:

1. Мухин Е.А., Гикавий В.И., Парий Б.И. Гипертензивные средства. Кишинёв, 1983.
2. Cojocaru V., Sofronie S., Todiraș M. et. al. Utilizarea derivatului izotioureic (difetur) în terapia șocului hemoragic. Rezum. Simpozionului al 23-lea ATI. Jurnalul Societății Române de anestezie și terapie intensivă. Cluj-Napoca, 2001.
3. Bacinschi N., Ghicavii V., Ghinda C. et al. Acțiunea imunomodulatoare a preparatelor entomologice. Al VII-lea Congres Național de Farmacologie, terapeutică și Toxicologie clinică. 24-26 mai. Timișoara, 2006.
4. Gonciar V., Ghicavii V., Baxan L., Bacinschi N., Lupășcu T. Medicas E și carbosem – cărbunii activi autohtoni din materie primă vegetală. Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, p.20-23.
5. Ghicavii V., Stratu E., Todiraș M. Derivații izotioureici – o nouă clasă de remedii originale antihipotensive și antihypertensive. Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, p.8-19.
6. Ghicavii V., Parii B., Bacinschi N. Direcțiile principale de activitate și realizările anilor 2001-2006 ale farmacologilor. Revista Farmaceutică a Moldovei, Chișinău, 2006, 4-8.
7. Ghicavii V. și al. Farmacologia clinică, Chișinău, 2009.
8. Ghicavii V. Medicamentul: beneficiu sau prejudiciu. Chișinău: Tip. Centrală, 2009.
9. Ghicavii V., Bacinschi N., Pogonea I. et al. Entomoterapia, o strategie nouă în medicină. Farmacist. Ro. București, 2011; 139: 34-39.
10. Ghicavii V. Măsurile de redresare a situației în domeniul medicamentului, Revista de știință, inovare, cultură și artă „Academos”. 2011; 1(20):85-89.
11. Ghicavii V. Serviciul farmacologia clinică în IMSP (curativă). Chișinău, 2011; p. 101.
12. Ghicavii V., Bacinschi N., Gușuică Gh., Farmacologie: ed. a-III-a, (revizuită și completată). Chișinău, 2012.
13. Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale: îndrumar pentru medici/Coord. Principal – mc. AȘM, prof. univ. Ghicavii V. – Chișinău: Tipografia Centrală, 2013.
14. Stratu E., Corețchi I. Farmacologia clinică națională (evenimente, realizări și imagini). Tip. „Print-Caro”. Chișinău, 2019.

## EXPUNEREA ISTORICĂ A CATEDREI DE MORFOPATOLOGIE

**Ieremia ZOTA** – dr. hab.șt. med., prof. univ., memb. cor. al AȘM  
**Vladimir VATAMAN** – dr. șt. med., conf. univ.

IP USMF „Nicolae Testemițanu“ din Republica Moldova

tel.: +373 791 63 310, [iervic@gmail.com](mailto:iervic@gmail.com)

### Rezumat

În articol este prezentată expunerea succintă a istoriei catedrei de Morfopatologie (Anatomie patologică) de la fondare în a. 1945 până în prezent. Sunt descrise consecutiv etapele principale de dezvoltare a catedrei, aportul șefilor de catedră la timpul respectiv, îndeosebi a fondatorului catedrei prof. F. Agheicenco, academicianului V. Anestiadi, memb. cor. al AȘM, prof. univ. Ie. Zota, dr. hab. șt. med., conf. univ. E. Melnic. Sunt prezentate succint principalele realizări științifice ale catedrei la fiecare etapă, inclusiv la ora actuală. (10 foto.)

**Cuvinte-cheie:** expunere istorică, catedra de morfopatologie.

### Summary. Presentation of history of the department of morphopathology

The article presents a brief summary of the history of the department of Morphopathology (Pathological Anatomy) from the moment of its foundation in 1945 to the present day. The main stages of the development of the department are described consecutively, as well as the contribution of the heads of this department in the corresponding period, especially the founder - prof. F. Agheicenco, the academician prof. V. Anestiadi, corr. member of the ASM, prof. Ie. Zota and hab. med. dr., associate prof. E. Melnic. The main scientific achievements of the department are briefly presented at each stage, including the current one. (10 photo.)

**Key-words:** presentation of history, Department of Morphopathology.

### Резюме. Краткое изложение истории кафедры морфопатологии

В статье представлено краткое изложение истории кафедры Морфопатологии (Патологической анатомии) от момента основания в 1945-ом году до сегодняшнего дня. Описаны основные этапы развития кафедры, вклад заведующих кафедрой в соответствующий период, в особенности основателя кафедры профессора Ф. Агейченко, академика В. Анезиади, чл.-корр. АНМ, проф. Ие. Зота и др. хаб., мед. наук, доцента Е. Мелника. Изложены основные научные достижения кафедры на каждом этапе по настоящее время. (10 фото.)

**Ключевые слова:** изложение истории, кафедра морфопатологии.

Catedra de morfopatologie (până în 1991 – Catedra de anatomie patologică) a fost fondată în anul 1945, primul șef de catedră fiind Savantul emerit, profesorul Fiodor Agheicenco, originar din Belarusi, discipol al școlii moscovite de anatomie patologică (1904–1954). Dumnealui a desfășurat o activitate fructuoasă în organizarea catedrei, fiind concomitent unicul prorector al Institutului de medicină din Chișinău și prim-anatomopatolog al Ministerului Sănătății. În perioada aceasta, când în Chișinău 84% de spitale erau avariate sau distruse, au fost organizate secții de anatomie patologică în spitalele din Chișinău, Bălți, Tiraspol, iar apoi și în centrele raionale. Au fost pregătiți medici anatomopatologi, care activau atât la catedră, cât și în secțiile spitalicești. În primii ani, serviciul de anatomie patologică în oraș a fost executat preponderent de către colaboratorii catedrei.

Tematica științifică abordată a reprezentat anatomia patologică a tuberculozei sistemului nervos central și periferic. Sub conducerea profesorului F. Agheicenco, au fost pregătite și susținute 5 teze de

doctor (candidat) în științe medicale (Vasile Anestiadi, Iraida Iacovleva, Antonina Gordeladze, Olga Seniușkina, Isaac Șroit). Colaboratorii catedrei au asigurat procesul de studii cu materiale ilustrative. A fost fondat Muzeul anatomopatologic. Catedra devine centrul metodic al serviciului anatomopatologic, unde se organizează conferințele clinico-anatomice orășenești.

Pe parcursul anilor 1954–1958, catedra a fost condusă de profesorul Dmitrii Golovin (1918–1981), eminent anatomopatolog-oncolog, savant și pedagog. A efectuat investigații fundamentale în patologia tumorilor pielii, sistemului genital, glandelor endocrine și a., este autorul unui ghid practic de anatomie patologică și a unui studiu profund al erorilor și dificultăților în diagnosticul morfologic al tumorilor, care sunt utilizate pe larg și astăzi de specialiștii anatomopatologi. Dumnealui a sistematizat experiența acumulată în cadrul catedrei, a perfecționat și a renovat procesul didactic, a fost preocupat de organizarea activității în prosecturi, de elaborarea criteriilor de apreciere a



calității lucrului curativ, desfășurarea conferințelor clinico-anatomice. Lucrările științifice și metodice, elaborate de profesorul D. Golovin, au fost implementate la lecțiile practice de anatomie patologică, la cursul de prosectură și în activitatea practică cotidiană.

Între anii 1958 și 1986, catedra a fost condusă de către academicianul Vasile Anestiadi (1928-2014). În această perioadă, numărul studenților și, respectiv, al colaboratorilor catedrei a sporit de circa 3 ori. În 1965, catedra este transferată în blocul morfologic (astăzi – blocul morfologic „Vasile Anestiadi”) și înzestrată cu aparataj științific și didactic modern. Pe lângă laboratorul histologic, au fost deschise laboratoare noi de histochimie, microscopie electronică, biochimie, microscopie luminescentă. Concomitent cu fondarea noilor facultăți (pediatrie, stomatologie, medicină preventivă), s-au modernizat materialele instructiv-didactice în scopul profilizării procesului de studii. Din 1960 a început pregătirea cadrelor calificate de medici anatomopatologi prin subordonatură, iar din 1971 – prin internatură. În cadrul catedrei au fost create laboratoarele de morfopatologie ale Institutului Oncologic (profesorul Iraida Iacovlev), Institutului de Ftiziopulmonologie (profesorul I. Haidarli), iar mai târziu laboratorul de morfopatologie al Institutului Mamei și Copilului (profesorul I. Fuior). În această perioadă catedra devine, pe bună dreptate, centrul științifico-metodic republican de anatomie patologică. A fost fondată Societatea științifico-practică republicană de Anatomie Patologică, primul președinte al căreia a fost academicianul V. Anestiadi.

Diracția științifică, inițiată de academicianul V. Anestiadi, vizează morfopatologia bolilor cardiovasculare care rămâne actuală până în prezent. V. Anestiadi și colaboratorii catedrei au efectuat cercetări ample în pato- și morfogeneza aterosclerozei, bolii hipertensive, cardiopatiei ischemice, reumatismului, insuficienței cardiovasculare. Investigațiile minuțioase cu aplicarea metodelor moderne de cercetare au depistat modificările incipiente în ateroscleroza arterelor, care preced dezvoltarea bolii. A fost elaborată concepția originală de „stadiu prelipidic” în evoluția aterosclerozei și s-a demonstrat reversibilitatea acestor leziuni. Concepția respectivă a fost unanim acceptată, iar stadiul prelipidic a fost inclus în clasificarea stadiilor microscopice ale aterosclerozei în manualul de Anatomie Patologică (А. И. Струков, В. В. Серов «Патологическая анатомия», Москва, «Медицина», 1971). Rezultatele științifice obținute în acest interval de timp s-au soldat cu susținerea a 3 teze de doctor habilitat, 18 teze de doctor în științe medicale și 5 monografii.

În 1961, catedra a organizat prima conferință ști-

ințifică a anatomopatologilor din Republica Moldova consacrată problemelor actuale ale patologiei cardiovasculare și oncologiei, iar în 1965 – Congresul IV Unional de Anatomie Patologică. În același an, la catedră și-a desfășurat activitatea Simpozionul Internațional în probleme de ateroscleroză cu participarea unor savanți cu renume de peste hotare. În 1974, a avut loc cea de a doua conferință științifică națională a anatomopatologilor.

În 1977, șefului de catedră, academicianului V. Anestiadi și discipolilor săi, conferențiarilor Ie. Zota și S. Rusu li s-a decernat Premiul de Stat al Republicii Moldova în domeniul științei și tehnicii pentru ciclul de lucrări „Patomorfologia aterosclerozei arterelor și altor boli cardiovasculare”.

În această perioadă, și-au adus aportul la succesele științifice și didactice ale catedrei, prin activitate fructuoasă, conferențiarii: Ie. Zota, A. Banaru, G. Cernocan, S. Rusu, V. Vataman, P. Ionesi, A. Krîlov, asistenții: C. Marian, I. Țiple, G. Vudu, V. Rusu, A. Cardaniuc, Natalia Iacovlev, I. Șeptelici, V. Sava, Iu. Guzman. De remarcat activitatea fructuoasă a conferențiarului Grigore Cernocan (1935-2002) – eminent pedagog și specialist anatomopatolog, doctor în științe medicale, autor a peste 70 lucrări științifice, șef de studii al catedrei, specialist principal anatomopatolog al Ministerului Sănătății mai bine de 15 ani. Un alt renumit specialist anatomopatolog, pedagog și savant a fost conferențiarul Pavel Ionesi (1939-2007), care, pentru prima dată în RM, a implementat metode moderne de imunomorfologie. Teza sa de doctor în științe medicale a fost dedicată cercetării rolului tromboplastinei și factorilor fibrinolitici tisulari în geneza și evoluția aterosclerozei aortei. Investigațiile imunomorfologice au fost continuate de către Natalia Iacovlev (1947-1991), care, în teza de doctor în științe medicale, a studiat topografia proteinelor plasmatică și a beta-lipoproteinelor în pereții arterelor coronariene în ateroscleroză.

În anul 1986, prin efortul academicianului V. Anestiadi, este înființat Centrul de Patobiologie și Patologie al Academiei de Științe a Moldovei, unde s-a efectuat o gamă largă de investigații științifice remarcabile în probleme actuale ale aterogenezei, diabetului zaharat, biogerontologiei.

Din 1986 până în 1987, în fruntea catedrei s-a aflat conferențiarul A. Banaru (1937-1987). Discipol al catedrei, talentat pedagog înzestrat cu înalte calități organizatorice, a acordat atenție deosebită lucrului didactic. A implementat metode moderne de instruire și atestare a studenților. Activitatea științifică a conferențiarului A. Banaru a fost axată pe problema manifestărilor morfologice ale infarctului miocardic. A studiat prin metode contemporane leziunile prene-

crotice ale mușchiului cardiac, criteriile morfologice de diagnostic al stadiilor incipiente ale infarctului miocardic. În a. 1965, a susținut excelent teza de doctor în științe medicale cu tema „Infarctul miocardic, studiu histochimic și de microscopie luminescentă”. Metodele histochimice, implementate de A. Banaru, se aplică și astăzi în practica cotidiană a medicilor anatomopatologi.

Din 1987 până în 2012, timp de 25 ani, catedra a fost condusă de către Ieremia Zota, membru corespondent al AȘM, profesor universitar. Colectivul catedrei a continuat cercetările științifice în domeniul patomorfologiei aterosclerozei și a cardiopatiei ischemice. În această arie tematică se înscriu: teza de doctor habilitat în științe medicale a dlui Ie. Zota (1987), 5 teze de doctor în medicină (V. Sava, Iu. Guzman, R. Niguleanu, Ecaterina Foca, E. Melnic) și 12 monografii. Se lucrează intens în scopul perfecționării continue a activității practice și științifice a colaboratorilor catedrei, se implementează metode moderne în procesul de instruire a studenților. Un aport semnificativ în activitatea catedrei l-a adus doamna Eleonora Rîvneac, laboranta superioară, care pe parcursul a 45 de ani a contribuit considerabil la asigurarea condițiilor optime pentru desfășurarea procesului de învățământ. Dumneaei a tutelat și pregătirea profesională în cadrul catedrei a multor generații de laboranți-histopatologi, care activează astăzi în laboratoarele de profil din țară. În anul jubiliar al Universității doamna Eleonora Rîvneac împlinește onorabila vârstă de 101 ani.

În 1990, catedra a primit statut clinic și a fost transferată (1992) în blocul de studii nr. 1, activitatea practică, fiind integrată în activitatea secției de morfofpatologie a Spitalului Clinic Republican (șef - conferențiarul universitar S. Rusu). Concomitent, se organizează Cursul de morfofpatologie a facultății de perfecționare a medicilor (academicianul V. Anestiadi) cu baza clinică în secția de morfofpatologie a Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență (șef – I. Țiple, doctor în științe medicale).

În 1995 în colaborare cu catedrele de Fiziologie, Biochimie și Farmacologie a fost organizată Prima Conferință Internațională Medico-Biologică „Mecanismele morfo-funcționale de adaptare și corecția dereglărilor patologice” la care au participat savanți cu renume din România, Federația Rusă și Ucraina.

Se întrețin relații strânse de colaborare științifică cu Centrul de Patobiologie al AȘM, Institutul de Medicină Experimentală din Sankt-Petersburg, Universitățile de medicină din București, Iași, Craiova, Timișoara, Târgu-Mureș, Boston.

La baza clinică a catedrei se desfășoară studiile postuniversitare în specialitate prin internatură

(1971-1998), masterat (din 1996), rezidențiat (din 1999), cicluri de educație medicală continuă a medicilor morfofpatologi. Colectivul catedrei participă activ la organizarea conferințelor clinico-anatomice în Spitalul Clinic Republican, în spitalele municipale, precum și în alte instituții medicale. Aceste conferințe au contribuit semnificativ la instruirea profesională a medicilor clinicieni. S-au depus eforturi esențiale în procesul de instruire a studenților, în pregătirea materialelor didactice, completarea și modernizarea lor de către conferențiarii: V. Vataman, C. Marian, S. Rusu, G. Vudu, R. Niguleanu, E. Melnic, Ecaterina Foca; asistenții: M. Parnov, R. Pretula, Elena Reuțchi, D. Brînză, E. Cazacu, A. Munteanu; șeful muzeului anatomopatologic al catedrei dl Ion Țopa.

În cadrul catedrei au fost elaborate: 5 teze de doctor habilitat în științe medicale (V. Anestiadi, Iraidă Iacovlev, V. Golovin, Ie. Zota, A. Tanasi) și 32 teze de doctor în medicină, au fost editate 17 monografii, 2 culegeri tematice, 11 elaborări metodice pentru profesori, studenți și medici practicieni. Au fost editate „Dicționarul terminologic român-rus de patologie generală” (1991) și compendiul-atlas „Morfofpatologie generală” (1994, 2010). În colaborare cu profesorul Ernest Jefferson Burkes de la Universitatea din Carolina de Nord (SUA) a fost publicat compendiul-atlas de morfofpatologie generală în limba engleză. Prin hotărârea Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM, colectivului de autori (Ie. Zota, E. J. Burkes, V. Vataman), pentru această valoroasă lucrare științifică, i-a fost acordat titlul de Laureat al Premiului Academiei în anul 2004.

Ciclul de lucrări, care include monografia „Аре-рогенез и иммунное воспаление” (anul 1997) și 19 articole privind imunopatologia aterosclerozei, autori V. Anestiadi, V. Nagornev, Ie. Zota, publicate în anii 2001-2005, a fost distins cu Premiul Academiei Medicale a Federației Ruse în numele academicianului A. Strukov. Monografia „Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)”, editată de V. Anestiadi, V. Nagornev și Ie. Zota în anul 2008, a fost inclusă în Patrimoniul Academiei din Atena (Grecia).

Între anii 2012-2015, în funcția de șef de catedră a activat conferențiarul universitar Constantin Marian. Anterior, mai bine de 20 de ani, a îndeplinit funcția de șef de studii, acumulând o bogată experiență pedagogică. A pregătit și susținut cu succes teza de doctor în științe medicale „Dereglările inervației adren- și colinergice și modificările ganglionilor nervoși simpatici în moartea cardiacă subită și stresul experimental”. Este autor a peste 50 lucrări științifice. În perioada respectivă colectivul a continuat procesul de modernizare a activității didactice.

Din anul 2018 până în prezent, catedra este con-

dușă de conferențiarul universitar Eugen Melnic, care în a. 2018 a susținut cu succes teza de doctor habilitat în științe medicale cu titlul „Profilul hormonal și markerii moleculari predictivi pentru evoluția și terapia adenoamelor hipofizare”. Rezultatele studiului au fost publicate în numeroase articole în reviste științifice internaționale de prestigiu și o monografie.

Activitatea științifică a catedrei se axează pe mai multe domenii actuale de cercetare în patologie: studiul histologic și imunohistochimic al carcinoamelor tiroidiene (M. Parnov), endometriozei extragenitale (E. Cazacu), carcinomului scuamocelular cap și gât (D. Brînză) și tumorilor sistemului genital feminin (Tatiana Măriței), profilul molecular al adenoamelor hipofizare (Elena Portnoi), cancerului mamar (V. Cucieru), metode noi de investigații citopatologice (R. Pretula, E. Cazacu). În cadrul catedrei s-au implementat metode noi de predare cu aplicarea tehnologiilor informaționale moderne, metode efective de evaluare și testare a cunoștințelor studenților. S-a

consolidat conlucrarea cu baza clinică – secția de anatomie patologică a Spitalului clinic republican. Catedra colaborează cu multe catedre și centre științifice de peste hotarele țării: Timișoara, București, Craiova, Târgu-Mureș, Londra, Oslo, Mensk, Erevan.



Profesorul F. Agheicenکو



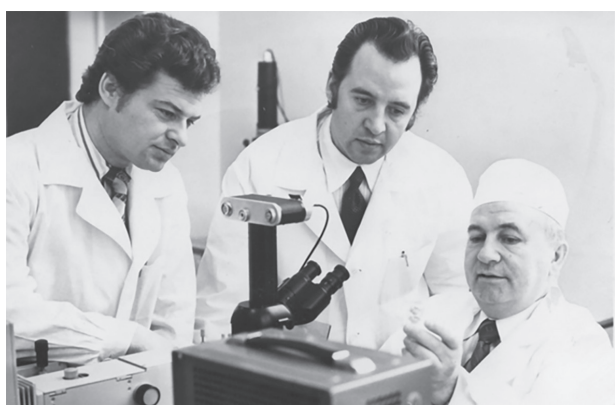
Profesorul D. Golovin



Academicianul V. Anestiadi



Conferențiarul universitar A. Banaru



Academicianul V. Anestiadi  
și conferențiarii Ie. Zota, S. Rusu  
laureați ai Premiului de Stat pe anul 1977



Conferențiarii universitari  
P. Ionesii și G. Cernocan

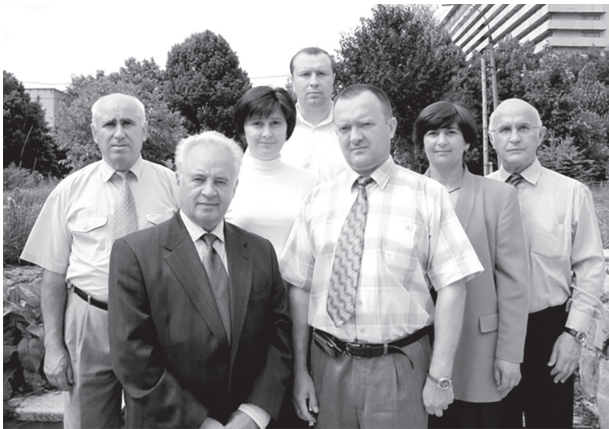




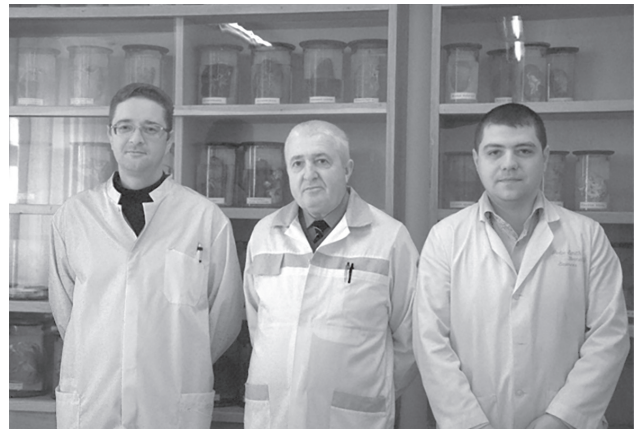
Profesorul universitar Ie. Zota



Doctor habilitat în științe  
medicale E. Melnic



Corpul didactic al catedrei: Ie. Zota, C. Marian,  
Ecaterina Foca, E. Melnic, R. Niguleanu,  
Elena Reuțchi, V. Vataman



Conferențiarul universitar G. Vudu  
și asistenții A. Munteanu și M. Parnov

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL PLANTELOR MEDICINALE

**Anatolie NISTREANU** - dr. șt. med., profesor consultant

Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: + 373 22 205 446; [anatolie.nistreanu@usmf.md](mailto:anatolie.nistreanu@usmf.md)

Moto: *Natura este cel mai bun medic: vindecă trei sferturi din  
bolnavi și, în plus, nu-și bârfește confrății.*

GALENUS

### Rezumat

În scopul identificării și stabilirii resurselor de plante medicinale spontane s-au organizat expediții în diferite raioane ale republicii. Rezultatele cercetărilor științifice au contribuit la planificarea corectă a recoltării lor și, de asemenea, la studiul lor chimic și farmacologic (speciile: *Solanum dulcamara* L., *Nigella sativa* L., *Asparagus tenuifolius* Lam., *Lilium henryi* Baker, *Galanthus plicatus* M.B., *Chelidonium majus* L., *Symphytum officinale* L., *Centaurea cyanus* L., *Hypericum perforatum* L. etc.). A fost introdusă în cultură specia *Aralia mandschurica* Rupr. et Maxim. pentru obținerea

produsului vegetal cu proprietăți stimulative, s-a efectuat studiul biologic și fitochimic al fructelor de *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot.

**Cuvinte-cheie:** cercetări științifice, plante medicinale.

### Summary. Contributions to the study of medicinal plants

In order to identify and determine the resources of wild medicinal plants, expeditions were organized in different districts of the republic. The results of scientific research have contributed to the correct planning of their harvest and also to their chemical and pharmacological study (species: *Solanum dulcamara* L., *Nigella sativa* L., *Asparagus tenuifolius* Lam., *Lilium henryi* Baker, *Galanthus plicatus* MB, *Chelidonium majus* L., *Symphytum officinale* L., *Centaurea cyanus* L., *Hypericum perforatum* L. etc.). The species *Aralia mandschurica* Rupr. et Maxim. was introduced into the culture as a stimulant. A biological and phytochemical study of the fruits of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot was carried out.

**Key-words:** scientific research, medicinal plants.

### Резюме. Вклад в изучение лекарственных растений

В целях идентификации и определения запасов дикорастущих лекарственных растений были организованы экспедиции в различных районах республики. Результаты научных исследований использованы в планировании лекарственных заготовок, а также в процессе химического и фармакологического изучения растений (виды: *Solanum dulcamara* L., *Nigella sativa* L., *Asparagus tenuifolius* Lam., *Lilium henryi* Baker, *Galanthus plicatus* M.B., *Chelidonium majus* L., *Symphytum officinale* L., *Centaurea cyanus* L., *Hypericum perforatum* L. etc.). Введен в культуру вид *Aralia mandschurica* Rupr. et Maxim, как стимулирующее средство. Проведено биологическое и фитохимическое изучение плодов *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot.

**Ключевые слова:** научные исследования, лекарственные растения.

Medicamentele, furnizate de cadrul natural de existență și care stau la baza terapiei naturiste, au determinat interes și apreciere.

Importanța preparatelor de sinteză, proprie, în special ultimilor o sută de ani, nu a putut înlocui și nu a putut desființa medicina naturistă. Dimpotrivă, numărul acelor care preferă pachetele aromatice cu plante uscate, în locul flacoanelor și a ambalajelor cu medicamente sintetice, este foarte mare, mai mult ca atât, medicația fitoterapică nu se reduce doar la ceaiuri, ci cuprinde o serie mult mai generoasă de preparate.

În a doua jumătate a secolului trecut, în domeniul Fitoterapiei (de la gr. phyton – plantă și gr. therapeia – tratament) s-au produs progrese remarcabile. Fitoterapia modernă în nici un caz nu anulează valoarea cunoștințelor însușite de om în multilaterală sa existență. Extinderea și aprofundarea cercetării plantelor medicinale tradiționale indigene poate descoperi și pune în evidență remedii neprevăzute.

În context actual, folosirea plantelor în scop curativ de către populația Moldovei are specificul său. Informația obținută din diferite raioane ale țării, de la cetățenii de diverse vârste (cu predominare 52-86 ani) denotă că, având drept ocupație - fitoterapia, reieșind din 2 criterii principale:

1. transmiterea cunoștințelor și a experienței în vederea pregătirii generației tinere;
2. obținerea rezultatului pozitiv în tratarea unei boli din experiență personală.

Un interes deosebit îi revine studiului multilateral al următoarelor plante utilizate în medicina populară:

turicioara (*Agrimonia*) – în tratamentul colecistitelor însoțite de gastrite hiperacide; cereșelul (*Geum*) - în disfuncția organelor digestive; lumânărica (*Verbascum*) utilizată ca fluidificator și eliminator al secrețiilor bronhice; cicoarea (*Cichorium*); leușteanul (*Levisticum*) - în tratamentul reumatismului, artritelor; pirul (*Agropyron*) - ca remediu colagog etc.

Majoritatea rețetelor antidiabetice conțin tecile uscate ale fasolei, frunze de dud (agud) alb și negru - *Morus alba*, *Morus nigra*; de asemenea, lucerna - *Medicago sativa*; trifoiul de câmp (papanas) - *Trifolium arvense*; curechiul - *Brassica oleracea*; albumeala - *Gnaphalium uliginosum*, individuale sau în specii.

Medicina populară recomandă de utilizat în stare proaspătă ceapa, leurda, țelina, spanacul, suc de sfeclă roșie; cafeaua este înlocuită cu decoct din rădăcini de cicoare.

În multe localități efectul hipotensiv este obținut preparând o infuzie din flori de păducel, frunze de vâsc și bulbi de usturoi pisat.

Începând cu anul 1973, corpul profesoral-didactic al Catedrei de farmacie a organizat expediții în diferite raioane ale republicii, în scopul identificării și stabilirii resurselor de plante medicinale spontane; aceste cercetări științifice au contribuit la planificarea corectă a recoltării lor (A. Nisteanu).

În urma investigațiilor au fost determinate resursele de exploatare anuală aproximativ a 20 de plante (urziță, podbal, pojarniță, talpa-gâștei, păducel, măceș, troscot, mușețel, rostopască etc.), în 28 de raioane ale țării (preponderent cele silvice).

Cercetările moderne, efectuate asupra plantelor

medicinale, constituie un important izvor de sănătate, pe care natura țării îl pune la dispoziția noastră. Cert este faptul însă că, resursele multor plante s-au micșorat, iar altele sunt pe cale de dispariție, este de datoria noastră de a proteja și de a le cultiva. De asemenea, este necesar de aclimatizat și de introdus în cultură specii de plante medicinale cu pondere terapeutică importantă din alte regiuni geografice (pe care le importăm).

Astfel, în condițiile Moldovei, introducerea în cultură a speciei *Aralia mandshurica* (arbore mic originar din Habarovsk, Coreea, China) a făcut posibilă obținerea produsului vegetal pentru diverse analize (A. Nisteanu, M. Zagnat). Aralozidile (principiile active de bază) cu proprietăți stimulative constituie 20-22%, pe când în patria lor reprezintă doar 9-11%, ceea ce indică asupra eficienței cultivării în masă a acestei plante.

Analiza produsului vegetal de *Solanum dulcamara* a scos în evidență următorii compuși: flavonozide, oze libere, acizi organici, taninuri, alcaloizi, polizaharide, saponozide, substanțe sterolice.

Atât testele fitobiologice, cât și testul screening al toxicității acute denotă că, toate fracțiunile obținute din semințele de *Nigella* sunt foarte puțin toxice.

Uleiul gras de *N. sativa* și fracțiunea poliholozidică + substanțe proteice prezintă acțiune imunostimulatoare. Saponinele de *N. sativa* au efect radioprotector.

Au fost identificate cinci specii noi ca surse de saponine (*Asparagus tenuifolius* Lam., *A. verticillatus* L., *Lilium henryi* Baker, *L. regale* Wils și *L. marlagon* L.) cu evidențierea caracterelor macro- și microscopice ale produselor vegetale (Gh. Goreanu).

Pentru prima dată au fost izolate și descrise structurile chimice la 11 glicozide steroidice noi.

În rezultatul investigațiilor efectuate s-a stabilit că: spiroglicozidele izolate din *A. officinalis*, totalul lilioninelor, lilioninele G și N - din *L. henryi* posedă proprietăți fungicide; totalul asparagozidelor, asparagozida H și lilionina N izolate din *A. officinalis* și respectiv din *L. henryi* manifestă proprietăți antioxidante și s-a demonstrat perspectiva utilizării acestora în domeniul criobiologiei la crioconservarea resurselor genetice; sarsapogenolul și asparagozidele C, D, F izolate din *A. officinalis* - posedă activitate antitumorală; totalul lilioninelor - din *L. henryi* - acțiune hipocolesterolemică.

Pentru prima dată a fost studiată specia *Galanthus plicatus* (ghiocel) (A. Nisteanu), endem al Moldovei și s-a determinat un conținut bogat de alcaloizi: în părțile aeriene - ad 1,09% (maximum la începutul înfloririi), în bulbi - ad 0,9% (la sfârșitul perioadei de vegetație). Prin cromatografia în strat subțire (sistemul de solvenți benzol - metanol 4:1) sau identificat 6 baze. Au fost studiate constantele fizice ale alcaloizilor și sărurilor lor, s-au comparat cu substanțele de referință, utilizând spectroopiile UV, IR, mas și RMN. Bazele extrase au fost identificate și dozate: licorina (0,25% de la greutatea produsului), trisferidina (0,16%), tacetina (0,23%), hipeastrina (0,18%), narvedina (0,11%) și gordenina (0,04%). Alcaloidul trisferidina din speciile genului *Galanthus* a fost izolat pentru prima dată, s-a determinat că este derivat al izochinolinei. S-a dovedit că părțile aeriene de ghiocel pot fi utilizate ca produs vegetal pentru obținerea medicamentului *Licorinum hydrochloridum*.

Condițiile pedoclimatice ale Republicii Moldova sunt favorabile pentru creșterea și dezvoltarea normală a speciilor *Phytolacca americana* L. și *P. acinosa* var. *esculenta* Roxb. (A. Gîscă, A. Nisteanu, M. Bodrug) ca surse de saponozide triterpenice, mucilagii, alcaloizi, substanțe tanante. Conținutul substanțelor tinctoriale în suculele fructelor de *P. americana* variază în dependență de condițiile de cultivare (limitele 91,94 - 276,61 g/kg).

Specia de *Chelidonium majus* L. datorită conținutului bogat de substanțe biologice active, manifestă un interes deosebit pentru medicină și farmacie, însă această plantă este foarte puțin valorificată de industria farmaceutică a Republicii Moldova. Reieșind din cele expuse, s-a efectuat studiul complex al speciei rostopască, fam. Papaveraceae, în vederea elaborării metodelor de dozare a alcaloizilor în produsele vegetale și extractive, formulării și optimizării tehnologiei formelor farmaceutice cu conținut standardizat de alcaloizi, elaborării documentelor analitice de normare a calității (O. Diug, A. Nisteanu, E. Diug). S-a cercetat atât activitatea antimicrobiană și antifungică, cât și acțiunea citotoxică a suculei proaspătă și a extractului fluid de rostopască.

Specia *Symphytum officinale* L. fam. Boraginaceae, una dintre cele mai răspândite specii din genul *Symphytum* este cunoscută sub numele de tătăneasă, iarbă întăritoare, foaia lui Tatin, rădăcină neagră. Studiul fitochimic s-a realizat cu identificarea, izolarea și dozarea unor compuși chimici, cum ar fi: alcaloizi, alantoină, flavonoide, saponozide triterpenice, substanțe tanante hidrolizabile, cumarine, acid ascorbic, atât în părți aeriene, cât și în părți subterane de tătăneasă (M. Cojocaru-Toma, C. Matcovschi, A. Nisteanu).

Rezultatele studiului califică tătăneasă (*Symphytum officinale* L.), prin produsele sale *Symphyti radices* și *Symphyti herba*, ca o specie cu o compoziție chimică bogată și foarte variată, cu un potențial terapeutic destul de valoros.

Au fost stabilite particularitățile morfologice și





anatomice, care pot fi utilizate la identificarea *Cyani herba*, de asemenea, au fost selectate produsele vegetale de interes biologic pentru obținerea și studiul extractelor. A fost constatată prezența compușilor fenolici (flavonoide, antociani) în cantități semnificative în florile de albăstriță de culoare purpurie. În părțile aeriene de albăstriță au fost identificate flavonoidele și poliholozidele (T. Chiru, A. Nisteanu).

În rezultatul analizei calitative a extractelor de *C. cyanus*, prin compararea timpilor de retenție și lungimea de undă maximă a substanțelor standard cu cele a probelor de analizat, s-au identificat următorii compuși: acidul clorogenic, hiperozida și apigenolul.

A fost determinată acțiunea antioxidantă *in vitro* a extractelor de *C. cyanus* L. prin mai multe metode: DPPH, ABTS, FRAP, chelare a metalelor grele, de asemenea, toxicitatea redusă a extractului polifenolic și poliholozidic.

Prin diferite tehnici fizico-chimice, a fost studiată compoziția chimică a părților aeriene de la 4 specii de *Hypericum* (*H. perforatum* L., *H. elegans* Steph., *H. tetrapterum* Fries., *H. hirsutum* L.) din flora spontană, a fost identificată prezența flavonoidelor (rutozidă, quercetol, hiperozidă) și antracenderivaților (A. Benea).

Pentru prima dată s-au obținut extracte uscate din părțile aeriene, flori, frunze, tulpini de *H. perforatum*. S-a determinat: gradul de extracție a polifenolilor în etanol de diverse concentrații; conținutul polifenolic în extracte uscate din produse vegetative (părți aerie-

ne, flori, frunze, tulpini) de *H. perforatum* prin metoda spectrofotometrică. A fost realizat studiul toxicologic și acțiunea antiinflamatoare a extractelor uscate din părțile aeriene și flori.

Au fost efectuate cercetări științifice pe o nouă direcție: studiul biologic și fitochimic comparativ al fructelor de *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot și carpomasele pigmentate, obținute prin biotehnologii *in vitro* (Tatiana Calalb).

Pentru prima dată a fost obținută carpocultura *in vitro* din fructul succulent de tip *pommum* la *A. melanocarpa* și a fost realizată evaluarea anatomică, ultrastructurală, biochimică, antioxidantă și antimicrobiană a carpomasele, obținute *in vitro*, comparativ cu fructul *in vivo*. În baza cercetărilor ultrastructurale și citochimice a fost elaborată schema căii fenilpropanoide de biosinteză și a fluxului de translocare și depozitare a polifenolilor. Carpomasele, generate *in vitro* și fructele acumulează acid ascorbic, flavonozi-de și taninuri.

Din flora spontană a Moldovei au mai fost studiate și alte produse vegetale: Verbasci herba, Centauri herba, Foeniculi fructus, Origani herba, Millefolii herba, Salviae folia, Hyssopi herba, Melissa herba, Solani nigri herba, Arctii lapae radices, Meliloti herba, Elaeagni folia, Humuli lupuli strobili, Crataegi fructus, Potentillae radices, Inulae radices, Rubi fructus et folia, Hippophae fructus, Potentillae anserine herba etc.

Tematica tuturor lucrărilor se încadrează în problematica care îi preocupă pe specialiştii în domeniu, şi anume: studiul compușilor chimici, obținerea extractelor vegetale, evaluarea acțiunilor biologice, elaborarea documentației analitice de normare. În același timp, aceasta se integrează în prioritățile naționale, cunoscut fiind că valorificarea speciilor din flo-

ra autohtonă va aduce contribuții valide în domeniul cercetării și dezvoltării sistemului farmaceutic, inclusiv a industriei farmaceutice din Republica Moldova.

#### Bibliografie:

A. Nistreanu. Contribuții la studiul plantelor medicinale (alocațiune universitară), 2016.

## CATEDRA DE ANATOMIE TOPOGRAFICĂ ȘI CHIRURGIE OPERATORIE LA ANIVERSAREA DE 75 DE ANI A UNIVERSITĂȚII DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

**Boris Topor** - șef catedră, dr. hab. șt. med, prof. univ.

tel.: +373 22 205 209; [boris.topor@usmf.md](mailto:boris.topor@usmf.md)

#### Rezumat

Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie a fost fondată în anul 1945 cu baza clinică la Spitalul Feroviar, fiind condusă de docentul Alexei Troițchi, fost medic militar. În perioadă 1950-1955, funcția de șef catedră a fost deținută de profesorul Savelii Rubașov, ilustru savant, medic-chirurg, alături de care au activat conferențiarii, doctorii în științe medicale Idel Lerner și Mihail Șcerbacov. În perioada 1956-1987, în fruntea catedrei s-a aflat Valentina Parfentieva, dr. hab. st. med., profesor, Savant Emerit, reprezentantă a remarcabilei Școli de chirurgie operatorie și anatomie topografică din Sankt-Petersburg. În anii 1987-1999, în fruntea catedrei s-a aflat profesorul Ion Podubnii, Lucrător Emerit al învățământului public. În anul 1999 șef catedră a fost ales, prin concurs, Boris Topor, dr. hab. st. med., profesor, discipol al profesorului Valentina Parfentieva și al academicianului Vladimir Kovanov, profesor la Universitatea de Stat de Medicină I. M. Sechenov din Moscova, Rusia.

**Cuvinte-cheie:** aniversare, catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie.

#### Summary. Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery to the 75th anniversary of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

The department of topographic anatomy and operative surgery was organized in 1945 on the basis of railway hospital, by military surgeon, Associate Professor Aleksei Tritskii. During 1950-1955, Professor Savelii Rubashov, a prominent scientist and a surgen, was functioning as the head of the department. Associate Professors Idel Lerner and Michail Shcherbakov successfully worked at the same department. In the period of 1956-1987 the department was headed by Emeritus Professor Valentina Parfent'eva, the representative of the famous St. Petersburg school of operative surgery and topographic anatomy. In 1987-1999 the head of the department was professor Ivan Podubnii who was awarded The Highest Qualification Merits. In 1999 Boris Topor, MD, PhD, Professor was elected the head of the department. Professor Boris Topor is the follower of Professor Valentina Parfent'eva and academician Vladimir Kovanov, Professor of I. M. Sechenov Moscow medical university, Russia.

**Key words:** anniversary, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery.

#### Резюме. Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии к 75-летнему юбилею Государственного Университета Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану

Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии была организована в 1945 году на базе Железнодорожной больницы военным хирургом, доцентом Алексеем Троицким. В 1950-1955 годы функцию заведующего кафедрой исполнял профессор Савелий Рубашов, выдающийся учёный, врач-хирург, вместе с которым работали доценты Идель Лернер и Михаил Щербаков. С 1956 по 1987 год кафедрой возглавляла профессор Валентина Парфентьева, заслуженный деятель наук, представитель знаменитой школы оперативной хирургии и топографической анатомии из Санкт-Петербурга. В 1987-1999 годы во главе кафедры был Заслуженный работник высшей школы, профессор Иван Подубный. В 1999 году заведующим кафедрой был избран Борис Топор, д. м. н., профессор, ученик профессора Валентины Парфентьевой и академика Владимира Кованова, профессора Московского Медицинского университета имени И. М. Сеченова, Россия.

**Ключевые слова:** юбилей, кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии.

Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie a fost fondată în anul 1945 cu baza clinică la Spitalul Feroviar, fiind condusă de docentul Alexei Troițchi (1945-1949), fost medic militar, care anterior a activat în calitate de chirurg în diferite spitale de campanie ale Armatei Roșii.

În perioadă 1950-1955, funcția de șef catedră a fost deținută de profesorul Savelii Rubașov, ilustru savant, medic-chirurg, unul dintre fondatorii Școlii de chirurgie toracică, alături de care au activat conferențiarii, doctorii în științe medicale Idel Lerner și Mihail Șcerbacov. Pentru merite deosebite în activitatea didactică și științifică profesorului Rubașov i s-a conferit titlul onorific de Savant Emerit al RSS Belaruse (1930) și al RSS Moldovenești (1947).



Savelii Mironovici Rubașov (1883-1957).  
Șef de catedră în anii 1950-1955.

În perioada 1956-1987, în fruntea catedrei s-a aflat Valentina Parfentieva, Savant Emerit al Republicii Moldova, doctor habilitat în științe medicale, reprezentantă a remarcabilei Școli de chirurgie operatorie și anatomie topografică din Sankt-Petersburg. Pe parcursul acestor ani, colectivul profesoral-didactic al catedrei s-a completat cu noi absolvenți ai Alma Mater: Ion Podubnii, Nicolae Frunțașu, Ludmila Chiroșca, Alexandra Colesnic, Filaret Moraru, Stanislav Iutanov, Victor Dmitrienco, Constantin Lactionov, Ion Brus, Olga Bedencov, Victor Remizov, Boris Topor, Ghenadie Conțu, Igor Mahovici, Valeriu Beloded. În această perioadă, au fost inițiate cercetări științifice valoroase, axate pe problema anatomiei chirurgicale a vaselor sangvine. Din anul 1961, în cadrul catedrei se studiază unele aspecte aplicative, legate de transplantarea țesuturilor și a organelor. În rezultatul cercetărilor a fost patentată metoda de conservare a grefoanelor în soluții slabe de formol și a fost fondat Laboratorul de recoltare-păstrare al țesuturilor alogene [1, 2, 3].



Valentina Parfentieva (1914-1996),  
Șef catedră în anii 1956-1987.

În anul 1966, pe lângă catedră a fost formată unitatea structurală Cursul de anatomie clinică și chirurgie operatorie al Facultății de Perfecționare a Medicilor. Din momentul înființării până în prezent, Cursul este condus de către profesorul Nicolae Frunțașu. În perioada anilor 1962-1965 instruirea continuă a medicilor a fost realizată de asistentul universitar Alexandra Colesnic. Din 1977 în activitatea cursului este atras și profesorul Boris Topor. Predarea se efectuează în conformitate cu programele de instruire la disciplinele medicale de profil îngust: Chirurgie generală (cu cicluri tematice), Traumatologie și ortopedie; de asemenea, cu cicluri tematice – Neurochirurgie, Oncologie, ORL, Stomatologie, Urologie, Anesteziologie etc. Prelegerile și lecțiile practice sunt însoțite de preparate naturale anatomiche. Colecția bogată de preparate naturale este completată minuțios astfel încât orice formațiune anatomică să devină vizual accesibilă ascultătorilor cursului.

Colaboratorii cursului, paralel cu activitatea didactică, realizează cercetări științifice în câteva domenii ale morfologiei și medicinei clinico-experimentale. Nicolae Frunțașu studiază aorta umană sub aspectul vârstei, folosind metode moderne de investigație, precum: analiza fluorescență, microscopia electronică, histochimia, histo- și tensometria etc. Totodată, contribuie la pregătirea discipolilor săi pentru elaborarea și susținerea tezelor de doctor.

Din 1967, în cadrul proiectului experimental de subordonatură, pentru instruirea studenților anului 6 la specializările chirurgicale, obstetrică și ginecologie, s-a inițiat predarea Disciplinei anatomie clinică și chirurgie operatorie în două limbi: română și rusă. Acest fapt a contribuit la acumularea experienței, anticipând și facilitând ulterior predarea disciplinei în patru limbi (română, rusă, franceză și engleză) la toate nivelurile de pregătire a cadrelor medicale: licență, rezidențiat și educație medicală continuă [4, 5].



În anii 1987-1999, în fruntea catedrei s-a aflat profesorul universitar Ion Podubnii, Lucrător Emerit al învățământului public.



Ion Podubnii (1932-2011).  
Șef catedră în anii 1987-1999

Merită de menționat faptul că la sfârșitul anilor '80 și în anii '90, concomitent cu afirmarea valorilor naționale și proclamarea independenței statului, s-au produs reforme considerabile și în învățământul superior medical. Astfel, la catedră s-au luat un șir de măsuri pentru reorientarea și modernizarea procesului de studii, întru îmbinarea tradițiilor școlii ruse cu cele occidentale, consolidarea principiilor științifice de bază ale învățământului național în domeniul anatomiei topografice și chirurgiei operatorii. Au fost elaborate și publicate numeroase materiale instructiv-didactice în limba de stat (elaborări metodice, cursuri de prelegeri, un manual tradus, programe de studii universitare). A fost stabilită direcția științifică a catedrei: *Argumentarea anatomo-experimentală și utilizarea materialelor combinate (auto-, alo-, xeno- și embriogene) în operațiile plastice*. Cercetările științifice ale colaboratorilor catedrei au elucidat diverse aspecte ale acestei teme.

Din anul 1989, pe lângă Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie, funcționează laboratorul Bioplast (șef – Boris Topor), a cărui activitate se axează pe elaborarea și utilizarea noilor tipuri de materiale bioplastice combinate. Un rezultat semnificativ obținut în cadrul acestui laborator a fost crearea unui material plastic nou cu proprietăți osteoinductive – *Osteomatrix forte*.

În acest răstimp colaboratorii catedrei Ludmila Chiroșca, Nicolae Frunțașu și Boris Topor au susținut tezele și li s-a conferit gradul științific de doctor habi-

litat în științe medicale și titlul științifico-didactic de profesor universitar.

În anii '90, alături de profesorii experimentați, la catedră activau lectori tineri, care îmbinau cu succes instruirea studenților cu munca de chirurg: Anatol Calistru, Viorel Nacu, Vasile Gheorghiiță, Alexandru Iachimciuc, Igor Postovan, Luba Strelțov, Ion Tcacencu, Sergiu Chitic, Nicolae Gilea, Vitalie Erhan, Andrei Covtun, Ion Malachi, Radu Turchin, Alexandru Barabaș.

În anul 1999 șef catedră a fost ales, prin concurs, Boris Topor, discipol al profesorului Valentina Parfentieva și al academicianului Vladimir Kovanov, profesor la Universitatea de Stat de Medicină *I. M. Sechenov*, Moscova, Rusia.



Boris Topor, șef de catedră în anii 1999-2020.

Colaboratorii catedrei au continuat, în plan științific, studiul vaselor sangvine și a biomaterialelor pentru chirurgia plastică, colaborând cu diverse instituții de profil autohtone și de peste hotare. Au fost realizate câteva proiecte de colaborare cu universitățile din Occident. În anul 2000, Ion Tcacencu a obținut un grant pentru cercetări științifice în Institutul Karolinski din Suedia. Viorel Nacu a obținut două granturi pentru stagiere științifică: în Elveția (2002) și Franța (2004). În anii 2000-2001, Boris Topor a activat în calitate de profesor invitat în cadrul programului Fulbright în Departamentul de Chirurgie al Universității din Louisville din Statele Unite ale Americii. Iar în 2003, profesorul B. Topor a participat într-un program de dezvoltare a țărilor post-sovietice, în cadrul căruia s-a familiarizat cu metodele progresive de instruire în Universitățile din Berlin și Hanovra, Germania. Rezultatele cercetărilor științifice au fost prezentate la lucrările congreselor internaționale, expozițiile de invenții, au fost publicate în reviste de prestigiu din Statele Unite ale Americii și Europa de

Vest: *The American Journal of Surgery, Diseases of Colon and Rectum, Clinical Anatomy.*

Cercetările științifice realizate în această perioadă s-au soldat cu susținerea tezelor de doctor în științe medicale – Vasile Gheorghită (2000), Viorel Nacu (2001), Oleg Mocealov (2006), Serghei Suman (2009), Radu Turchin (2010), Gheorghe Guzun (2010), și a tezelor de doctor habilitat – Viorel Nacu (2010), Serghei Suman (2015). În cadrul catedrei au fost coaptați doi asistenți universitari – Sergiu Vișnevschi în 2010 și Stanislav Coșciug în 2018.

În anul 2007, laboratorul științific Bioplant a fost reorganizat într-un laborator modern – Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare (șef – Viorel Nacu, dr. hab. șt. med., profesor) cu susținerea nemijlocită a profesorului Pavel Ciobanu, cercetările căruia au fost dedicate studierii celulelor osteogene. Viorel Nacu a urmat multiple cursuri de perfecționare în Elveția, Franța, Spania, SUA, România, activează în proiecte de cercetare naționale și internaționale, participă la numeroase congrese, conferințe, simpozioane în cadrul cărora cumulează informație despre inginerie tisulară și promovează știința autohtonă. Actualmente, în cadrul laboratorului activează cercetători științifici – Olga Macagonova, dr. în șt. medicale, Vitalie Cobzac, Mariana Jian și Olga Ignatov. Rezultatele activității laboratorului sunt reflectate într-un șir de lucrări științifice, monografii, proiecte, programe de stat, cât și teze de doctor în medicină, unele realizate în colaborare cu Centrul Național de Studiu și Testare a Materialelor al Universității Tehnice a Moldovei. Laboratorul cooperează cu Banca de Țesuturi Umane din cadrul Spitalului Clinic de Ortopedie și Traumatologie, Universitatea Tehnică a Moldovei; Facultatea de Biotehnologie a UMF „Gr. T. Popa” Iași, cu cercetători din Germania în domeniul chirurgiei oro-maxilo-faciale.

În 2013, profesorii Pavel Ciobanu, Boris Topor și Viorel Nacu li s-a acordat Premiul Național pentru merite deosebite în elaborarea metodelor de prelevare, conservare și transplantare ale grefoanelor tisulare și culturilor celulare.

Actualmente, eforturile catedrei sunt orientate spre optimizarea procesului didactic, conform noului Standard Educațional European și implementarea celor mai optime și progresive metode de instruire. Pentru organizarea eficientă a procesului de instruire, cadrele didactice ale Catedrei au publicat în ultimii ani manuale și alte lucrări metodico-didactice, printre care menționăm următoarele:

- În 2010 – Viorel Nacu. Optimizarea regenerării osoase posttraumatice dereglate. 188 p.;

- În 2014 – Serghei Suman. Aspecte morfofuncționale

și semnificații clinice ale complexului holedocopancreatico-duodenal. 272 p.;

- În 2016 – Serghei Suman, Ala Suman, Boris Topor. Instrumentarul chirurgical (ghid practic), 110 p.;

- În 2017 – Serghei Suman, Ala Suman. Peretele anterolateral al abdomenului: hernii în termeni, noțiuni, eponime, clasificări și teste. 260 p.;

- În 2018 – Serghei Suman, Boris Topor, Viorel Nacu, Radu Turchin, Gheorghe Guzun. Anatomie clinică și chirurgie operatorie a capului și gâtului. 415 p. [6];

- În 2019 – Boris Topor, Susan Galandiuk, Hiram Polk. Key Aspects of Topographic Anatomy, în colaborare USMF „Nicolae Testemițanu” și Departamentul de chirurgie din universitatea din Louisville, Kentucky, SUA. 160 p. [7];

- În 2020 – Serghei Suman, Anca Sava, Cristinel Ionel Stan. Anatomia clinică a membrului inferior, în colaborare USMF „Nicolae Testemițanu” și Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași, România. 233 p.

Sub egida profesorului Serghei Suman, în cadrul catedrei se desfășoară 2-3 sesiuni pe an ale workshop-ului Basic Surgical Skills, în cadrul căruia studenții și tinerii rezidenți își perfecționează aptitudinile în mânăuirea instrumentarului chirurgical prin modelarea unor tehnici chirurgicale. Workshop-ul este ghidat de către asistentul Sergiu Vișnevschi cu implicarea nemijlocită a asistentului Stanislav Coșciug și a lectorilor: Constantin Toncoglaz, Sergiu Toncoglaz, Victor Oprea și Tatiana Malcov. Totodată, lectorii menționați, care sunt de profil chirurgical, participă în predarea disciplinei în limba engleză.

Toți colaboratorii catedrei sunt membri activi ai diferitor societăți naționale și internaționale, cum ar fi: Asociația chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova, Asociația științifică de morfologie din Republica Moldova, Asociația traumatologilor-ortopezi din Republica Moldova, Societatea Anesteziologie-Reanimatologie din Republica Moldova. Prezența colaboratorilor în cadrul societăților contribuie la fortificarea valorii aplicative a disciplinei prin conlucrări interdisciplinare.

Din momentul fondării și până în anul 2020, colaboratorii catedrei au publicat peste 750 de lucrări științifice, inclusiv 3 manuale, 17 monografii, 4 culegeri, 25 de recomandări metodice, au obținut 43 de brevete de invenție, au fost menționați cu medalii de aur – 32, de argint – 21, de bronz – 17, diplome de excelență – 15 și 152 certificate de drept de autor și de inovator. În cadrul catedrei au fost elaborate și susținute 38 de teze de doctor în științe medicale și 9 teze de doctor habilitat.

**Bibliografie**

1. Parfentieva V, Rozvadovschii V, Dmitrienko V. Conservarea transplantelor osoase omologice. Editura: *Cartea moldovenească*, Chişinău, 1969, 115 p.
2. Brus I, Topor B, Bedenkova O. Osteoplastia cu transplantate formalinizate. Editura: *Ştiinţa*, Chişinău, 1988, 116 p.
3. Parfentieva V. Vasele sangvine i normă și patologie. Editura: *Ştiinţa*, Chişinău, 1974, 116 p.
4. Grossu I. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Editura: *Inconcom*, Chişinău, 1995. 512 p.
5. Baciuc Gh. Istoricul medicinei și al învățământului medical pe plaiul Basarabean. Editura: *Combinatul Poligrafic*, Chişinău, 2016, 262 p.
6. Suman S, Topor B, Nacu V, Turchin R, Guzun Gh. Anatomie clinică și chirurgie operatorie a capului și gâtului. Centrul editorial poligrafic *Medicina*, Chişinău, 2018, 415 p.
7. Topor B, Galandiuk S, Polk H. Key Aspects of Topographic Anatomy. Editorial Polygraphic Center *Medicine*, Chişinău, 2019, 160 p.

## ABORDAREA ISTORICĂ A CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE ÎN PERIOADA ANILOR 1945 - 2020

Vasile LUTAN - dr. hab. șt. biol., prof. univ.

Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: + 373 797 48 988; [vasile.lutan@usmf.md](mailto:vasile.lutan@usmf.md)

**Rezumat**

Activitatea științifică a catedrei de Fiziopatologie și fiziopatologie clinică în decurs de 75 ani a fost dirijată de profesorii N. Colpicov, B. Kurțer, A. Zorkin, L. Cobileanschi, P. Cazacu, V. Lutan. V. Cobeț. Cercetările au fost axate pe problemele actuale ale medicinei – patogenia și terapia experimentală a stresului, șocului, stărilor terminale și s-au soldat cu realizări marcante. În prezent la catedră generația a treia de cercetători continuă cu succes tradițiile școlii științifice a profesorului A. Zorkin.

**Cuvinte-cheie:** activitate științifică, catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, arborele genealogic.

**Summary. Historical approach to scientific research during the years 1945-2020**

The scientific activity of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology Department over 75 years has been led by the following professors N. Colpicov, B. Kurter, A. Zorkin, L. Cobileanski, P. Cazacu, V. Lutan. V. Cobet. Research has focused on current medical issues-pathogenesis and experimental therapy of stress, shock, and terminal states which resulted in remarkable achievements. Currently, the third generation of researches of the department successfully continues the traditions of professor A. Zorkin's scientific school.

**Key-words:** scientific activity, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, family tree.

**Резюме. Исторический обзор научной деятельности в период с 1945 по 2020 г.**

Научная деятельность кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии на протяжении 75 лет проходила под руководством профессоров Н. Колпиков, Б. Курцер, А. Зорькин, Л. Кобылянский, П. Казаку, В. Лутан, В. Кобец. Научные изыскания касались актуальных проблем медицины: патогенеза и экспериментальной терапии стресса, шока, терминальных состояний и увенчались существенным научным вкладом. В настоящее время на кафедре третье поколение исследователей успешно продолжают традиции научной школы профессора А. Зорькина.

**Ключевые слова:** научная деятельность, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, семейное древо.

**Introducere.**

Locul fiziologiei patologice în medicina modernă.

Fiziologia patologică este o disciplină didactică preclinică și o știință medicală, care studiază procesele patologice și patogenia entităților nosologice în aspect integral: funcțional, morfologic și biochimic.

Metoda principală de studiere este experimentul

fiziopatologic, care constă în modelarea experimentală a proceselor patologice, studierea legităților apariției, evoluției și rezoluției proceselor patologice, extrapolarea datelor experimentale pe patologia umană; în baza rezultatelor elaborează, recomandă și aprobă metode de terapie experimentală.

Fiziopatologia este receptivă la imperativele cli-



Descoperirile notorii mondiale, care au determinat strategia și direcțiile cercetării la catedră	Strategia și direcțiile cercetărilor la catedră	Colaboratorii catedrei implicați în realizarea programului de cercetări
Mecanismele patogenetice a acțiunii razelor ionizante	Patogenia și terapia experimentală a traumei radiaționale (boala actinică)	A. Robu
Conceptul neuroendocrin și dismetabolic al patogeniei șocului	Patogenia șocului (traumatic, combustional, visceral, hemoragic, crash-sindromul)	A. Zorikin, A. Dovganschi, A. Iarovoi V. Niguleanu, V. Lutan, V. Burlacu, S. Todiraș, C. Hangan
Mecanismele moleculare a reglării proceselor intracelulare	Metabolismul intracelular al glucocorticosteroidelor în crash-sindrom	L. Lăsâi
Mecanismele neuroendocrine și moleculare ale stresului	Rolul hormonilor glucocorticoizi și tiroidieni în patogenia șocului	A. Robu, E. Borș
Mecanismele moleculare ale neurotransmiterii în sistemele nervoase integrative	Rolul sistemului serotoninergic în procesele integrale fiziologice și patologice	V. Lutan
Rolul patogenetic al stresului oxidativ și al sistemelor antioxidante în procesele patologice	Rolul stresului oxidativ și al sistemului antioxidant în patogenia crush-sindromului	V. Gafencu, A. Derbențev, C. Hangan, S. Todiraș, A. Vișnevschi
Mecanismele moleculare ale imunității, inflamației și alergiei. Inflamația sistemică.	Rolul citokinelor și inflamației sistemice în patogenia șocului hemoragic	V. Lutan, A. Bâta, V. Rotaru, A. Vișnevschi
Mecanismele moleculare ale eredității	Rolul dereglărilor metabolismului aminoacizilor în patogenia traumei combustionale și crash-sindromului	A. Doganschi, L. Cobâleanaschi
Sistemul endocrin în bolile infecțioase	Metabolismul glucocorticosteroidelor în patogenia tetanosului	P. Cazacu
Patogenia insuficienței circulatorii	Mecanismele moleculare ale insuficienței cardiace	V. Cobeț

nicii și studiază problemele medicinei, care nu pot fi rezolvate de medicul la patul bolnavului.

Catedra de fiziopatologie colaborează cu cliniciștii în domeniul științei: mai mult de 20 de colaboratori ai catedrelor clinice și medici-practicieni sub conducerea științifică a colaboratorilor catedrei au efectuat cercetări științifice clinico-experimentale, iar colaboratorii catedrei activează în clinicile universitare.

### IMPACTUL DESCOPERIRILOR NOTORII INTERNAȚIONALE ASUPRA CERCETĂRII AUTOHTONE

Cercetările științifice efectuate de colaboratorii catedrei au asigurat un caracter actual, abordând teme de cercetare în context cu problemele stringente ale medicinei și cu descoperirile științifice recente.

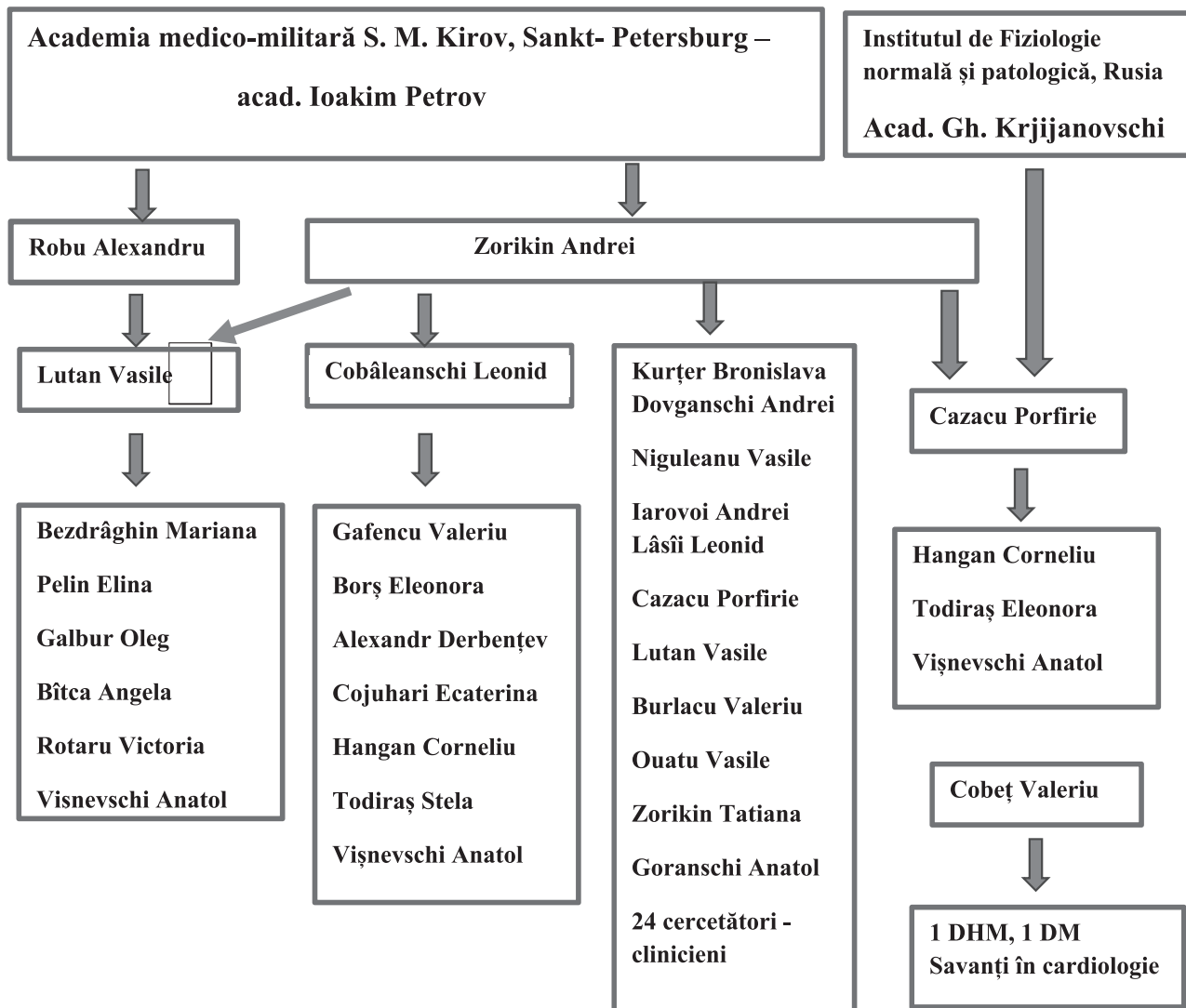
### CONTRIBUȚIILE ÎN DOMENIUL CERCETĂRIILOR ȘTIINȚIFICE AUTOHTONE

Realizările în domeniul de cercetare științifică a membrilor catedrei și aportul cercetărilor în plan național

În baza cercetărilor efectuate de către colaboratorii catedrei au fost obținute date inedite și stipulate, concepte originale referitoare la patogenia proceselor patologice integrale:

1. Conceptul dismetabolic energetic și plastic în patogenia șocului și stărilor extremale. (Autori – prof. A. Zorikin și echipa de colaboratori (B. Kurțer, A. Dovganschi, V. Niguleanu, L. Lăsâi, V. Burlacu, V. Ouatu)
2. Metabolismul proteic și al aminoacizilor în

**Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică  
Arborele genealogic al familiei de cercetători**



șocul combustional și sindromul crush. (Autori – prof. A. Dovganschi, prof. L. Cobâleanski).

3. Patogenia și tratamentul experimental al bolii actinice; Rolul axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă în patogenia crash-sindromului; Dozarea fracțiilor libere și fixate de proteine a glucocorticosteroidilor. (Autor – prof. A. Robu).

4. Conceptul despre rolul stresului oxidativ și al sistemelor antioxidative în patogenia crash-sindromului. (Autori – prof. L. Cobâleanski și echipa de colaboratori (V. Gafencu, S. Todiraș, C. Hangan, A. Vișnevschi).

5. Metabolismul intracelular al glucocorticoizilor în crash-sindrom. (Autor - prof. L. Lâși).

6. Rolul sistemului serotoninergic în procesele patologice integrale (șoc visceral, stres). (Autor – prof. V. Lutan).

7. Rolul citokinelor proinflamatoare și inflamației sistemice în patogenia șocului hemoragic. (Autori – prof. V. Lutan și echipa de cercetători: V. Rotaru, A. Bîta, A. Vișnevschi).

8. Conceptul despre reglarea serotoninergică a hemocirculației cerebrale. Metoda histofluorescentă de evidențiere a serotoninei în preparatele native de organe. (Autor – prof. V. Lutan).

9. Particularitățile șocului hemoragic pe fondal de intoxicație etilică. (Autor – prof. A. Vișnevschi)

10. Rolul glucocorticosteroidilor în patogenia tetanosului. (Autor – prof. P. Cazacu).

### Concluzii

1. Școala fiziopatologilor din Republica Moldova este originară din școala fiziopatologilor Academiei medico-militare S. M. Kirov, Sankt-Petersburg, Rusia, condusă de acad. Ioachim Petrov.

2. Din prima generație de fiziopatologi din Republica Moldova fac parte prof. Andrei Zorikin, Alexandru Robu, Andrei Dovganschi, care au format școli de generația a doua.

3. Din generația a doua de cercetători instruiți de prof. Andrei Zorikin fac parte prof. Bronisla-

va Kurtzer, Vasile Niguleanu, Andrei Iarovoi, Leonid Lâsâi, Porfirie Cazacu, Vasile Lutan, Leonid Cobâl-  
eanschi, Valeriu Burlacu, Vasile Ouatu, Tatiana Zori-  
kin, Anatol Goranschi.

4. A treia generație de cercetători: școala prof. Leonid Cobâl-  
eanschi (Valeriu Gafencu, Eleonora Borș, Alexandr Derbențev, Ecaterina Cojuhari, Cor-  
neliu Hangan, Stela Todiraș, Anatol Vișnevschi);  
școala prof. Vasile Lutan (Mariana Bezdrâghin, Elina  
Pelin, Oleg Galbur, Angela Bîtca, Victoria Rotaru,  
Anatol Vișnevschi).

5. Cercetările științifice ale colaboratorilor cate-  
drei reflectă o contribuție comună în conceptul pato-  
geniei și terapiei experimentale a stresului, traumei și  
stărilor extreme.

### Bibliografie

1. A. Robu. Procese metabolice în organele hematopo-  
etice. Disert. DM, Sankt-Petersburg, 1959.
2. Fiziopatologia acțiunilor extreme asupra organis-  
mului. Sub redacția prof. A. Zorikin. Chișinău, 1972.
3. Stresul și mecanismele lui patogenetice. Sub redac-  
ția prof. A. Zorikin. Chișinău, 1973.
4. Majorarea rezistenței organismului la acțiunile ex-  
tremale. Sub red. prof. A. Zorikin. Chișinău, 1973.
5. P. Cazacu. Despre schimbările funcției glucocorti-  
coide a corticosuprarenalelor și activitatea succinatdehi-  
drogenazei și citocromoxidazei în tetanosul experimental.  
Disert. DM. Chișinău, 1971.
6. Modificările metabolismului serotoninei în țesuturi  
în șocul visceral. Autoreferat al disertației de doctor în me-  
dicină. Chișinău, 1972. (în l. rusă)
7. Metodă de determinare a serotoninei în celulele sis-  
temului nervos în preparatele histologice. Brevet de inven-  
ție Nr. 1193497 A. Bul. 43, 1985. (în l. rusă)
8. Mecanismul serotonergic de reglare a tonusului  
microvaselor creierului. Bul. AȘRM. 1990, 4. p.45-50. (în  
l. rusă)
9. Rolul sistemului serotonergic în procesele inte-  
grale fiziologice și patologice. Autoreferat. Dis. de DHB,  
Chișinău, 1994.
10. V. Gafencu. Procesele hidroperoxidice și lizo-  
male în inimă, ficat, rinichi și serul sangvin în sindromul  
crush pe fondalul adaptării organismului către hipoxia hi-  
pobarică. Disertația de doctor în științe medicale. Chișinău.  
1993.
11. E. Borș. Procesele hidroperoxidice și lizozomale  
în inimă, ficat, rinichi și serul sangvin la comprimarea în-  
delungată a țesuturilor moi la șobolani până și după admi-  
nistrarea preventivă a L-Tiroxinei. Disertația de doctor în  
științe medicale. Chișinău. 1993.
12. O. Galbur. Terapia patogenetică experimentală a  
șocului combustional cu acid hialuronic și compoziții me-  
dicamentoase în baza acidului hialuronic. Disertația de  
doctor în medicină. Chișinău, 2001.
13. S. Todiraș. Procesele lizozomale, de peroxidare a  
lipidelor și sistemul antioxidant la comprimarea îndelun-  
gată a țesuturilor moi pe fondalul oxihiperbariei. Disertația  
de doctor în științe medicale. Chișinău. 1996.
14. C. Hangan. Metabolismul glucidic, dezaminarea  
oxidativă și fondul de coenzime nicotinamidice la compri-  
marea îndelungată a țesuturilor moi pe fondalul oxihiper-  
bariei. Disertația de doctor în științe medicale. Chișinău.  
1996.
15. A. Vișnevschi. Starea sistemului bioenergetic la  
comprimarea îndelungată a țesuturilor moi pe fondalul  
oxihiperbariei. Disertația de doctor în științe medicale.  
Chișinău. 1997.
16. A. Bâtca. Corelații Morfo-biochimice în patogenia  
șocului hemoragic. Teza de doctor în științe medicale. Chi-  
șinău, 2007.
17. A. Vișnevschi. Particularitățile patogeniei șocului  
hemoragic pe fondal de intoxicație acută cu alcool. Teza de  
doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2010.
18. V. Rotaru. Rolul procesului inflamator sistemic în  
patogenia șocului hemoragic. Teza de doctor în științe me-  
dicale. Chișinău, 2011.



## 75 DE ANI ÎN DEZVOLTAREA CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICE MORFOLOGICE LA CATEDRA DE ANATOMIE A OMULUI

Mihail ȘTEFANEȚ - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 793 91 338; [mihail.stefanet@usmf.md](mailto:mihail.stefanet@usmf.md)

### Rezumat

Rezultatele investigațiilor morfofuncționale în domeniul inervației și vascularizației structurilor conjunctive și a vaselor sangvine prin utilizarea unui arsenal bogat de metode contemporane, îndeosebi a celor ce țin de particularitățile modificărilor ce au loc în perioadele critice a ontogenezei postnatale și sub influența diferitor factori ai mediului ambiant stau la baza elaborării unui sistem de utilizare a acestor cunoștințe în prevenirea maladiilor, în fortificarea sănătății, combaterea îmbătrânirii precoce și în dezvoltarea unei ramuri noi în morfologie – anatomia preventivă.

**Cuvinte-cheie:** structuri conjunctive, vase sangvine, vase limfatice, inervația

### Summary. 75 years of developing in scientific-morphological researches at department of human anatomy

The results of morpho-functional investigation in the domain of innervation and vascularization of connective structures and blood vessels through the use of an arsenal full of contemporary methods, especially those related to the specific changes that occur in critic periods of postnatal ontogenesis, being influenced by different environmental factors, represent the cornerstone in creation of a system of using the knowledge in illness prevention, enforcement of health, the combat of premature aging, and development of a new branch in morphology – preventive anatomy.

**Key-words:** connective structures, blood vessels, lymphatic vessels, innervation

### Резюме. 75 лет научной деятельности кафедры анатомии человека

Результаты морфофункциональных исследований в области иннервации и кровоснабжения соединительнотканых структур и кровеносных сосудов, с использованием богатого арсенала современных методов, в особенности исследований связанных со спецификой изменений которые наблюдаются в критические периоды постнатального онтогенеза и тех модификаций которые имеют место под влиянием различных факторов окружающей среды, представляют собой основание для разработки методов применения этих данных в профилактике различных заболеваний, укрепление здоровья, борьбы с преждевременной старостью и развитии нового раздела в морфологии – профилактической анатомии.

**Ключевые слова:** соединительнотканые структуры, кровеносные сосуды, иннервация, лимфатические сосуды

### Introducere.

Corpul uman și astăzi este plin de mistere în care mereu se descoperă formațiuni noi. În ultimii ani s-au realizat câteva mari descoperiri, care revoluționează modul de gândire asupra conceptului de epurare a deșeurilor cerebrale, care constă în descrierea vaselor limfatice situate în meningele cerebral. Cercetătorii de la Universitatea de Medicină din Virginia au stabilit că sistemul imunitar și encefalul sunt conectate prin intermediul vaselor limfatice meningeale, de existența cărora nu s-a cunoscut până acum. Constatarea acestei structuri v-a schimba fundamental modul în care este privită relația dintre sistemul nervos central și sistemul imunitar.

În contextul direcției științifice a catedrei, noile descoperiri științifice țin de patul microcirculator, unde în interiorul osului este depistată o rețea de capilare, care asigură celulelor sangvine, produse de măduva osoasă roșie, să pătrundă în circulație. Sunt descrise un nou tip de celule Schwann, dispuse în rețea și situate sub piele, capabile de a simți direct

durerea, independent de celulele nociceptive, care în mod normal asigură acest rol.

Cercetările științifice de ultima oră în domeniul disciplinelor fundamentale au contribuit la acumularea cunoștințelor cu privire la organizarea structurală și aspectele funcționale ale organismelor vii. Însă evaluarea actuală a acestei științe va depinde nu de ceea ce s-a reușit să evidențiem, utilizând noi metode de investigație, dar de interpretarea și aplicarea lor în prevenirea și tratamentul diferitor afecțiuni ale organismului uman.

În ultimul timp apar tot mai multe lucrări științifice, în care se acordă o atenție deosebită prezenței celui de al treilea sistem regulator, care funcționează autonom în raport cu cel nervos și umoral – **țesutul conjunctiv**. Acest țesut formând baza fiecărui organ constituie aproape 85% din masa corpului și este considerat ca substrat morfofuncțional al mecanismelor de adaptare și compensare a organismului, ce stă la temelia profilaxiei și tratamentului diferitor maladii.

## Rezultate și discuții

Academicianul A. A. Bogomolet a demonstrat că vârsta biologică a omului este determinată de particularitățile morfofuncționale ale acestui țesut, prin intermediul căruia are loc răspândirea nervilor, vaselor limfatice și celor sangvine în organism. Acestea, posibil că, sunt unele din acele motive care în anii 1945-1951, profesorii A. P. Lavrentiev și A. A. Otelin, discipoli ai academicianului V. P. Vorobiov, specialiști în domeniul inervației formațiunilor conjunctive au determinat direcția științifică a catedrei și au implementat noi metode neurohistologice și de colorare a pieselor anatomice totale cu albastru de metilen după V. P. Vorobiov, ulterior utilizate cu succes, de către asistentul B. Z. Perlin în cercetarea inervației regiunii ileocecale.

O perioadă avantajoasă de activitate științifică la catedră are loc în anii 1956-1959, când conducerea catedrei a fost preluată de către profesorul, ulterior academicianul V. V. Kuprianov, reprezentant al școlii de anatomie a lui V. N. Tonkov și discipol al lui D. I Dolgo-Saburov. V. V. Kuprianov a promovat direcții științifice noi în domeniul inervației vaselor sangvine, a structurilor conjunctive și în problema circulației transcapilare și juxtacapilare la nivelul patului microcirculator și a contribuit esențial la activizarea cercetărilor științifice. Ideile sale au fost dezvoltate în șapte teze de doctor în medicină de către - V. T. Jița, A. V. Popa, V. A. Tkaciuk, L. A. Luneva, N. N. Cereș, N. V. Cherdivarenco, G. V. Vincenko și în cele cinci titluri de teze de dr. habilitat în medicină - B. Z. Perlin (1968), V. A. Tkaciuk (1970), V. T. Jița (1971), N. V. Cherdivarenco (1977), V. N. Andrieș (1988).

Un aport științifico-practic valoros, în această perioadă, le constituie lucrările: „Пути микроциркуляции”, В. В. Куприянов, 1969; atlasul „Микроангиология”, Я. А. Караганов, Н. В. Кердиваренко, В. Н. Левин, sub redacția academicianului V. V. Kuprianov, 1982; „Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга”, В. В. Куприянов, В. Т. Жица, 1975; „Иннервация нижней полой вены”, В. В. Куприянов, Н. В. Кердиваренко, 1978, unde pe larg sunt implementate și prezentate rezultatele științifice obținute de către colaboratorii catedrei. Bazându-se pe faptul că cea mai mare parte a terminațiilor nervoase sunt localizate în țesutul conjunctiv intra- și intervisceral, V. V. Kuprianov a lansat ideea despre simbioza neuro-conjunctivală, unde are loc nu numai coeziunea funcțională dar și corelația intimă genetică și morfologică.

O nouă înviorare a cercetărilor științifice are loc în anii 1960-1987, sub conducerea profesorului B. Z. Perlin, om Emerit în știință din RSSM, care a cristalizat tematica științifică în direcția stabilirii legății-

lor morfologice de inervație periferică a structurilor conjunctivale și a vaselor sangvine. În premieră a implementat noi metode contemporane de studiere a sistemului nervos periferic: metoda de disecție fină a pieselor anatomice totale colorate selectiv cu reactivul Schiff, cercetate în câmp vizual macro-microscopic, ce corespunde cerințelor microchirurgiei, metode neurohistologice, histochimice, luminescente, metode de analiză statistică.

Treptat s-a extins aspectul cercetării elementelor substratului morfologic al mecanismelor de integrare, adaptare și compensare, necesare pentru menținerea echilibrului funcțional, ce stau la baza sănătății în diferite condiții ale mediului ambiant și în diferite perioade ale vieții postnatale: sistemul nervos periferic somatic și vegetativ în structurile conjunctivale ale organismului uman, în stare de normă și patologie; în experiențe pe animale de laborator s-a examinat influența sarcinii fizice dozate, a hiper- și hipochineziei și a oxigenării hiperbarice; s-a cercetat morfologia elementelor para- și perivasculare.

Sub conducerea profesorului B. Z. Perlin sunt susținute 14 teze de doctor în medicină – N. M. Frunțașu (1964), B. A. Groza (1965), I. V. Cuznețova (1965), A. N. Nastas (1969), V. N. Andrieș (1970), M. A. Chiorescu (1970), V. I. Covaliu (1971), F. I. Lupașcu (1972), M. I. Ștefanet (1972), Gh. Iu. Nicolau (1973), A. N. Voloh (1973), D. G. Batâr (1979), E. S. Beșliu (1988), E. V. Ghergheligi-Poburnia (1993) și teza de doctor habilitat în medicină M. I. Ștefanet (1998), unde, în premieră, sunt prezentate legăturile distribuirii nervilor, legăturile inervației și particularitățile morfofuncționale individuale ale elementelor sistemului nervos periferic extra- și intraorganic, ale vaselor sangvine în periost, în capsula articulațiilor, viscere, aortă, vena cavă superioară, sursele auxiliare de inervație, topografia zonelor reflexogene, zonele cu inervație dublă, triplă, inervația încrucișată pentru organele pare și cea ipsi- și contralaterală pentru cele impare, specificul zonelor de acoperire și a conexiunilor intra- și intersistemice.

Rezultatele cercetărilor științifice ale colaboratorilor sunt pe larg cunoscute, au fost prezentate și înalt apreciate la diferite congrese și conferințe științifice naționale și internaționale – Tașchent, Kiev, Moscova, Leningrad, Bruno (Cehoslovacia), Vinița, București, Constanța, Roma, Iași, Oradea, Chișinău (fig. 1).

În perioada anilor 1989-2017, prin utilizarea metodelor noi de cercetare s-a mai lărgit aspectul investigațiilor, punându-se accentul pe sistemul ligamentar al organelor interne și proprietățile lor biomecanice, particularitățile morfofuncționale ale bronhiilor și vaselor circulației pulmonare, ale aortei, venei cave





**ACADEMICIANUL V. V. KUPRIANOV (AL ȘASELEA DIN STÂNGA, RÂNDUL 1) ȘI PROFESORUL V. N. ANDRIEȘ (AL TREILEA DIN STÂNGA, RÂNDUL 1) CU PARTICIPANȚII LA CONGRESUL MORFOLOGILOR AL XXX-LEA DIN CEHOSLOVACIA, BRUNO, 1988.**



**PROF. B. Z. PERLIN, ACAD. V. V. KUPRIANOV, PROF. ZAZÂBIN LA PLENARA SIMPOZIONULUI DIN CHIȘINĂU, 1971**



*Fig. 1.* Profesorii V. Andrieș, M. Ștefaneț, D. Batâr alături de academicianul M. Ifrim și profesorii M. Zamfir, A. Ispas, V. Niculescu, N. Constantinescu, participanți ai congresului internațional al anomiștilor din România. Iași, 2008.



superioare, a complexelor funiculo-testicular, hepato-ligamentar și spleno-ligamentar în normă, experimente, patologice, în perioadele critice a dezvoltării postnatale.

Rezultatele cercetărilor obținute prin utilizarea unui arsenal bogat de metode morfologice contemporane, la fel, și a metodelor radiologice, de ultrasonografie, tomografie computerizată, aortografie abdominală și prin studiul experimental – autogrefarea heterotopică a fragmentelor lienale, au fost materializate în șase teze de doctor în medicină – I. Catereniuc (1998), V. Supciuc (2001), G. Certan (2003), V. Focșa (2003), T. Hacina (2004), O. Belic (2005) și patru teze de doctor habilitat în medicină – M. Ștefanț (1998), I. Catereniuc (2007), T. Hacina (2015), O. Belic (2017).

În ultimul timp, ca consecință a poluării, fără precedent, a mediului ambiant, au devenit foarte actuale problemele endoecologice ale organismului, unde rolul de eliminare a toxinelor și deșeurilor metabolismului din matrixul extracelular, ce constituie 25% din masa corpului, revine sistemului limfatic, care asigură sanația întregului organism. După cum menționează academicianul B.P.Caznaceev, a sosit timpul să declarăm o nouă epidemie – a maladiilor endoecologice. În acest caz limfologia și interștiologia devin disciplinele de bază a medicinei endoecologice.

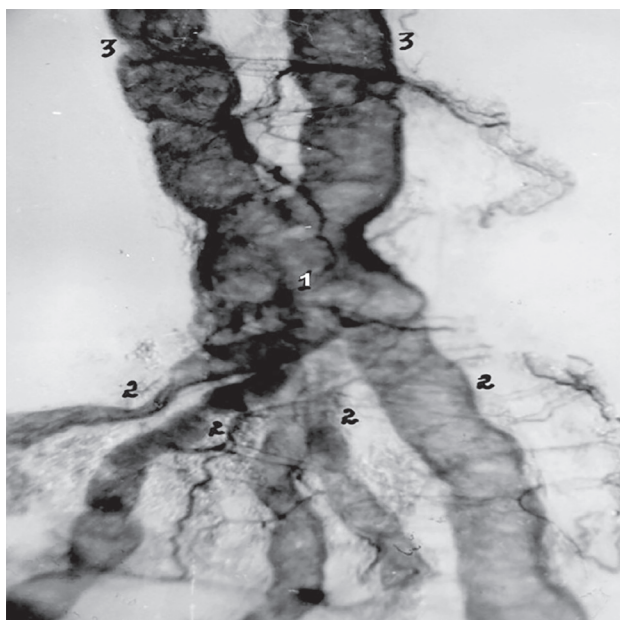


Fig. 2. Cisternă limfatică (1) cu mai multe vase limfatice aferente (2) și două vase eferente (3).Colorație cu reactivul Schiff (după M. Ștefanț).

Matrixul extracelular reprezintă zona de transmisiune a semnalelor de la sistemele de reglare ale organismului spre celule. Nervii, capilarele, vasele limfatice – toate se termină și încep în matrixul ex-

tracelular și interacțiunea diferitor sisteme (nervos, cardiovascular, imunitar, endocrin) este administrată de către această structură. În acest aspect, prin utilizarea noilor metode de cercetare [4], în câmpul vizual mezoscopic și cel microscopic am studiat aspectul morfofuncțional al vaselor limfatice. În realizarea funcțiilor de drenaj și de detoxifiere este importantă reglementarea vitezei circulației limfei, unde un rol deosebit revine particularităților morfofuncționale ale acestor vase [4]. În premieră, am reușit să prezentăm elemente noi în structura sistemului limfatic, numite - cisterne limfatice (fig. 2), care posedă un aparat valvular bine pronunțat, localizat la locul de deschidere a vaselor limfatice aferente și la ieșirea vaselor eferente. Cisternele sunt înzestrate cu rețele vasculare de tip *vasa-vasorum*, prin intermediul cărora are loc procesul de recirculare a limfocitelor, și rețele nervoase. Prin prezența acestor structuri este argumentat rolul acestor formațiuni în distribuția cantitativă și calitativă a limfei, la fel și la reglementarea vitezei circulației limfei. S-a specificat prezența a patru tipuri de vase limfatice, structura cărora reflectă starea lor funcțională.



Fig.3. Macromicrosegment al sistemului limfatic. Colorație cu reactivul Schiff (după M. Ștefanț): 1, 2 – cisterne limfatice; 3 – rețele nervoase para- și perilimfatice.

În premieră, în structura sistemului limfatic [4] a fost evidențiată o formațiune activă, bogat vascularizată și inervată, numită – macromicrosegment limfatic (fig.3), care este argumentat morfologic, topo-

grafic și funcțional, ulterior descrisă și în structurile perihepatice [2]. Fiind componente active ale sistemului endoecologic al organismului, aceste formațiuni sunt importante în realizarea funcțiilor de drenare a matrixului extracelular.

Rezultatele investigațiilor morfofuncționale, în special, a celor care țin de particularitățile modificărilor din perioadele critice ale ontogenezei postnatale și influența diferitor factori ai mediului ambiant, sunt puse la baza elaborării unui sistem de utilizare a acestor cunoștințe în prevenirea maladiilor, fortificarea sănătății și combaterea bătrâneții precoce și a unei ramuri noi în științele morfologice – **anatomia preventivă** [5, 6, 7].

În concluzie, cercetările științifice fundamentale, desfășurate în această perioadă, s-au soldat cu opt teze de doctor habilitat în medicină, 33 de teze de doctor în medicină, 38 de monografii. Analiza literaturii de specialitate și a rezultatelor investigațiilor colaboratorilor catedrei, ne-a demonstrat că anatomia ca știință fundamentală, la etapa actuală a dezvoltării medicinei este, în primul rând, știința despre substratul morfofuncțional al sănătății și prevenirii maladiilor și numai pe urmă substrat al patologicului și de la fiecare din noi se cere o apreciere și o atitudine respectuoasă față de aceste structuri polifuncționale, care constituie organismul ca un tot unitar.

### Bibliografie

1. Belic O. Morfologia complexului spleno-ligamentar în ontogeneza postnatală. Chișinău, 2017, 201p.
2. Catereniuc I. Morfologia aparatului neuro-vascular extra- și intraorganic al complexului hepatoligamentar. Chișinău, 200, 331p..
3. Hacina T. Morfologia aplicată a aparatului vasculo-nervos al aortei toracice. Chișinău, 2015, 234p.
4. Ștefanеț M. Morfologia complexului funiculotesticular la om: disertația doc. hab. în medicină, Chișinău, 1998.
5. Ștefanеț M., Ștefanеț I., Catereniuc I. Anatomie preventivă. Chișinău, 2000, p.178.
6. Ștefanеț M. Anatomie preventivă sau substratul morfofuncțional al sănătății. Chișinău, 2005, p.320.
7. Ștefanеț M. Diafragmele corpului uman sau substratul morfofuncțional al sănătății. Chișinău, 2018, 276p.
8. Андриеш В. Н. Нервный аппарат бронхов и сосудов малого круга кровообращения (экспериментально морфологическое исследование): диссертация доктора мед. наук, Киев, 1989.
9. Жица В. Т. Иннервационная система сосудов мозгового круга кровообращения. Кишинев, 1971, 250с.
10. Казначеев В. П. Экология человека: проблемы и перспективы. М. 1988, 315с.
11. Кердиваренко Н. В. Нервный аппарат нижней полой вены как инструмент региональной интеграции. Автореф. Дисс. доктора наук, Москва, 1977.
12. Перлин Б.З. Нервный аппарат твердой мозговой оболочки. Кишинев, 1983. 254 с.

# EXPUNEREA ISTORICĂ SUCCINTĂ A CERCETĂRII ÎN CADRUL CATEDREI FILOSOFIE ȘI BIOETICĂ, CONSACRATĂ ANIVERSĂRII A 75 DE ANI DE LA FONDAREA IP USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN PERIOADA ANILOR 1987-2020

Teodor N. ȚÎRDEA - dr. hab. în filosofie, prof. univ.

tel. +373 693 73 193; [tirdea\\_teodor@mail.ru](mailto:tirdea_teodor@mail.ru)

## Rezumat

Lucrarea reflectă modul dificil de dezvoltare a Catedrei de Filosofie după anul 1987, responsabilă de organizarea proceselor educaționale și științifice în filosofie, bioetică etc. Catedra a fost înființată în 1957 și redenumită în 1999 în Catedra de Filosofie și Bioetică. După anul 1987, la inițiativa Profesorului, Șefului de catedră Teodor N. Țîrdea, accentul a fost pus pe dezvoltarea diferitor vectori și componente ale strategiei de supraviețuire umană, a componentelor sale morale, informaționale, noosferice și politice. Membrii catedrei au scris zeci de lucrări științifice în aceste domenii științifice, au susținut 12 teze de doctorat, inclusiv 3 de doctor habilitat, din 1995 până în prezent au fost organizate 25 de conferințe științifice internaționale cu tema „Strategia de supraviețuire în contextul filosofiei, bioeticii și medicinei”, au fost realizate mai multe proiecte științifice, au fost publicate mai multe monografii, sute de articole științifice. Sub conducerea directă a profesorului Teodor Țîrdea au fost înființate Asociația de Bioetică din Republica Moldova (2001) și Centrul Național de Bioetică (2004).

**Cuvinte-cheie:** expunere istorică, catedra de filosofie și bioetică.

## Summary. Short historical exposure

The work reflects the difficult way of development of the Chair of Philosophy after 1987, responsible for the organization of educational and scientific processes in philosophy, bioethics, etc. The Chair was founded in 1957 and transformed in 1999 into the Chair of Philosophy and Bioethics. After 1987, at the initiative of the Professor, Head of the Chair Teodor N. Tirdea, the accent was placed on the development of various vectors and components of the strategy of human survival, its moral, informational, noospheric and political components. Members of the Chair wrote dozens of scientific works in these scientific areas, defend 12 Ph.D. dissertations, incl. 3 as doctor-habitate, 25 international scientific conferences on the topic “Survival strategy in the context of philosophy, bioethics and medicine” were held from 1995 to the present, several scientific projects were implemented, several monographs, hundreds of scientific articles were published. Under the direct conduct of Professor Teodor Tirdea, the Association of Bioethics of the Republic of Moldova (2001) and the National Center for Bioethics (2004) were founded.

**Key-words:** exposure, Chair of Philosophy and Bioethics.

## Резюме. Краткий исторический анализ.

В работе излагается непростой ход развития кафедры философии после 1987 года, ответственной за организацию учебного и научного процессов по философии, биоэтики и др. Кафедра была основана в 1957 году, преобразованной в 1999 году в кафедру Философии и Биоэтики. После 1987 года, по инициативе профессора, зав. кафедрой Теодора Н. Цырди акцент был сделан на разработку различных векторов и компонентов стратегии выживания человечества, ее моральной, информационной, ноосферной и политической составляющих. По этим научным направлениям членами кафедры написаны десятки научных работ, защищены 12 докторских диссертаций, в т.ч. 3 доктора-хабилитат, проведены с 1995 года по настоящее время 25 международных научных конференций по теме «Стратегия выживания в контексте философии, биоэтики и медицины», были реализованы несколько научных проектов, изданы несколько монографий, сотни научных статей. Под непосредственным руководством профессора Цырди Теодора были основаны Ассоциация биоэтики РМ (2001) и Национальный центр биоэтики (2004).

**Ключевые слова:** исторический анализ, кафедра философии и биоэтики.

Catedra *Filosofie*, fondată în a. 1957 [6, p. 84-88], la avut în calitate de șef pe conferențiarul Vera M. Smelîh, apoi această funcție ia revenit dr. hab. în filozofie, prof. univ. Sceglov Alexei V. la 9 noiembrie 1987 șef de catedră devine prin ordin, apoi ales de Consiliul Științific a USMF conferențiarul, dr. în filosofie Teodor N. Țîrdea. Colectivul catedrei din acest

moment radical modifică tematica cercetărilor științifice, accentul fiind pus pe asigurarea conceptuală și metodologică a accelerării restructurării progresului tehnico-științific și social. Treptat se impun și se includ noi cerniți și condiții în realizarea acestor procese, printre care se evidențiază informatizarea și intelectualizarea, axiologizarea și ecologizarea sociu-



mului. S-a pus sarcina de a elabora în final o teorie filosofică adecvată a contemporaneității, care ar fi cea a supraviețuirii [1, c. 21-25]. În rezultatul realizării acestor proiecte membrii catedrei publică 42 lucrări științifice, 23 din care aparținând prof. univ. Teodor N. Țârdea. Tot în această perioadă (1992) el susține la Moscova teza de doctor habilitat în filosofie (cu o lună până la susținerea tezei lui i se conferă titlul de prof. universitar) cu tema: „*Informatizarea, cunoașterea, dirijarea socială: probleme filosofico-metodologice și sociale*”. În studiul acestei probleme se încadrează tinerii cercetători atât de la catedră, cât și din alte colective științifice universitare din țară. Studiile nominalizate se intensifică tot mai frecvent, mai ales după Summit-ul de la Rio-de-Janeiro (1992), unde de prima dată s-a elaborat conceptul de *dezvoltare durabilă* în asigurarea securității umane.

După 1995 la insistența prof. univ. Teodor N. Țârdea se parcurg noi concretizări în tematica cercetărilor științifice ale catedrei. Accentul se pune în elaborarea strategiei de supraviețuire și pe alți vectori ale acesteia, de exemplu, pe cel *moral, noosferic și politic*. S-a stabilit faptul că o contribuție aparte în teoria universală a existenței umane, în utilizarea noilor mecanisme de realizare a acesteia o au așa domenii ale științei contemporane, cum ar fi informatica socială, ecologia socială, sinergetica, sociocognitologia, noosferologia [5]. Aceste domenii au pus în centrul cercetărilor așa procese cu ar fi devenirea și consolidarea civilizațiilor informaționale, ecologice, cosmice etc., în fine a societății noosferice, edificată în viitor prin intermediul intelectului planetar (noosferic, social) [2]. La acest compartiment apare necesitatea de o reflexie filosofică a cunoștințelor informaționale, ecologice, cognitive și noosferice, adică de o elaborare a unei noi direcții specifice – filosofia supraviețuirii, care și include în sine filosofia informațională, cea ecologică, cosmică și noosferică [3, p.119-165].

Tot la acest capitol catedra, la inițiativa prof. univ. Teodor N. Țârdea, anual din 1995 până în prezent organizează conferințe științifice internaționale cu genericul „Strategia supraviețuirii din perspectiva bioeticii, filosofiei și medicinei”. Până în a.2020 au fost organizate 25 de asemenea întruniri ale savanților și filosofilor din R. Moldova, România, Ucraina, Federația Rusă, Georgia, Armenia, Canada, Croația etc. cu publicarea materialelor acestor forumuri științifice într-un volum de circa 500 coli de autor. În cercetările subdiviziunii apare o nouă noțiune „bioetica”, (etica biologică), o nouă disciplină științifică, fondatorul căreia este savantul-medic nordamerican Van R. Potter (1911-2001), care are o atitudine nemijlocită și în activitatea medicală. Altfel vorbind, în știința și practica umană are loc deplasarea de la antropocentrism spre

biocentrism, ceea ce face protejarea viului o lege morală.

Catedra, în această ordine de idei, desfășoară noi activități: conferințe practice, proiecte științifice cu Republica Belarusi, Federația Rusă, România, Elveția etc. Se elaborează Statutul Comitetului de Bioetică pentru spitale, pentru USMF „Nicolae Testemițanu” etc. Se organizează doctorantura pe această disciplină-specialitate. Au susținut tezele de doctor în filosofie (specialitățile – bioetică și filosofia științei și tehnicii) din a.1995 până în prezent 12 persoane, inclusiv în bioetică – 4 doctoranzi. Agenția Națională de asigurare a Calității în Educație și Cercetare (ANACEC) i-a conferit în a. 2018 doctorandului Sprincean Serghei (cond. șt. prof. univ. dr. hab. Țârdea Teodor N.) Diploma de Excelență în domeniul științelor socioumane.

Catedra a elaborat un număr impunător de materiale didactice la bioetică pentru studenți, prin care: *Bioetica: curs de bază. Manual* (autor Teodor N. Țârdea); *Bioetica: teorie și practică* (autor Teodor N. Țârdea); *Introducere în filosofie socială. Compendiu* (autori Teodor N. Țârdea Serghei L. Srincean, și alți.); *Filosofia medicinei cu elemente de bioetică medicală: suport de curs* (coordonator Vitalie I. Ojovanu). Într-un cuvânt, la catedră s-a cristalizat Școala națională de bioetică cu toate dimensiunile și caracteristicile ei de un nivel impunător. Aici permanent se perfecționează activitatea științifico-didactică cu studenții. Se fac pași hotărâți în implicarea acestora la elaborarea tezelor de licență în domeniul bioeticii. Aici își aduc un aport deosebit dr. hab. Ojovanu Vitalie, conf. Rubanovici Ludmila, conf. Paladi Adriana, conf. Eșanu Anatolie, lectorii univ. dr. în filos. Banari Ion, lect. univ. Rusnac Daniela și Federiuc Victoria și alți.

Catedra permanent, mai ales în ultimii 20 de ani, efectiv utilizează colaborările științifice cu colegii săi din diferite țări ale Europei. Printre acești reprezentanți ai filosofiei și bioeticii se regăsesc acad., dr. hab. A.D. Ursul (Moscova, FR), doctorii habilitați Culinicenco V.L. (Ucraina), Semeniuc E.P. (Ucraina), Pustovit S.V. (Ucraina), Iashevici Ia.S. (R. Belarusi), Ioan Petru (România), Cavasin Petro (Italia), Doctoreanu Isidor (România) și alții. Cel din urmă a lansat cartea „Educația ecologică în contextul dezvoltării durabile” (Omăgiu savantului Filosof – ecolog - bioetician Teodor N. Țârdea – 70) [4], unde ne scrie despre trăsăturile caracteristice ale acestuia, de atitudinea lui corectă față de colegi, față de filosofie, față de toți acei care sunt preocupați de cunoștințele bioetico-noosferice, față de elaborarea teoriei de supraviețuire a omenirii.

Dacă prelungim analiza publicațiilor dr. hab. Teodor N. Țârdea, suntem obligați să evidențiem o nouă direcție științifică în bioetica potteriană ce ține de ela-



*Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare (ANACEC) i-a conferit în a. 2018 doctorandului Sprincean Serghei (cond. șt. - prof. univ. dr. hab. Țirdea Teodor N.) Diplomă de Exceelență în domeniul științelor socioumane.*



*Ședința Lecturii Saharoviene (ediția a XI-a) în problemele bioetice. or. Minsk. R. Belarus. Alături prof. univ. dr. hab. V. Falico or. Moscova (FR).*

borarea mecanismelor morale în edificarea bioeticii globale, în afara căreia este imposibil a elabora un concept adecvat al acesteia. E vorba de bioetica socială. Prin intermediu acesteia, adică prin intermediul bioetizării sociumului și adaptării bioeticii la fragmentele sociale noi ne creăm condiții favorabile de combatere a pluralismul moral, iar acest fapt ne creează posibilități de a unifica cerințele bioetice pentru toate popoarele, indiferent de poziționările morale, religioase ale diverselor etnii de pe Terra [7, c. 6-10]

Pe parcursul ultimilor 3-4 decenii membrii catedrei au publicat sute de cărți și articole științifice, printre care o semnificație aparte o au lucrările consacrate bioeticii, implementării acestui domeniu al filosofiei și științei în medicină. De menționat lucrările d-lui Ojovanu, care în a. 2013 a susținut teza de doctor hab. în filosofie cu tema: „Axilogia medicală; probleme filosofico-metodologice, sociobioetice și existenționale”, a publicat în domeniul eticii biologice zeci de articole. De o perspectivă aparte pot fi menționate publicațiile conferențiarului Anatolie Eșanu „Dimensiunea bioetică a globalizării: aspecte filosofico-metodologice și sociomedicale”, Paladi Adriana „Probleme bioetice și psihologice în practica medicală”, Banari Ion „Bioetica în raport cu valorile creștine”, Rusnac Daniela „Expertiza bioetică: teorie și practică”, Federiuc Victoria „Sistemul farmaceutic în raport cu cel al sănătății publice din perspectiva bioeticii sociale” etc.

Colectivul catedrei, având o vârstă relativ tânără, consolidat în jurul celorla, care au creat condiții favo-

rabile în prosperarea ulterioară a cercetărilor științifice, v-a face tot posibilul pentru a favoriza permanent această tendință în scopul ameliorării permanente a activității științifice cu studenții, rezidenții și doctozii.

### Bibliografie

1. Теодор Н. Цырдя, Петру В. Берлинский. Философия. Учебник (С курсом биоэтики). – Кишинэу: Изд. -полиграф. центр, 2002. -551 с.
2. Teodor N. Țirdea, Viorica Gh. Leancă. *Intelectul social din perspectiva supraviețuirii omenirii*. – Chișinău: CEP „Medicina”, 2008. -199p.
3. *Profesorul universitar, dr. hab. în filosofie Teodor N. Țirdea la 80 ani*. Biobibliografie. – Chișinău: CEP „Medicina”, 2017. -193p.
4. Doctoreanu Isidor. *Educația ecologică în contextul dezvoltării durabile (Omagiu savantului filosof-ecolog-bioetician Teodor N. Țirdea -70)*. – Iași: Universul. -104 p.
5. Țirdea Teodor N. *Elemente de informatică socială, sociocognitologie și noosferologie*. – Chișinău: CEP „Medicina”, 2001. – 273p.
6. Ojovanu Vitalie. *Dimensiunile performanței*. Catedra *Filosofie și Bioetică* a USMF „N. Testemițanu” la 50 ani de activitate și 70 ani de la nașterea șefului catedrei d.h.ș.f. prof. univ. Teodor N. Țirdea. – Chișinău: CEP „Medicina”, 2007. -145p.
7. Теодор Н. Цырдя. Статус, предмет и проблемное поле социальной анализ. // Биоэтика. Федеральный научно-практический журнал. – Волгоград. 2012. – N. 1 – С. 5-11.

## SCHIȚE DIN ISTORIA LABORATORULUI DE ALERGOLOGIE ȘI IMUNOLOGIE CLINICĂ AL USMF „Nicolae Testemițanu”

**Lucia ANDRIEȘ** – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Laboratorul de alergologie și imunologie clinică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373691 43 241, lucia.andries@usmf.md

### Rezumat

În lucrare sunt reflectate etapele de stabilire a imunologiei în cadrul direcțiilor științifice prioritare ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Sunt elucidate rezultatele cercetărilor realizate în cadrul a 4 programe de stat și 4 proiecte instituționale. Variabilitatea majoră de defecte imune constituie o problemă de valență pentru medicina publică datorită complexității lor clinice, dificultăților de diagnostic și creșterea prevalenței acestora. Dotarea Laboratorului cu echipament contemporan pentru testarea statutului imun, datorită grantului major de la Guvernul Japoniei, a facilitat posibilitățile de diagnostic în acest domeniu performant la nivel internațional. Rezultatele studiilor științifice se reflectă exemplar în cele 5 patente de invenții, 4 teze de doctor habilitat, 16 teze de doctor în medicină și biologie, 236 lucrări publicate cu rapoarte la 39 congrese și conferințe internaționale și naționale, multe dintre ele fiind distinse cu premii și aprecieri de excelență.

**Cuvinte-cheie:** USMF „Nicolae Testemițanu”, istoricul cercetării, alergologie și imunologie clinică, defecte imune.



**Summary. Essays on the history of the laboratory of Allergology and Clinical Immunology of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy**

The article highlights the main stages of the development of immunology within priority scientific directions, carried out in the framework of 4 state programs and 4 institutional projects. High variability of immune defects is an urgent problem for public medicine due to their clinical complexity, difficulties in diagnosis and increased morbidity rates in recent years.

Equipping the University laboratory with modern medical facilities has become possible thanks to a grant from the government of Japan and created the necessary conditions for the implementation of scientific research at the international level. The results of the research were reflected in 5 patents for inventions, 4 doctoral and 16 PhD theses in the field of medicine and biology, 236 published papers with reports at 39 international and national congresses and conferences, many of which were awarded prizes and recognition of their priority.

**Key-words:** SUMPh Nicolae Testemitanu, research history, allergology and clinical immunology, immune defects.

**Резюме. Очерки истории лаборатории аллергологии и клинической иммунологии ГМФУ им. Николая Тестемицану**

В статье отражены основные этапы становления иммунологии в рамках приоритетных научных направлений университета, реализованные в рамках 4 государственных программ и 4 институциональных проектов. Большая вариабельность иммунных дефектов является актуальной проблемой для публичной медицины благодаря их клинической комплексности, трудностей диагностики и увеличения показателей болезненности в последние годы. Оснащение лаборатории университета современным медицинским оборудованием благодаря гранту правительства Японии создало необходимые условия для реализации научных исследований на международном уровне. Показатели проведенных исследований нашли отражение в 5 патентах на изобретения, 4 докторских и 16 кандидатских диссертациях в области медицины и биологии, 236 опубликованных работ с докладами на 39 международных и национальных конгрессах и конференциях, многие из которых отмечены премиями и признанием их приоритета.

**Ключевые слова:** ГМФУ им. Николае Тестемицану, история исследований, аллергология и клиническая иммунология, иммунные дефекты.

Am ajuns și la popasul a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu” - un moment în care pot să constat cu mândrie, că am fost martorul unor evenimente de valență istorică în activitatea acestei instituții, că am cunoscut și am învățat de la personalități marcante, care au contribuit esențial la dezvoltarea și creșterea prestigiului medicinei autohtone. Anii 1961-1970 sunt considerați ca fiind „epoca de aur” în istoria de constituire a serviciului medical din țară, timpi când s-au zămislit și lansat proiecte revoluționare pentru dezvoltarea serviciilor medicale moderne.

Anume în această perioadă mi-am început studiile la Facultatea de Medicină Generală, având pe postul de dascăli profesori din legendara pleiadă de savanți mediciști veniți de la Leningrad - A. Zorchin, E. Muhin, A. Zubkov, N. Kuznetov, V. Zaharov, V. Nichitin, A. Korovin, etc., dar și o serie de personalități autohtone ca N. Testemitanu, C. Țibîrnă, V. Anestiadi, N. Anestiadi, P. Bâtcă etc.

În devenirea mea profesională am fost marcată și la sigur motivată să mă antrenez în munca de cercetare de evenimentele unice ce se dezvoltă în acea perioadă de mari primeniri în sistemul de ocrotire a sănătății, ale cărui mesager și ideolog pasionat era Ministrul Sănătății de atunci - Nicolae Testemitanu. Cel mai valoros proiect, consider eu acum de la distanța anilor ce s-au scurs, a fost cel de a pregăti cadre

medicale autohtone de cele mai diferite profiluri - atât în cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, cât și în diferite Centre Științifice din URSS.

Am trăit cu toții atunci momente cruciale pentru viitorul serviciului sanitar din țară. Într-un admirabil și poate irepetabil ritm au fost create catedre noi, laboratoare științifice cu trasarea priorităților de activitate și a direcțiilor științifice de actualitate pentru acea etapă. Îmi amintesc cu drag cât de bine era organizată activitatea științifică a studenților la majoritatea catedrelor! Era stimulată inițiativa căutărilor, erau susținute ideile de perspectivă, indiferent de titlatura sau poziția autorului. Astfel, fiind încă studentă am efectuat și eu la catedra de microbiologie câteva studii în domeniul stafilococozii la gravide, având-o drept mentor pe șefa catedrei, conf. doctor Alexandra Vizitiu.

Laboratorul de alergologie și imunologie clinică a fost fondat în anul 1987 ca subdiviziune a Laboratorului Central Științific al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău cu finanțare suplimentară de către Comitetul de Planificare al fostei URSS. Cercetările imunologice și însăși instruirea în acest domeniu la diverse discipline, cu un spectru multiplu de interese, axate pe cunoașterea bazelor fundamentale ale imunologiei, precum și ale diferitor sisteme și organe erau inițiate și realizate în cadrul catedrelor respective. Personal am promovat la Comitetul de Planificare

de la Moscova trei direcții de cercetare în imunologie, pediatrie și obstetrică cu o finanțare excelentă.

La organizarea acestui Laborator am conceput din start această subdiviziune nu doar ca laborator de cercetări în domeniu, ci și ca unitate de bază didactică, organizator – metodică, care s-a preocupat de pregătirea specialiștilor clinicieni și de laborator în domeniul imunologiei în toate unitățile teritoriale din țară. Numai având susținerea specialiștilor avizați în domeniu am putut efectua sondaje și cercetări de anvergură națională pentru cele mai importante reperi ale imunologiei, cum ar fi caracteristica epidemiologică, clinico-imunologică a maladiilor alergice în diverse zone ecologice ale Moldovei; numai așa am elaborat și validat criteriile de monitorizare a sănătății populației; am cercetat în masă particularitățile clinico-evolutive și imuno-alergologice la copii și adulți. Doar având sprijinul discipolilor, care muncesc în laboratoarele de specialitate din țară am putut reuși și aprecierea informativității diagnostice a diferitor metode imunologice tradiționale, dar și a tehnicilor performante pe care urma să le implementăm în uzul practic.

Consider că am reușit să constituim și să afirmăm ca valoare un laborator performant de profil sub aspectul elaborărilor novatoare. De consemnat aici printre realizările notorii identificarea (extragerea, crearea) alergenilor din flora regională și aprecierea particularităților lor imunobiologice, urmată de producerea în baza acestora a unor test-sisteme imuno-enzimatice pentru diagnosticul maladiilor alergice *in vitro*. Pe același palier de preocupări împreună cu doctoranzii din diverse clinici am apreciat proprietățile imunomodulatoare ale unor remedii farmaceutice în terapia tradițională suplimentată cu Polioxidonium (Dr. Doina Barbă), Licopid (Dr. Boris Nedelciuc), Bior (Dr. Adela Țurcanu), Imunofan (Dr. Otilia Șalaru) etc.

Cercetările de laborator s-au desfășurat în cadrul a 4 programe de stat și 4 proiecte instituționale. În prezent colaboratorii Laboratorului sunt antrenați în realizarea proiectului cu genericul „Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare cu elaborarea procedeelelor inedite pentru diagnostic și imunoreabilitare”. Proiectul abordează o problemă de valență medico-socială importantă, iar elementele inedite ale testărilor imunologice și molecular-genetice, principiile de abordare a datelor atestate sunt reperate pe care se mizează în atingerea performanței diagnosticului maladiilor imunodeficitare (MID), care actualmente se dezvoltă pe fundalul a tot mai numeroase maladii acute și cronice a diferitor organe și sisteme.

De consemnat, că în prezent medicina se confruntă cu o variabilitate majoră de defecte imune (imuno-

deficiențe structurale și funcționaleacompaniate de mutații sau aberații cromozomiale), ceea ce complică mult diagnosticul și selecția metodelor de tratament. Această varietate de deficiențe se constituie într-o problemă majoră pentru medicina publică, dată fiind complexitatea lor clinică, dificultățile de diagnostic și creșterea impetuoasă a prevalenței acestora în ultimii ani - de la 1/10000 la 8,5/10000 populație. Am reușit în acest context de circumstanțe să obținem un grant major de la Guvernul Japoniei, care a facilitat dotarea Laboratorului cu echipament contemporan pentru testarea statusului imun la nivelul performanțelor mondiale din acest domeniu.

A devenit astfel posibil studiul polifactorial, prin care pot fi precizate particularitățile maladiilor imunodeficitare (MID) în dependență de forma nosologică și de gradul de alterare a sistemului imun și genetic. Testarea statusului imun cu aprecierea gradului și severității de alterare a verigii imune afectate s-a realizat prin utilizarea citometriei de flux cu anticorpi monoclonali anti-CD3,

-CD4, -CD8, -CD16/56, -CD19 pentru cuantificarea populațiilor și subpopulațiilor de limfocite în sângele periferic ne-a servit drept test de suport pentru relevarea imunodeficiențelor primare (IDP).

Un alt aspect al acestui studiu a vizat testarea molecular-genetică pentru detectarea mutațiilor genetice (analiza SSCP, reacția de polimerizare în lanț etc.), din care a rezultat elaborarea unor tehnici inedite de apreciere a limfocitelor T și B naive imature (V. Sacara, A. Dorif). Implementarea metodei cantitative de polimerizare în lanț (qPCR) cu utilizarea test-sistemelor inedite TREC și KREC prezintă o etapă prioritară în screening-ul la nou-născuți, copii și adulți. Testarea pacienților cu suspiciune la imunodeficiențe primare prin aplicarea seturilor TREC și KREC a demonstrat sensibilitatea și specificitatea acestor metode.

Echipa laboratorului, dar și serviciile afiliate din diferite zone au efectuat un examen clinico-paraclinic complex și aprofundat asupra a 580 de pacienți copii cu suspjecție de IDP, folosind în acest scop metode tradiționale și tehnici contemporane și demonstrând evoluția acestora sub „masca” diferitor nosologii predominante de sindromul infecțios al tractului respirator (67,1%) și pe fundal de patologie ORL (25,9%). Au fost astfel identificate și confirmate 24 cazuri de IDP (4,13%).

Finalitatea de resort a studiului de asemenea porții a fost elaborarea unui concept unic de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare, bazat pe explorări clinice, imunologice și molecular-genetice. În premieră pentru spațiul nostru geografic au fost elaborate două Protocoale Clinice Naționale – „Imunodeficiențele primare la copii și adulți”, care se adre-

sează și medicilor de familie, acestea făcând apel la utilizarea manoperelor de diagnostic al IDP, inclusiv la algoritmul de diagnostic precoce și performant, și având atașate drept suport programe curative de formula nouă. (dr. hab. șt. med., prof. univ. Revenco N., dr. șt. med., conf. univ. Barbă D., dr. hab. șt. med., conf. Sacară V., asist. univ. Gaidarji O.)

În același context de preocupări se înscrie și elaborarea programului de screening neonatal al IDP cu utilizarea procedeelelor în conformitate cu vârsta bolnavului.

Printre alte realizări importante pe care le putem raporta cu mândrie la acest ceas aniversar este și elaborarea algoritmului de diagnostic diferențial al hepatitei virale Delta de alte forme nosologice, sugestii care au sugerat optimizarea tratamentului cu diverse remedii imunomodulatoare (dr. șt. med. Adela Țurcan). Rezultatele obținute au permis stratificarea pacienților cu HVD în grupe cu risc redus, mediu și sporit de progresie a afecțiunii hepatice, moment ce se poate considera decisiv în abordarea terapeutică adecvată a acestor pacienți.

Actualmente Laboratorul este baza realizării compartimentelor imunologice pentru toți colaboratorii Universității și competitorii altor instituții care realizează cercetări în acest domeniu al medicinei.

Palmaresul rezultatelor de studii științifice realizate pe acest itinerar de activitate a Laboratorului se reflectă exemplar în cele 5 patente de invenții pe care le-am obținut, în cele 4 teze de doctor habilitat în medicină și 16 teze de doctor în medicină și biologie ce au fost realizate la nivelul acestui laborator. Colaboratorii Laboratorului au fost prezenți cu rapoarte și comunicări științifice valoroase și apreciate la diferite foruri de specialitate - la 39 de congrese și conferințe internaționale și naționale, mulți dintre aceștia fiind distinși cu premii și aprecieri de excelență.

### Concluzii:

1. Laboratorul de alergologie și imunologie clinică pe parcursul anilor a realizat 8 proiecte de cercetare științifică axate pe probleme actuale ale medicinei.

2. Laboratorul este dotat cu echipamentul necesar pentru realizarea cercetărilor științifice la nivel internațional.

3. Laboratorul este baza pentru realizarea studiilor în domeniul imunologiei atât pentru maladiile non-transmisibile, cât și pentru cele cu mecanism transmisibil cu lansarea metodelor și tehnicilor noi de diagnostic precoce, de imuno-reabilitare și imuno-corecție.

4. În perspectivă echipa Laboratorului va elabora proiecte pentru colaborări științifice cu unele instituții științifice din Europa, precum și din țările CSI.

### Bibliografie

1. Andrieș L.; Revenco N.; Barbă D. et.al. Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun. Ch.: Tipografia Foxtrot, 2020. 60 p. ISBN 978-9975-89-154-7.

2. Revenco N.; Grin O.; Horodișteanu-Banuh A.; Savoschin D. Rolul imunizării în prevenirea antibioticorezistenței bacteriene (sinteza literaturii). *Sănătate publică, economie și management în medicină*, Chișinău 2020, 2(84) p.29-33. ISSN 1729-8687.

3. Revenco N.; Andrieș L.; Sacara V.; Barbă D.; Dorif A.; Eremciuc R.; Gaidarji O. Challenging diagnosis: Coexistence of two rare diseases- Familial Mediterranean Fever and Loyez-Dietz syndrome type. *One Health & Risk Management Journal*, Chișinău, 2020 1(2) p.15-23., e-ISSN 2587-3466.

4. Țurcanu T.; Andrieș L. Sindromul de timus mărit sau timomegalia? *Revista Română de pediatrie*, acreditat B+, Vol. LXIX Suppl. 2020, p.80 ISSN 1454-0398.e-ISSN2069-6175.

5. Țurcanu T.; Andrieș L. Hipertrofia de timus și teren imunitar deficitar (caz clinic). *Revista Română de pediatrie*, acreditat B+, Vol. LXIX Suppl. 2020, p.98. ISSN 1454-0398.e-ISSN2069-6175.

6. Andrieș L. P.; Dorif A.V.; Barba D.V.; Sacara V.C. First immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X -linked (IPEX) syndrome in Moldova (case report). *13th World Congress COPD, Asthma&Respiratory Allergy 2020 (WIPOCIS 2020)*.

7. Цуркану, Т. Г.; Андриеш, Л. П. Дифференциальный подход к синдрому увеличения вилочковой железы. *Materialele Conferinței Naționale cu Participare internațională*, martie 2020, p.217, УДК:616-053.2:616.89)-07-08 Haricov, Ucraina.

8. Цуркану, Т. Г.; Андриеш, Л. П. Частота синдрома увеличенной вилочковой железы у грудничков с острой пневмонией. *Materialele Conferinței Naționale cu Participare internațională*, martie 2020, p.218, УДК:616-053.2:616.89)-07-08 Haricov, Ucraina.



## ISTORICUL CERCETĂRII LA CATEDRA DE TEHNOLOGIE A MEDICAMENTELOR

**Eugen DIUG** - dr. hab. şt. farm., prof. univ.

Catedra de tehnologie a medicamentelor  
IP USMF „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova

tel.: + 37322 205 433, eugen.diug@usmf.md

### Rezumat

Pe parcursul a 50 de ani de activitate în cadrul USMF „Nicolae Testemiţanu” cercetările au fost axate la tema „Optimizarea compoziţiei, elaborarea tehnologiei şi studiul biofarmaceutic al unor forme farmaceutice solide şi semisolide”. Datorită colaborărilor interdisciplinare, fiind conducător ştiinţific au fost susţinute 10 teze de dr. şt. farm., şi 1 teză de dr. hab. şt. farm.; coautor la 16 brevete de invenţie, 2 manuale, 5 compendii; 2 capitole în tratat de specialitate; un dicţionar de specialitate. Au fost publicate 108 articole ştiinţifice, 87 teze de referate şi comunicări ştiinţifice.

**Cuvinte-cheie:** istoricul cercetării, tehnologie şi studiu biofarmaceutic, forme farmaceutice.

### Summary. Research history at the Drug Technology Department

During 50 years of activity at the Drug Technology Department of SUMPh *Nicolae Testemiţanu* the research was focused on the topic „Composition optimization, technology development and biopharmaceutical study of solid and semi-solid pharmaceutical forms”. Due to the interdisciplinary collaborations, being a scientific leader, 10 theses by Dr. pharm., and 1 thesis by Dr. hab. pharm. were defended; co-author of 16 patents, 2 textbooks, 5 compendiums; 2 chapters in the treaty of specialty; a specialized dictionary; 108 scientific articles, 87 theses and scientific communications were published.

**Key-words:** research history, technology and biopharmaceutical study, pharmaceutical forms.

### Резюме. История исследований на кафедре технологии медикаментов

За 50 лет деятельности на кафедре технологии медикаментов, ГМФУ «Николае Тестемицану» исследования были сосредоточены на теме «Оптимизация состава, разработка технологий и биофармацевтическое исследование твердых и мягких лекарственных форм». Благодаря междисциплинарному сотрудничеству, будучи научным руководителем были защищены 10 диссертаций кандидата фарм. наук. и 1 диссертация доктора фарм. наук. Соавтор 16 патентов, 2 учебников, 5 учебных пособий; 2 глав в пособии, изданной за рубежом; русско-румынский словарь для фармацевтов. Опубликовано 108 научных статей и 87 тезисов.

**Ключевые слова:** технология и биофармацевтическое исследование, лекарственные формы.

### Introducere.

Primele abilitaţi în domeniul cercetării şi dragostea faţă de ştiinţă le-am obţinut fiind încă student la anul 4 (1969) la facultatea de farmacie, atunci când, şeful Catedrei de farmacologie, renumitul profesor Efim Muhin m-a invitat să iau parte la întrunirile cercului ştiinţific, sub conducerea minunatului şi iscusitului pedagog şi cercetător Constantin Matcovschi. În cadrul cercului am realizat un studiu pe animale de laborator, pentru a stabili eficacitatea substanţelor farmacologice: etiron şi metiron, în sporirea rezistenţei organismului în situaţii de hipoxie.

**Impactul descoperirilor notorii internaţionale asupra cercetării.** Forma farmaceutică este o unitate dialectică a principiilor active şi a substanţelor auxiliare, exprimată prin starea accesibilă a medicamentului, comod pentru administrare, prin care se manifestă acţiunea terapeutică scontată, lipsită de efecte secundare. Pentru realizarea exigenţelor înaintate faţă de acest component indispensabil al farmacoterapiei, a fost formulat conceptul de optimizare a compozi-

ţiei unui medicament, care este în funcţie de un şir de factori: farmaceutici, farmacocinetici, farmacoterapeutici, biologici şi sociali. Examinând în parte aceşti factori, putem urmări importanţa lor pentru elaborarea formelor medicamentoase sub aspect biofarmaceutic. Cercetările internaţionale în acest domeniu au servit drept imbold pentru cercetările efectuate pe parcursul activităţii.

**Contribuţiile cercetării autohtone.** Prima lucrare ştiinţifică publicată a fost: „Дюг Е.М. Некоторые данные определения структурно-механических свойств трех серий таблеток сульфадимезина. В: Исследования в области фармации и химии (сборник научных статей). Изд. Штиинца, Кишинев, 1975, с. 37-39”. Lucrarea a fost elaborată sub îndrumarea renumitului cercetător rus în domeniul biofarmaciei I.S. Ajghihin . (Institutul „I.M.Secenov”, or. Moscova). În anul 1982, la Institutul „I.M.Secenov” din or. Moscova, a fost susţinută teza de doctor în ştiinţe farmaceutice cu tema: „Разработка лекарственной формы новокаинамида для терапии больных

с низкой активностью N –ацетилтрансферазы”, conducător științific: S.P.Gladkih, doctor, docent (or. Moscova). Referenți oficiali: prof. I.A.Muraviov, (Institutul de Farmacie, or. Pyatigorsk, Rusia); prof. I.S.Gurin (Institutul științific de cercetări în domeniul Cosmosului, or. Moscova, Rusia). Teza de doctor habilitat în științe farmaceutice: „Optimizarea compoziției, elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a unor forme medicamentoase, solide și semisolide” a fost susținută în anul 1995. Consultanți științifici: Valeriu Rudic, dr. hab., prof. univ., acad. al AȘ RM; Victor Ghicavâi, dr. hab., prof. univ., membru corespondent al AȘ RM. Referenți oficiali: A.I. Tihonov, dr. hab., prof. univ., acad. (Academia Farmaceutică ucraineană, Harkov); Sorin E. Leucuța, membru titular al Academiei de Științe Medicale din România, dr., prof. univ. (Universitatea de Medicină și Farmacie, „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România).

În 1984, devenind șef la Catedra de tehnologie a medicamentelor, am continuat, împreună cu colegii mei, cercetarea temei: Optimizarea compoziției, elaborarea tehnologiei și studiul biofarmaceutic al unor forme farmaceutice solide și semisolide. Prima teză de doctor în științe farmaceutice, care a urmat această direcție de cercetare, a fost susținută de către dl. Nicolae Ciobanu, conf. univ., (actualmente, decan al Facultății de Farmacie) cu tema „Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a comprimatelor mucoadezive cu fenibut”, în 1995 (cond. șt. prof. Eugen Diug; cond. în cotutelă – prof. Vladimir Spasov (Volgograd, Rusia). Materialele acestei cercetări, pentru prima dată, au fost prezentate la: 1<sup>st</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology. Budapesta 9 to 11 May 1995. Participarea la acest congres a fost organizată cu sprijinul colegilor de la UMF „Gr. T. Popa”, Iași: dna Decan al Facultății de Farmacie, prof. Rodica Cucuțeanu și dna prof. Iuliana Popovici. Aceste legături, colegiale și amicale, continuă și până în prezent. Cel mai „roditor” a fost anul 1997 în care au fost finalizate 3 teze de doctor în științe farmaceutice., elaborate sub conducerea prof. Eugen Diug, conf. univ., actualmente șef de studii: Diana Guranda (Babăra) „Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a formelor medicamentoase cu izohidrafural”, (cons. șt., prof. Viorel Prisacari); Adib Shanan (cetățean al Siriei) „Release of drugs formulated as hard pastes filled into hard gelatin capsules”, (teză susținută în limba engleză); Alexandru Znagovan „Elaborarea tehnologiei și cercetarea comprimatelor cu fibre vegetale, tip-ES”, (cons. șt., prof. Vlada Dumbravă).

În formularea medicamentelor un rol important îl au substanțele auxiliare. Celuloza microcristalină este un excipient folosit pe larg în formularea capsulelor și a comprimatelor. Luând în considerare faptul că Republica Moldova dispune de surse naturale bogate,

care pot servi ca materie primă la obținerea celulozei microristaline (deșeuri ale industriei agricole), a fost inițiată o cercetare în acest domeniu, care s-a finalizat cu susținerea tezei de doctor în științe farmaceutice de către Silvia Cibotari, competitor la Institutul Național de Farmacie (actualmente director al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale): „Cercetarea celulozei microcristaline obținute din materia primă locală a Republicii Moldova”, 2001. Un privilegiu a fost și pregătirea doctoranzilor de peste hotare. Astfel, în anul 2002, de către doctorandul din Iordania Ramadan al Shdefat a fost susținută teza cu tema: „Elaborarea tehnologiei și cercetarea biofarmaceutică a formelor medicamentoase ale Nifedipinei cu cedare prelungită”.

Problema diminuării morbidității prin infecțiile septico-purulente este strâns legată de elaborarea noilor medicamente pentru asanarea surselor de agenți patogeni. Un interes deosebit în acest sens îl prezintă uleiurile volatile. În acest studiu a fost cercetată activitatea antimicrobiană a 13 uleiuri volatile, obținute din plante aromatice, introduse în cultură la Institutul de Botanică al AȘM. Ca rezultat al acestui studiu, a fost obținută compoziția optimă a oribletelor cu ulei volatil de cimbru de munte și pelin lămâios. Oribletele realizate, numite convențional Cimpelsept, sunt destinate asanării cavității bucale la purtătorii de stafilococi (Brevet de invenție MD Nr. 236, 1995. Oriblete „Cimpelsept” și procedeu de preparare a lor.; coautori: dr. hab. șt. med., profesor univ., m.c. al AȘ RM Prisacari Viorel, dr. hab. șt. biol. Bodrug Mihail).

Destul de fructuoasă a fost colaborarea cu domnul academician Valeriu Rudic, dr. hab., prof. univ. (director al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM). Cercetările în comun au fost axate asupra elaborării formulei și tehnologiei unor forme farmaceutice cu conținut de BioR – produs obținut din tulpina microalgei cianofile Spirulina platensis. Rodul acestei colaborări l-a constituit atât susținerea tezei de doctor în științe farmaceutice de către Dorin Crudu „Elaborarea tehnologiei și cercetarea formelor farmaceutice cu produse extractive din alge”, 2005 (cond. șt. prof. Eugen Diug, cons. șt., academician Valeriu Rudic), cât și autorizarea și implementarea în industria farmaceutică autohtonă a 4 produse farmaceutice: supozitoare cu „BioR” 10 mg; certificat de înregistrare Nr. 8562 din 26.01.2005; soluție alcoolică de „BioR” 50 mg/ml, 100 ml; certificat de înregistrare Nr. 8709 din 21.02.2005; capsule cu „BioR” 5,0 mg; certificat de înregistrare Nr. 8966 din 15.06.2005; gel cu „BioR” 0,1% 10,0; certificat de înregistrare Nr. 7371 din 01.12.2003. Produsele farmaceutice înregistrate sunt fabricate de „FicotechFarm” SRL în colaborare cu „Î.M. „Farmaco” S.A.; „Farmaprim S.R.L.; „UniversalFarm” S.R.L.; „Vermodje” SRL (RM). Ciclul de tehnologii noi de obținere a biopreparatelor

medicinale polifuncționale a fost apreciat cu Premiul Mare AGEPI la Expoziția Internațională specializată „Infoinvent-2003” și cu medalia de aur la „Infoinvent-2004”.

Am participat și la elaborarea formelor farmaceutice ale Pacoverinei, medicament autohton, cu acțiune antivirală, imunostimulatoare, interferonogenă și antioxidantă efectivă, obținut din semințe de tomate. Datorită colaborării interdisciplinare, sub conducerea dlui prof. Constantin Spânu, dr. hab. șt. med., medicamentul a avut șansa de a fi elaborat, aprobat, patentat și valorificat în practica medicală la scară națională și internațională (Spânu C., Holban T., Vutcariov, Andriuța C., Deatișin, Diug E., Valica V. *Metodă de tratament a hepatitei virale acute B*. Brevet MD Nr. 1875, 2002).

Cercetările din ultimii ani au fost axate pe studii noiilor forme farmaceutice solide, dozate, cu eliberare rapidă în cavitatea bucală, care a fost finalizat cu susținerea tezei de doctor în științe farmaceutice a doctorandului din Siria, Baroud Alla M. Fathi - „Formularea și studiul comprimatei cu dezagregare rapidă în cavitatea bucală” (2013). Produsele elaborate: *Spiro-nolactonă comprimate orodispersabile 25 mg*, *Clorfeniramină maleat comprimate orodispersabile 4 mg*, au fost lansate în faza pilot la ÎM „R N P Pharmaceuticals” S.R.L., RM.

Plantele medicinale, bogate în principii active, reprezintă o sursă de nesecat în valorificarea lor sub formă de medicamente de origine naturală. Sub acest aspect au fost studiate 2 plante medicinale, cu scopul elaborării formelor farmaceutice cu un conținut de substanțe biologice active: *rostopasca și anghinarea*. Studiul speciei *Chelidonium majus L* (Rostopasca), cu un conținut bogat de alcaloizi, a fost efectuat la Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, rezultând, în 2006, cu susținerea tezei de doctor în științe farmaceutice de către doctorandul Octavian Diug cu tema: „Specia *Chelidonium majus* – sursă de noi forme farmaceutice” (cond. șt., prof. univ., Anatolie Nistoreanu, cons. șt., prof. univ. Constantin Spânu). Documentele normativ-tehnice la *Tinctură de Rostopască*, *Extract fluid de Rostopască*, *Rostopască capsule*, *Rostopască comprimate*, *Suc de rostopască standardizat* au fost aprobate în faza pilot la producătorii autohtoni: SRL „NeoGalenaFarm”, act de implementare nr. 01 din 14.10.2005; „Farmaco” SA., act de implementare nr. 2137/01 din 30.12.2005; ÎCS „Eurofarmaco” SA., act de implementare nr. 50 din 28.02.2006.

Specia *Cynara scolymus L.* (Anghinarea) prezintă un adevărat depozit natural de compuși biologici, cu proprietăți farmacologice remarcate, determinate de prezența compușilor polifenolici, flavonoidelor, principiilor amare, compușilor steroid-

dici, substanțelor tanante și antocianilor. În Republica Moldova, anghinarea a fost introdusă în colecția Centrului de cultivare a plantelor medicinale a USMF „Nicolae Testemițanu”, în anul 2002. În baza rezultatelor experimentale obținute, în 2015, a fost susținută teza de doctor în științe farmaceutice de către doctoranda Cristina Ciobanu cu tema: „Specia *Cynara scolymus L* – sursă de noi produse farmaceutice” (cond. șt., prof. univ. Eugen Diug, cons. șt., dr. hab. șt. biol. Tatiana Calalb) și au fost elaborate și implementate MF „*Frunză de anghinare, 50 g*”, la Î.F. autohtonă, „Medfarma” S.R.L.; MF și RT pentru „*Comprimate de anghinare, 5 mg*” – la Î.F. autohtonă, ÎM „RNP Pharmaceuticals” S.R.L.

Lansarea inițiativei OMS: *Make medicines child size (Faceți medicamente adecvate copiilor)* în decembrie 2007, a sporit gradul de conștientizare și a stimulat acțiunile pentru a îmbunătăți disponibilitatea medicamentelor sigure, eficiente, de calitate, pentru copii. În anul 2007, OMS a publicat și lista medicamentelor esențiale pentru copii. În acest context a fost efectuat un studiu al medicației pentru copii în Republica Moldova. Rezultatele obținute s-au soldat în 2017 cu susținerea tezei de doctor în științe farmaceutice de către doctoranda Rodica Solonari cu tema „Tehnologia, calitatea și standardizarea pulberilor dozate cu spironolactonă, fenobarbital și captopril pentru copii” și au servit la întocmirea MFT: *Spiro-nolactonă pentru copii în capsule, 6 mg (12 mg)*, *Fenobarbital pentru copii în capsule, 5 mg*, *Captopril pentru copii în capsule 1 mg, 2 mg, 3 mg.*, „*Regulament tehnologic de producere a capsulelor pentru copii în serii mici*”, care au fost implementate în Secția forme magistrale a Centrului farmaceutic universitar „Vasile Procopișin” al USMF „Nicolae Testemițanu” și au fost aprobate de Laboratorul pentru Control al Calității Medicamentelor al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova, confirmate prin acte din 09.09.2015. Act de implementare a rezultatelor cercetării științifice în cadrul AMDM al Ministerului Sănătății din Republica Moldova din 11.10.2016.

Un exemplu de colaborare fructuoasă a fost participarea în calitate de director (din partea USMF) în proiectul bilateral internațional (USMF „Nicolae Testemițanu”; UMF „Gr. T. Popa”, Iași, director dr. prof., Lăcrămioara Ochiuz; Universitatea „Alexandru Ioan Cuza”, Iași, România) „*Sisteme nanotransportoare topice pe bază de silice mezoporoasă pentru terapia locală a cancerului cutanat*”, cifrul 16.80013.5107.21/Ro (01.09.2016 – 31.08.2018), direcția strategică 4. *Biotehnologie* (programa 16.05, 5107). Rezultatele cercetărilor au fost prezentate la 3 conferințe internaționale; 2 conferințe naționale; au fost publicate 3 articole în reviste indexate ISI; a fost organizat un Workshop-ul internațional *Current Status and Future*



*Perspectives in the Therapy of Skin Cancer Through Nanotechnological Approaches* (Chișinău, 2017). La manifestare a participat în calitate de *invited speaker*, Prof. Dr. Jose Esteban Peris Ribera de la Facultatea de Farmacie din Valencia, Spania și 12 invitați de la UMF "Gr.T.Popa, Iași, Facultatea de Farmacie și de la Universitatea „Alexandru Ioan Cuza”, Facultatea de Chimie. În calitate de executor am participat și în 7 proiecte de stat, instituționale și de transfer tehnologic.

### Concluzii

1. Făcând un bilanț cuantificat al etapelor de cercetare pe parcursul activității, putem evidenția următoarele: conducător științific la 10 teze de dr. șt. farm., și 1 teză de dr. hab. șt. farm.; referent oficial la 2 teze de dr. hab. șt. farm. și 10 teze de dr. șt. farm.; membru în 6 consilii științifice de susținere a tezelor; coautor la 16 brevete de invenție și 31 certificate de inovator; conducător la 71 teze de licență a rezidenților și a studenților. Au fost publicate 108 articole științifice, 87 teze de referate și comunicări științifice la congrese, simpozioane și conferințe.

2. Activitatea de cercetare este indispensabilă celei didactice. Au fost editate primele manuale în limba română: 1. Diug E., Trigubenco I. *Tehnologia medicamentelor în farmacie*. – Ed. Universitas. Chișinău, 1992. – 322 p.; 2. Barbăroșie I., Diug E., Ciobanu N. *Tehnologia medicamentelor industriale* - Ed. Știința. Chișinău, 1993. – 683 p.. Au fost elaborate 27 de materiale metodice. În calitate de coautor am participat la scrierea unor capitole din tratatul de specialitate editat peste hotare: 1. Eugen Mihai Diug, Octavian Diug. *Forme farmaceutice incapsulate. Capsule*. (Capitolul XXXIII). În: Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. *Tehnologie farmaceutică, tratat*, Editura „Polirom”, Iași, 2009, Vol. 3, p. 181-286; 2. Iuliana Popovici, Eugen Mihai Diug, Octavian Diug,

Gabriel Șaramet. *Forme farmaceutice solide cu particule aglomerate sau agregate și compactate. Comprimate*. (Capitolul XXXV). În: Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. *Tehnologie farmaceutică, tratat*, 2009, Editura „Polirom”, Iași, Vol. 3, p. 385-557.

3. Au fost editate 5 compendii: 1. Eugen Diug, Diana Guranda. *Biofarmacie și farmacocinetică*. Ed. „Universul”, Chișinău, 2009, 143 p. 2. Octavian Diug, Eugen Diug. Specia *Chelidonium majus* L – sursă de noi forme farmaceutice., Chișinău. Ed. „Digital Hardware” S.R.L., 2010, 162 p. 3. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., Solonari R. *Tehnologie farmaceutică extemporală*. Chișinău, Ed.: Universul, 2013, 160 p.; 4. Diug, E., Ciobanu, C., Diug, O. *Tehnologia medicamentelor homeopate*.- Chișinău: Pontos, 2018 (Tipogr. „EuroPres”). – 188 p.5. Diug, E., Guranda, D., Ciobanu, C. *Biofarmacie și farmacocinetică*. IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.

4. Am contribuit și la editarea dicționarilor de specialitate: 1. Diug E., Nistoreanu A., Safta V. *Dicționar rus-român pentru farmaciști*. – Ed. Știința. Chișinău, 1993. – 267 p.; 2. Popovici Iuliana, Lupuleasa Dumitru, Hriscu Anișoara (contribuție Eugen Diug). *Dicționar Farmaceutic*. Ed. Didactică și Pedagogică. București, 1997. – 477 p., ed. II, 1998, 483 p.; 3. Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa, Lăcrămioara Ochiuz (contribuție Eugen Diug). *Dicționar Farmaceutic*. Ed. III-a, Ed. „Polirom”, Iași, 2014, 943 p.

### Bibliografie

USMF „Nicolae Testemițanu”, Profesorul universitar Eugen Diug *„Optimizarea compoziției, elaborarea tehnologiei și studierea biofarmaceutică a unor forme farmaceutice solide și semisolide”* (Alocuțiune aniversară, 70 ani). Chișinău, Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, 2017, p. 49-70.



Felicitări cu ocazia susținerii tezei de doctor habilitat. Președintele Consiliului Științific Specializat, profesorul universitar Vasile Procopișin (1995)



După susținerea tezei de doctor în farmacie a competitorului Institutului Național de Farmacie Silvia Cibotari: Academician Pavel Vlad, m.c. A.Ș., profesor Vasile Procopișin, Silvia Cibotari, profesor Iuliana Popovici (Iași), profesor Eugen Diug (2001)



Întrunire la Facultatea de Farmacie cu delegațiile de peste hotare, participante la Conferința internațională științifico-practică „Medicamentul și viața” (septembrie 2007): *delegația României*: Prof Dr. Rodica Cuciureanu (Iași), Prof. Dr. Sorin E. Leucuța, asistent A. Vlase (Cluj Napoca), *delegația Poloniei*: Prof. dr. hab. pharm., Michal Henryk Umbreit (Poznan), *delegația Ucrainei*: Prof. Dr. hab. farm. Alexandr Tihonov, conf. Oleg Șpiceak (Harkov).

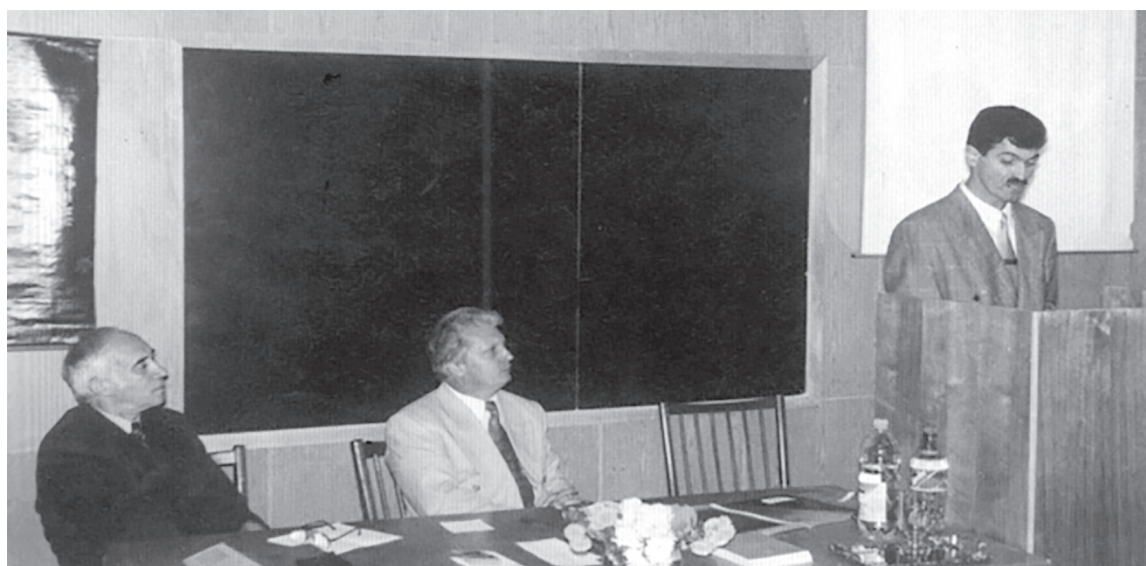


În discuție cu doctorandul din Siria, Adib Shanani (1997)





Pregătirea aparatului DT-6 pentru cercetare în cadrul elaborării tezei de licență cu rezidentul Luxmi Kant Goyal din India (2007)



Conferința consacrată jubileului de 35 de ani de la fondarea Facultății de Farmacie (1999), Secția tehnologie farmaceutică, rezultatele cercetărilor comunicate de dr. conf.univ. Nicolae Ciobanu. Moderatori: prof. univ. Sorin E. Leucuța (UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, România); prof. univ. Eugen Diug (USMF).



Delegația Republicii Moldova la Congresul Național de Farmacie, București (2002)





Primul Congres de Farmacie, Biofarmacie și Tehnologie farmaceutică din Budapesta (Ungaria, 1995). Împreună cu colegii din Iași: Conf. Dr., Gabriel Dimitriu; Prof. Dr., Rodica Cuciureanu; Prof. Dr., Iuliana Popovici.



Cu fiul Octavian la Expoziția internațională „Moldmedizin&Molddent” (2003). Prezentarea produsului farmaceutic brevetat „Iodasept” (Brevet de invenție nr. 2069 din 2003, producător „NeoGalenaFarm” S.R.L.)



Participanții la Conferința Internațională științifico-practică „Medicamentul și viața”, Chișinău, 11 septembrie 2007 : conferențiar Nicolae Ciobanu (Chișinău), profesorul Sorin Leucuța (Cluj Napoca), profesorul Eugen Diug (Chișinău), profesorul Alexandr Tihonov (Harkov), profesorul Vladimir Valica (Chișinău), conferențiar Oleg Șpiceak (Harkov)



Prima vizită a delegației Facultății de Farmacie din Chișinău la colegii noștri de la UMF „Gr. T. Popa”, Iași (1990)



Vizită la București, Facultatea de Farmacie, UMF „Carol Davila”: profesorul Victor Stănescu, profesorul Dumitru Lupuleasa, profesorul Iuliana Popovici și profesorul Eugen Diug (2003) – lectori la disciplina tehnologie farmaceutică





Întâlnire la Iași cu ocazia a 125 ani de învățământ medical superior ieșean, noiembrie 2004:  
Profesor Dr., decanul Facultății de Farmacie, Rodica Cuciureanu, profesor Dr., Eugen Diug,  
profesor Dr., Iuliana Popovici, profesor Dr., Mariana Voitcu



Conferința de presă a Î.C.S. „Eurofarmaco” S.A. în legătură cu lansarea produsului farmaceutic „Gripecalm-E” (2006)



## MACROMICROSCOPIA – DIRECȚIE ȘTIINȚIFICĂ PRIORITARĂ PE PARCURSUL DECENIILOR LA CATEDRA DE ANATOMIE A OMULUI

**Ilia CATERENIUC** – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
**Teodor LUPAȘCU** - dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de anatomie a omului  
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel. +37369404386, [ilia.catereniuc@usmf.md](mailto:ilia.catereniuc@usmf.md)

### Rezumat

Metoda originală de scopie intermediară prin colorare selectivă a pieselor anatomice totale cu reactivul Schiff (acid fuxinsulfuros), s-a dovedit a fi destul de eficientă în studiul macromicroscopic al elementelor neurovasculare din structurile conjunctive. Ea oferă posibilitatea de a pătrunde în zona de frontieră, situată la limita dintre structurile macroscopice și cele microscopice, de a studia obiectul în aspect spațial, de a obține informații, care corespund cerințelor microchirurgiei reconstructive și transplantologiei contemporane.

Prin tehnica mezoscopică de disecție anatomică fină a vaselor (sângvine și limfatice) și nervilor pe parcursul anilor au fost obținute rezultate remarcabile de către cadrele didactice ale Catedrei de anatomie a omului a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Cuvinte-cheie:** macromicroscopia, reactivul Schiff, disecție anatomică fină

### Summary. Macromicroscopy - priority scientific direction over the decades at the Department of human anatomy

The original method of intermediate scoping by selective staining of integral anatomical parts with Schiff's reagent (fuxinsulfuric acid), has proven to be quite effective in the macromicroscopic study of the neurovascular structures of connective elements. It offers the possibility to enter the border area, located at the border between macroscopic and microscopic structures, to study the object in spatial aspect, to obtain information that corresponds to the requirements of reconstructive microsurgery and contemporary transplantology.

Through the mesoscopic technique of fine anatomical dissection of blood and lymph vessels, as well as of nerves over the years, remarkable results have been obtained by the academic staff of the Department of Human Anatomy of *Nicolae Testemițanu* SUMPh.

**Key-words:** macromicroscopy, Schiff's reagent, fine anatomical dissection.

### Резюме. Макромикроскопия - приоритетное научное направление на протяжении десятилетий на Кафедре анатомии человека

Оригинальный метод мезоскопического исследования путем селективного окрашивания тотальных анатомических препаратов реактивом Шиффа (фуксинсернистой кислотой) оказался весьма эффективным при макромикроскопическом исследовании сосудисто-нервных элементов в соединительнотканых структурах. Он дает возможность проникнуть в пограничную зону, расположенную на границе между макроскопическим и микроскопическим уровнями, изучить объект в пространственном аспекте, получить информацию, соответствующую требованиям реконструктивной микрохирургии и современной трансплантологии.

Используя мезоскопическую технику тонкой анатомической препаровки сосудов (кровеносных и лимфатических) и нервов на протяжении десятилетий, преподаватели кафедры анатомии человека USMF «Николае Тестемицану» получили значительные результаты.

**Ключевые слова:** макромикроскопия, реактив Шиффа, тонкая анатомическая препаровка.

Macromicroscopia (mezoscopia), parte integrantă a morfologiei, ilustrează și în prezent un component indispensabil al cercetărilor realizate la Catedra de anatomie a omului pe parcursul a mai multor decenii.

Elaborată inițial de B. П. Воробьев (1934) cunoscută ca „regiune de frontieră optică” sau câmp vizual macromicroscopic („пограничная область видения”) se plasează între anatomie și histologie, la hotarul de viziune a ochiului liber.

Cu certitudine că această metodă stereoscopică are importanță în aspect aplicativ și subliniem faptul

că anume în acest câmp optic se realizează intervențiile microchirurgicale.

Metoda originală de scopie intermediară prin colorare selectivă, inițial cu albastru de metilen, apoi cu reactivul Schiff, s-a dovedit a fi destul de eficientă în studiul macromicroscopic al elementelor neurovasculare din structurile conjunctive.

Prin această tehnică de investigație pe parcursul anilor au fost obținute rezultate remarcabile de către cadrele didactice ale Catedrei de anatomie a omului a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Metoda de disecție fină prin colorarea selectivă a vaselor și nervilor cu acid fuxinsulfuros (după M. G. Шубич și A. Б. Ходос) a fost implementată inițial de Н. М. Фрунташ (1964) [47], apoi de către Б. З. Перлин (1955, 1967) [42], în evaluarea aparatului nervos intramural al capsulei și ligamentelor articulației genunchiului și pahimeningelui cranial la om și preluate cu succes de А. Н. Настас (1969) [40], И. А. Гуриценку (1975), Д. Г. Батыр (1979) [25] – în studierea elementelor neuro-vasculare ale aponeurozelor și fasciilor, capsulelor și ligamentelor articulațiilor – В. Н. Андриеш (1970) [19], М. А. Киореску (1970) [33], Ф. И. Лупашку (1972) [39], Г. Ю. Николау (1973) [41], I. Catereniuc (1998) [10], periostului – В. Т. Жица (1957) [30], А. В. Попа (1957) [46], Л. А. Лунева (1960) [38], М. И. Штефанец (1972) [48], Д. М. Дидилика (1971), Е. С. Бешлиу-Lopotencu (1988) [26], E. Roburnaia (1993) [14], T. Nacina (2004) [15], venelor hepatice și cave superioară și inferioară – В. И. Коваль (1971) [34], Н. В. Кердиваренко (1961, 1977) [31, 32], G. Certan, (2003) [13], vaselor sangvine ale encefalului, ale bronhiilor și circulației pulmonare și aortei toracice – В. Т. Жица (1971) [29], В. Н. Андриеш (1989) [20], T. Nacina (2015, 2017) [16, 17], ligamentelor uterului, complexului spleno-ligamentar și a celui hepato-ligamentar – O. Belic (2005, 2017) [6, 9], I. Catereniuc (2007) [11], complexul funiculotesticular – M. Ștefanec (1998) [18].

În dependență de substratul studiat, pe parcursul anilor au fost propuse modificări ale tehnicii de colorare selectivă (M. И. Штефанец, 1991, M. Ștefanec, 1998, I. Catereniuc 2000, 2004, I. Catereniuc, M. Ștefanec, 2003), precum și adaptarea unor procedee noi (după Gomori).

Structura macromicroscopică, reprezintă o direcție a morfologiei, care să contribuie nemijlocit la lichidarea „rupturii” dintre macroscopic și microscopic, existente și în prezent. Această zonă intermediară, care include formațiuni prea mici pentru a fi studiate prin disecție și prea mari pentru a fi cercetate la microscop, par a fi „inexistente”, reprezintă nivelul de evidențiere clară a diversității corelațiilor nervoase și vasculare, precum și a raportului lor cu elementele substratului, prin care se asigură integritatea formațiilor extra- și intraorganice.

Macromicrodisecția, în mod treptat, permite identificarea sigură a elementelor neurovasculare în condițiile unui câmp vizual relativ vast.

Experiența acumulată pe parcursul deceniilor de utilizare a tehnicii macromicroscopice a permis punerea în evidență a particularităților morfologice și raporturilor structurilor neurovasculare cu elementele

substratului tisular, oferind posibilitatea de a pătrunde în zona de frontieră, de tranziție, situată la limita dintre structurile macroscopice și cele microscopice și de a studia obiectul în aspect spațial, de a obține informații, care corespund, în cel mai înalt grad, cerințelor microchirurgiei reconstructive și transplantologiei contemporane.

Prin macromicrodisecție au fost obținute date reale despre particularitățile cantitative și calitative ale elementelor sistemului nervos periferic și ale vaselor sangvine și limfatice, inclusiv despre variabilitatea anatomică individuală în aspect macromicroscopic.

Un astfel de procedeu pune în evidență nu numai particularitățile de structură ale aparatului neurovascular, ci și zonele intra- și intersistemice de interferență a nervilor și a vaselor, zonele de inervație dublă sau triplă, sursele de inervație încrucișată (pentru structurile pare) și cele de inervație contr- și ipsilaterale (pentru organele impare).

Utilizarea metodelor macro- și macromicroscopice de disecție anatomică fină a permis obținerea unor date originale privind atât nervii extraorganici, cât și cei intraorganici, iar aplicarea lor îmbinată oferă posibilitatea de a concretiza și lărgi datele bibliografice despre structura aparatului neurovascular al formațiilor de țesut conjunctiv și al vaselor sangvine.

Rezultatele cercetărilor realizate au fost expuse într-o serie de monografii și teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 21, 22, 23, 24, 36, 37, 43, 44, 45].

## Bibliografie

1. *Andrieș V., Craciun G. P., Iastrebova T. A., Perlin B. Z.* Vascularizația și inervația organelor interne. Tiraspol, Ed: MAKO, 1998, -235 p.
2. *Andrieș V., Iastrebova T., Lupașcu T.* Vascularizația și inervația scheletului omului. Chișinău: Știința, 1996, -159 p.
3. *Andrieș V., Iastrebova T., Lupașcu T.* Vascularizația și inervația articulațiilor omului. Târgu-Jiu, Ed: Diafora, 1998, -197 p.
4. *Andrieș V., Iastrebova T., Neghină S., Batîr D.* Vascularizația și inervația mușchilor scheletici ai corpului uman. Chișinău: CE-P Medicina, 2008, -483 p.
5. *Andrieș V., Neghina S., Iastrebova T., Lupașcu T.* Vascularizația și inervația articulațiilor omului. Chișinău: FE-P Tipografia Centrală, 2000, -288 p.
6. *Belic O.* Morfologia complexului spleno-ligamentar în unele perioade ale ontogenezei postnatale. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 2017.
7. *Belic O.* Morfologia sistemului ligamentar al uterului. Teza dr. șt. med. Chișinău, 2005.
8. *Belic O., Ștefanec M., Catereniuc I. et al.* Aparatul ligamentar al uterului. Chișinău: CE-P Medicina, 2009, -123 p.

9. *Belic O.* Variabilitatea elementelor neurovasculare ale complexului splenoligamentar. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 2015, -202 p.
10. *Catereniuc I.* Inervația formațiunilor capsuloligamentare ale pelvisului uman în stare de normă și în patologie. Teza dr. șt. med. Chișinău, 1998.
11. *Catereniuc I.* Morfologia aparatului neurovascular extra- și intraorganic al complexului hepatoligamentar. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 2007.
12. *Catereniuc I.* Morfologia aparatului neurovascular al complexului hepatoligamentar. Chișinău: IS FE-P Tipografia Centrală, 2010, -332 p.
13. *Certan G.* Aparatul nervos al venei cave superioare în normă și patologie. Teza dr. șt. med. Chișinău, 2003.
14. *Gherghelegiu-Poburnaia E. V.* Inervația periostului oaselor antebrățului omului. Teza dr. șt. med. Chișinău, 1993.
15. *Hacina T.* Inervația și vascularizația periostului femurului în condiții normale și în endarterită obliterantă. Teza dr. șt. med. București, 2004.
16. *Hacina T.* Morfologia clinică a aparatului vasculonervos al aortei toracice. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 2017.
17. *Hacina T.* Morfologia aplicată a aparatului vasculonervos al aortei toracice. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 2015, -236 p.
18. *Ștefanec M.* Morfologia complexului funiculotesticular la om. Teza dr. hab. șt. med. Chișinău, 1998.
19. *Андриеш В. Н.* Иннервация сумочно-связочного аппарата тазобедренного сустава. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1970.
20. *Андриеш В. Н.* Нервный аппарат бронхов и сосудов малого круга кровообращения (экспериментально-морфологическое исследование). Дисс. д.м.н Киев, 1989.
21. *Андриеш В., Крачун Г.П., Ястребова Т., Карп И.Ф., Негина С., Штефанец М.И., Бешлиу Е.С. и др.* Кровоснабжение и иннервация скелета человека. Тирасполь: ДП Компания Каравелла, 2001, -270 с.
22. *Андриеш В., Ястребова Т., Крачун Г., Батыр Д.* Кровоснабжение и иннервация мышц человека. Кишинёв: ИПФ Центральная Типография, 2002, -496 с.
23. *Андриеш В.Н., Негина С.Г., Ястребова Т.А., Лупашку Ф.И.* Кровоснабжение и иннервация суставов человека. Кишинёв: ИПФ Центральная Типография, 2001, -343 стр.
24. *Андриеш В.Н., Фрунташ Н.М., Винченко Г.В., Крачун Г.П.* Иннервация суставов нижней конечности. Тирасполь, Изд.: МАКО, 1996, -140 с.
25. *Батыр Д. Г.* Иннервация фасций груди. Дисс. к.м.н. Киев, 1979.
26. *Бешлиу Е. С.* Иннервация надкостницы костей кисти. Дисс. к.м.н. Киев, 1988.
27. *Винченко Г. В.* Иннервация сумочно-связочного аппарата голеностопного сустава. Дисс. к.м.н. Черновцы, 1961.
28. *Гроза Б. А.* Нервный аппарат влагалища прямой мышцы живота. Дисс. к.м.н. Ивано-Франковск, 1965.
29. *Жица В. Т.* Иннервационная система сосудов мозгового круга кровообращения. Дисс. д.м.н. Кишинёв, 1971.
30. *Жица В. Т.* Нервный аппарат надкостницы плечевой кости. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1957.
31. *Кердиваренко Н. В.* Иннервация соединительнотканых оболочек некоторых внутренних органов. Дисс. к.м.н. Симферополь, 1961.
32. *Кердиваренко Н. В.* Нервный аппарат нижней полой вены как инструмент региональной интеграции. Дисс. д.м.н Москва, 1977.
33. *Киореску М. А.* Иннервация плечевого сустава. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1970.
34. *Коваль В. И.* Иннервация печеночных вен человека (макромикроскопическое и микроскопическое исследование). Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1971.
35. *Кузнецова И. В.* Иннервация и васкуляризация белочной и серозной оболочек мужской половой железы в норме и при некоторых патологических состояниях. Дисс. к.м.н., Москва, 1965.
36. *Куприянов В. В., Жица В. Т.* Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга. Кишинёв: Штиинца, 1975.
37. *Куприянов В. В., Кердиваренко Н. В.* Иннервация нижней полой вены. Кишинёв: Штиинца, 1979.
38. *Лунёва Л. А.* Нервы рёбер и грудины. Дисс. к.м.н. Курск, 1960.
39. *Лупашку Ф. И.* Иннервация сумочно-связочных образований локтевого сустава человека. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1972.
40. *Настас А. Н.* Нервный аппарат стенок пахового канала человека. Дисс. к.м.н. Курск, 1969.
41. *Николау Г. Ю.* Иннервация черепно-позвоночных соединений человека (макро-микроскопическое и микроскопическое исследование). Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1973.
42. *Перлин Б. З.* Нервный аппарат твердой оболочки головного мозга человека. Дисс. д.м.н. Симферополь, 1967.
43. *Перлин Б. З.* Участие блуждающего нерва в иннервации илеоцекального отдела кишечника (экспериментально-морфологическое исследование). Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1955.
44. *Перлин Б.З.* Иннервация твёрдой оболочки головного мозга. Кишинёв: Штиинца, 1983, 355 с.
45. *Перлин Б.З., Андриеш В.Н., Бибилова Л.А.* Иннервация тазобедренного сустава в норме и при туберкулезном коксите. Кишинёв: Штиинца, 1977, 164 с.
46. *Попа А. В.* Иннервация надкостницы нижней челюсти человека. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1957.
47. *Фрунташ Н. М.* Иннервация коленного сустава человека. Дисс. к.м.н. Кишинёв, 1964.
48. *Штефанец М. И.* Иннервация надкостницы костей плечевого пояса человека. Кишинёв, 1972.



## ARTICOLE DE SINTEZĂ

## PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECȚIEI CU COVID-19: NEGATIV DAR POZITIV

Alina TOMA – asist. univ.,  
Anatolie VIȘNEVSCHI – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de medicină de laborator  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 686 64 500; e-mail: [alina.toma@usmf.md](mailto:alina.toma@usmf.md)

**Rezumat**

Începând cu decembrie 2019, în doar 5 luni, pandemia bolii coronavirusului de tip nou (COVID-19) s-a extins în 216 țări și a afectat peste patru milioane de persoane. Astfel, au apărut noi provocări în diagnosticul de laborator al infecției cu COVID-19, una dintre ele fiind cazurile fals negative. **Scopul lucrării este** analizarea cauzelor posibile ale apariției rezultatelor fals negative în procesul de diagnosticare a pacienților cu COVID-19 și managementul situațiilor respective. A fost efectuată o revizuire sistematică a literaturii utilizând bazele de date Medline, Pub Med, pentru identificarea articolelor relevante, cu referire la „COVID-19”, „diagnostic de laborator”, „fals negativ”. Testele prin reacția de polimerizare în lanț cu detecție în timp real (RT-PCR) sunt standardul diagnosticului etiologic al infecției cu COVID-19. Faptul că acestea pot fi inițial negative, nu este cu adevărat surprinzător, având în vedere cinetica infecției SARS-CoV-2. Testele efectuate în exteriorul ferestrei de diagnosticare, ARN viral insuficient, sensibilitatea kitului RT-PCR, inactivarea termică, sunt situații care pot duce la apariția rezultatelor fals negative. Pentru managementul acestor posibile erori este important să se utilizeze și alte metode ca testele bazate pe detectarea anticorpilor IgM/IgG, sau un rol relevant îi aparține tomografiei computerizate pulmonare. Un rezultat pozitiv confirmă detectarea virusului, dar un rezultat negativ nu întotdeauna semnifică absența infecției, de aceea o singură metodă nu este suficientă pentru diagnosticul final al pacientului, dar trebuie luate în considerare și caracteristicile epidemiologice, clinice, paraclinice.

**Cuvinte-cheie:** „COVID-19”, „diagnostic de laborator”, „fals negativ”.

**Summary. Challenges in laboratory diagnosis of infection with COVID-19: negative but positive**

As of December 2019, in just 5 months, the new disease (COVID-19) pandemic has expanded to 216 countries and affected more than four million people. This has led to numerous challenges in the laboratory diagnosis of infection COVID-19, one of which is the occurrence of false negative cases. **Objective of the study is** analysis of the possible causes of false negative results in the diagnosis of patients with COVID-19 and how such situations should be corrected. A systematic review of literature has been carried out using Medline databases, Pub Med, to identify the relevant items, referring to ‘COVID-19’, ‘Laboratory diagnosis’, ‘false negative’. The current gold standard for the etiological diagnosis of SARS-CoV-2 infection is (real-time) reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The fact that RT-PCR testing may be initially negative is not surprising considering the probable kinetics of SARS-CoV-2 infection. Tests performed outside the diagnostic window, insufficient viral RNA, the sensitivity of the kit-PCR, thermal inactivation, are situations which may lead to false negative results. To control these possible errors it is important to use other methods that tests based on IgM/IgG antibodies, or a relevant role, pertain to pulmonary computed tomography. A positive result confirms virus detection, but a negative result does not always mean the absence of infection, so a single method is not sufficient for final diagnosis, but should be used taking into account epidemiological, clinical, paraclinical characteristics.

**Key-words:** ‘COVID-19’, ‘laboratory diagnosis’, ‘false negative’.

**Резюме. Провокации в лабораторной диагностике инфекции COVID-19: отрицательный, но положительный**

Начиная с декабря 2019 года, всего за 5 месяцев, пандемия коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) распространилась на 216 стран и поразила более четырёх миллионов человек. Таким образом, возникли новые проблемы в лабораторной диагностике инфекции COVID-19, одной из которых является ложноотрицательный результат. Цель работы: проанализировать возможные причины появления ложноотрицательных результатов в процессе диагностики пациентов с COVID-19 и менеджмент этих ситуаций. Был проведен систематический обзор литературы с использованием баз данных Medline, Pub Med по теме «COVID-19», «лабораторная диагностика», «ложноотрицательный». Тесты с полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ПЦР) являются стандартом для этиологической диагностики инфекции COVID-19. Тот факт, что они могут быть изначально отрицательными, на самом деле, неудивителен, учитывая кинетику инфекции SARS-CoV-2. Тесты, проведенные за пределами диагностического окна, недостаточная вирусная РНК, чувствительность набора для ПЦР, термическая

инактивация - это те ситуации, которые могут привести к ложноотрицательным результатам. Для менеджмента возможных ошибок необходимо использовать и другие методы, например, тесты основанные на определении антител Ig M/Ig G или особая роль принадлежит компьютерной томографии легких. Выводы: положительный результат подтверждает наличие вируса, но отрицательный результат не всегда означает отсутствие инфекции, поэтому одного метода недостаточно для окончательного диагноза пациента, и следует принимать во внимание эпидемиологические, клинические, параклинические характеристики.

**Ключевые слова:** «COVID-19», «лабораторная диагностика», «ложноотрицательный».

## Introducere

Focarul prezent al unei boli respiratorii acute asociate coronavirusului numită boala coronavirusului de tip nou 19 (COVID-19) este a treia răspândire documentată în numai două decenii a unui coronavirus animal la oameni, care a dus la o epidemie majoră. Acest nou focar, definit de către Comitetul internațional pentru taxonomia virușilor drept boala coronavirusului nou 2019 (COVID-19), este determinat de coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2) [1]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) începând cu decembrie 2019, în doar 5 luni, pandemia COVID-19 s-a extins în 216 țări și a afectat peste patru milioane de persoane [2].

Deși erorile de diagnostic pot apărea aproape întotdeauna și peste tot în asistența medicală, datorită creșterii exponențiale a cazurilor pozitive SARS-CoV-2 se evidențiază vulnerabilitatea serviciilor de medicină de laborator [14] care este accentuată din cauzele forțării personalului să se confrunte cu sarcini mari de muncă și sub presiune severă [3]. Astfel, odată cu dezvoltarea pandemiei au apărut noi provocări în diagnosticul de laborator al infecției cu COVID-19, una dintre ele fiind cazurile fals negative. Luând în considerare consecințele clinice și economice ale acestor erori de diagnostic care sunt întotdeauna semnificative mai ales atunci când acestea presupun relevanța bolii pandemice, cum ar fi COVID-19, repercusiunile sunt ample fără îndoială. Așadar, cunoașterea metodelor de laborator foarte sensibile și specifice sunt importante pentru controlul evoluției rapide a bolii coronavirusului asociat cu SARS-CoV-2.

**Scopul** acestui articol este analizarea posibilelor cauze ale apariției rezultatelor fals negative în procesul de diagnosticare a pacienților cu COVID-19 și managementul situațiilor respective

**Materiale și metode.** A fost efectuată o revizuire sistematică a literaturii utilizând bazele de date Medline, Pub Med, pentru identificarea articolelor relevante, cu referire la „COVID-19”, „diagnostic de laborator”, „fals negativ”.

**Rezultate.** Medicina de laborator joacă un rol esențial pentru diagnosticarea și managementul multor patologii umane, inclusiv bolile infecțioase și CO-

VID-19 [15], detectarea falsă de laborator ar putea duce la un diagnostic eronat al pacienților infecțioși, a pacienților externati chiar și apariția unor potențiale probleme de siguranță în transfuzia de sânge [4].

Până în prezent, au fost dezvoltate mai multe teste pentru diagnosticarea infecției cu SARS-CoV-2. Este necesar de a cunoaște o imagine de ansamblu asupra potențialelor vulnerabilități preanalitice și analitice ale testării RT-PCR pentru diagnosticarea infecției SARS-CoV-2 [18]. În stadiul preanalitic, colectarea adecvată a probelor din tractul respirator, la momentul potrivit, din locul anatomic corect este esențială pentru un diagnostic molecular prompt și precis al COVID-19 [5]. Prezența virusului a fost detectată în căile respiratorii superioare și inferioare, incluzând gâtul, nazofaringele sputa și lichidul bronho-alveolar [6]. SARS-CoV este de asemenea detectat în probe de scaun, urină și sânge, deși rezultatul este mai puțin fiabil decât din probele respiratorii [7]. Calitate slabă a probei, manipularea, transportul și/sau depozitarea incorectă precum și extracția eșantionului slab sau prezența inhibitorilor PCR în ARN-ul extras ar putea explica un rezultat negativ la o persoană infectată cu virus COVID-19, (pentru a controla acest lucru, calitativ poate fi efectuată detectarea unei gene umane housekeeping) [16]. Sunt necesare măsuri adecvate pentru a menține în siguranță personalul laboratorului, producând în același timp rezultate de testare fiabile. În stadiul analitic, testele RT-PCR în timp real rămân testul molecular ales pentru diagnosticul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2, în timp ce tehnicile bazate pe anticorpi sunt introduse ca instrumente suplimentare [3]. Disponibilitatea unor rezultate corecte poate fi amenințată atunci când testarea este depășită, cum ar fi momentul în care cererea de reactivi de laborator depășește capacitate de aprovizionare, personalul laboratorului este epuizat și programul de lucru este prelungit, numărul de eșantioane primite depășește capacitatea de depozitare sigură, personalul se infectează sau este altfel incapabil să își îndeplinească obligațiunile (de ex. în carantină) sau utilajul de laborator nu mai pot fi deservit sau întreținut corespunzător [8].

Standardul de aur actual pentru diagnosticul etiologic al infecției cu SARS-CoV-2 este reacția de po-

limerizare în lanț cu detecție în timp real (RT-PCR) cu probe din tractul respirator [4]. În studiile clinice supuse procedurii de aprobare de către Administrația Națională a Produselor Medicale, toate trusele au prezentat o sensibilitate ridicată de peste 90% din cazurile confirmate. Cu toate acestea, în medii clinice reale, ratele de diagnostic pozitive ale pacienților suspecți nu au fost la fel de mari decât au fost evaluate anterior. Mulți pacienți suspecți au prezentat simptome clinice tipice sau semne imagistice în concordanță cu pneumonia, dar nu s-au găsit pozitivi în testarea RT-PCR [9].

Faptul că testele pot fi inițial negative, nu este cu adevărat surprinzător, având în vedere cinetica infecției SARS-CoV-2. În cazul în care proba a fost colectată într-un moment în care pacientul nu a prezentat cantități suficiente de virus, de exemplu foarte devreme sau foarte târziu în timpul infecției s-ar putea explica un rezultat negativ la o persoană infectată cu virus COVID-19. Luând în considerare că SARS-CoV-2 este un virus ARN monocatenar, izolarea genomului său necesită o manipulare prudentă a probelor în concordanță cu bunele practici de laborator. Din cauza contagiozității SARS-CoV-2, multe laboratoare chineze au inactivat virusul la 56-60°C timp de 30-60 min înainte de extragerea ARN-ului [10]. De asemenea, a fost recomandată inactivarea termică la 56°C pentru a asigura securitatea personalului medical. Astfel un studiu pe douăzeci și trei de pacienți confirmați cu infecție cu SARS-CoV-2 s-a efectuat la Beijing, s-au investigat efectele inactivării termice asupra rezultatelor cantitative ale RT-PCR ale SARS-CoV-2 și s-au evaluat rezultatele fals negative datorate inactivării termice [9]. S-a constatat că inactivarea termică ar putea contribui la o scădere a cantității detectabile de acid nucleic viral și a creșterii valorilor Ct (numărul ciclului la care fluorescența generată în cadrul unei reacții depășește pragul de fluorescență) în detectarea RT-PCR, însă inactivarea termică nu a demonstrat nicio influență semnificativă asupra rezultatelor calitative pentru probele cu sarcini virale mari [5]. Cu toate acestea, pentru eșantioanele slab pozitive (valoarea Ct variază între 33,37 și 36,89), inactivarea termică ar putea fi una dintre cauzele posibile ale rezultatelor fals-negative în detectarea de laborator a SARS-CoV-2. Din studiul respectiv s-a constatat că aproape jumătate din probele slab pozitive (7 din 15 probe, 46,7%) au prezentat rezultate calitative fals-negative după inactivarea termică

Conform dovezilor recente, acuratețea diagnostică a multor teste RT-PCR disponibile în prezent pentru detectarea SARS-CoV-2 poate fi mai mică decât cea optimă (adică 100%). Xie și colaboratorii săi pentru prima dată a descris cazul a cinci din 167 de

pacienți (3,0%) cu semen de COVID-19 la tomografia computerizată, care inițial au fost testați negativi pentru SARS-CoV-2 la RT-PCR [4].

Un alt studiu a fost efectuat pe un lot de 36 de pacienți diagnosticați cu pneumonie COVID-19. Treizeci și cinci de pacienți au prezentat constatări anormale a CT, în timp ce un pacient a avut un CT normal. Utilizând RT-PCR, 30 de pacienți au fost testați pozitiv, cu 6 cazuri ratate inițial. Printre acești 6 pacienți, 3 au devenit pozitivi la cea de-a doua analiză RT-PCR (după 2 zile, și respectiv 3 zile), iar ceilalți 3 au devenit pozitivi doar în a treia rundă de teste RT-PCR (după 5, 6 și respectiv 8 zile). La prezentare, sensibilitatea CT a fost, prin urmare, de 97,2%, în timp ce sensibilitatea RT-PCR inițială a fost de doar 83,3%. Acest studiu însă a avut unele limitări. În primul rând, din cauza focarului de pneumonie COVID-19 în această zonă, furnizarea de kituri de detectare a acidului nucleic a fost limitată, iar examenele RT-PCR au fost efectuate numai la pacienții cu febră și teste CT pozitive. În plus, dimensiunea eșantionului acestui studiu a fost mică, iar cazurile nu au fost monitorizate din cauza constrângerilor de timp. Prin urmare, sunt necesare dimensiuni mai mari de eșantion pentru verificări suplimentare. Se recomandă ca pacienții cu rezultate pozitive de imagistică, dar rezultatele negative ale RT-PCR să fie izolați iar RT-PCR să fie repetată pentru a evita diagnosticarea greșită [11].

Dintr-o perspectivă clinică, caracteristicile CT ar putea fi utilizate ca prima și imediată referință pentru medici pentru a analiza cazurile foarte suspecte și pentru a lua măsuri necesare, în timp ce rRT-PCR servește ca instrument de confirmare ale cărui rezultate ar putea fi utilizate ulterior pentru a decide acțiunea ulterioară a continuării tratamentului izolat sau externării [12].

ARN viral insuficient la punctul de detectare poate duce la rezultate negative. Din această cauză, este important să se utilizeze și analize bazate pe teste imunologice pentru a determina expunerea la SARS-CoV-2, precum și pentru a contribui la supravegherea persoanelor cu expunere anterioară la SARS-CoV-2. Testele bazate pe detectarea anticorpilor IgM/IgG pot fi limitate datorită reactivității încrucișate cu alți coronavirusi care sunt prezenți în mod normal în comunitate și care îngreunează interpretarea rezultatelor. Mai mult, dinamica anticorpilor, răspunsul și producția în diferitele etape ale infecției nu sunt încă stabilite în prezent, ceea ce limitează în continuare utilizarea acestor teste. Unele studii au arătat că în primele 6-7 zile de la debutul simptomelor, mai puțin de 40% dintre pacienți au anticorpi detectabili. Astfel, testele serologice ar trebui să nu fie folosite pentru a exclude un caz în primele zile de boală. De asemenea, detecta-



rea anticorpilor după ziua a 7-a indică contactul anterior cu virusul, dar nu confirmă prezența și extinderea virusului.

În decurs de 4 luni, s-au făcut studii ample pentru a dezvolta sisteme serologice pentru a caracteriza profilurile de anticorpi, precum și pentru a identifica și genera anticorpi potențial de neutralizare în timpul infecției cu SARS-CoV-2. În *figura 1* observăm anticorpii specifici SARS-CoV-2 (în albastru): IgM este detectabil încă de la a 3-a zi de la debutul bolii și vârfurile sunt între 2 și 3 săptămâni. Răspunsul IgM a fost încă detectabil după mai mult de o lună de la debutul bolii. Atât IgA cât și IgG sunt prezente la a 4-a zi de la debutul bolii, iar vârfurile apar după 2 săptămâni de la debutul bolii în probele de ser. În prezent, nu există rapoarte despre prezența acestor anticorpi specifici SARS-CoV-2 în faza ulterioară după debutul bolii, așa cum este indicat de liniile punctate. Aceasta descrie importanța studiilor serologice pentru identificarea indivizilor cu expunere curentă sau anterioară la SARS-CoV-2 care a fost nedetectată, prin testarea anticorpilor IgM, IgG sau IgA împotriva SARS-CoV-2. Ilustrația a fost creată folosind Bio-Rende, (*Fig. 1*) [13].

Însă, ca în cazul oricărei analize de detecție moleculară, mutațiile virusului în regiunile vizate de teste ar putea afecta sensibilitatea detectării. Testele bazate pe detectarea anticorpilor IgM/IgG pot susține investigarea focarului și seroprevalența. Mai multe teste

(atât ELISA, cât și teste de diagnostic rapid) sunt disponibile pentru detectarea anticorpilor IgM/IgG și sunt comercializate pentru detectarea infecțiilor cu virus COVID-19. Cu toate acestea, până în prezent, aceste teste nu sunt recomandate pentru utilizare [17].

Deoarece testele RT-PCR servesc ca metoda standard de aur pentru a confirma infecția cu SARS-CoV-2, rezultatele fals-negative ar putea împiedica prevenirea și controlul epidemiei, în special că acest test joacă un rol de referință în decizia necesității externării sau continuării a izolării. Starea de evoluție a bolii (momentul și metodele de recoltare a eprubetelor) și coinfectia cu alte virusuri ar putea influența acuratețea testului RT-PCR, care ar trebui studiat în continuare [12]. Detecția precoce a infecției cu SARS-CoV-2 este una dintre intervențiile cruciale pentru controlul transmiterii virusului [13].

**Concluzii.** După cum demonstrează epidemiile anterioare, inclusiv SARS (sindromul respirator acut sever) și MERS (sindromul respirator din Orientul Mijlociu), diagnosticul de laborator extrem de sensibil și specific sunt esențiale pentru identificarea cazurilor, urmărirea contactelor, găsirea surselor și măsurilor de prevenție eficiente și raționale pentru a nu răspîndi infecția. Identificarea precisă a cazurilor este esențială pentru a izola persoanele vulnerabile. Testarea eficientă a persoanelor din contact cu pacienți cu risc ridicat, poate permite protecția subiecților cu multiple comorbidități. Decizia de testare ar trebui

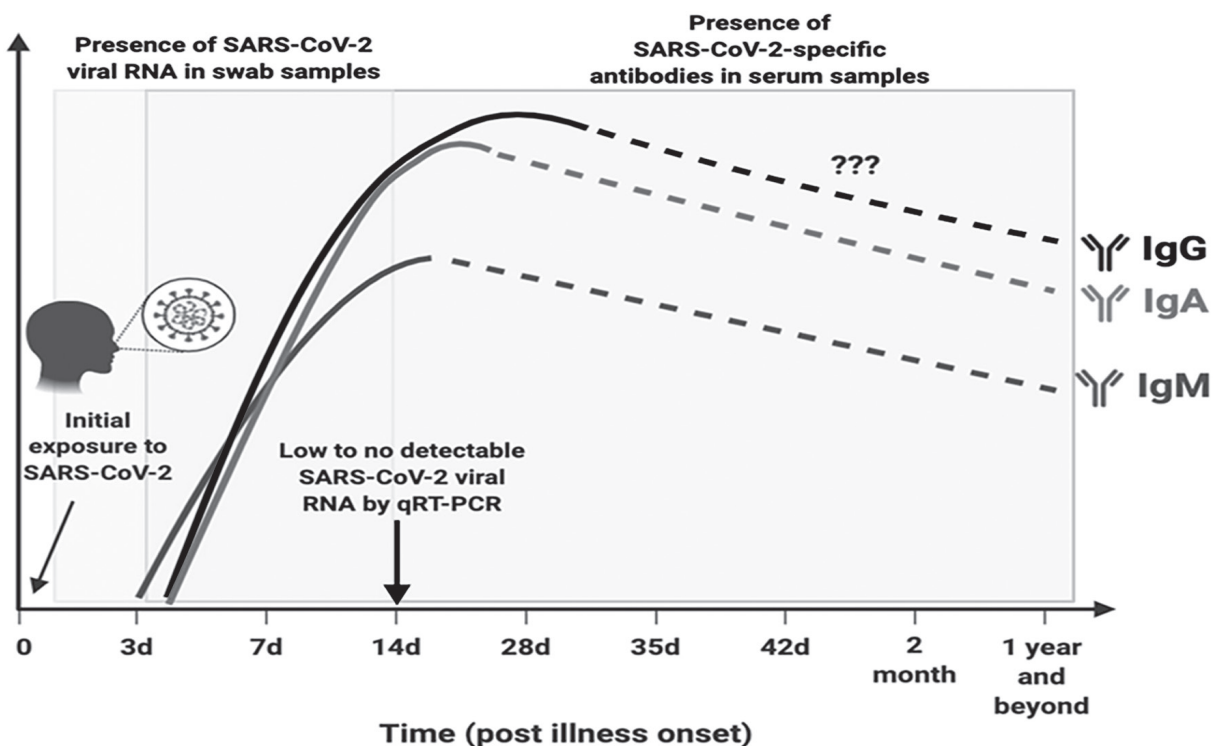


Fig. 1. Ilustrație schematică a perioadei de detectare a ARN-ului viral sau a anticorpilor la persoanele infectate cu SARS-CoV-2

să se bazeze pe factori clinici și epidemiologici și să fie legată de o evaluare a probabilității de infecție, în special atunci când disponibilitatea testelor este limitată. Tomografia computerizată a plămânului poate fi utilizată ca test-cheie de diagnostic în COVID-19. Testele de detecție a anticorpilor și antigenului seric ar fi cele mai ușoare și mai rapide, dar nu au fost încă validate și poate exista reactivitate încrucișată cu alți coronavirusi, în plus anticorpii detectați pot rezulta dintr-o infecție anterioară și nu din infecția acută pentru care diagnosticul este necesar.

Un rezultat pozitiv confirmă detectarea virusului, dar un rezultat negativ nu întotdeauna semnifică absența infecției, de aceea o singură metodă nu este suficientă pentru diagnosticul final al pacientului, dar trebuie luate în considerare și caracteristicile epidemiologice, clinice, paraclinice.

### Bibliografie

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z
2. WHO, COVID19. Available from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges Yi-Wei Tang, Jonathan E. Schmitz, David H. Persing, Charles W. Stratton *Alexander J. McAdam, Editor* DOI: 10.1128/JCM.00512
4. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285> Received March 9, 2020; accepted March 10, 2020
5. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 382:1177–1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
6. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2940–2947. doi:2910.1128/JCM.0063600610.
7. Zhang Q, Zhao Q. Inactivating porcine coronavirus before nuclei acid isolation with the temperature higher than 56C damages its genome integrity seriously. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.958785v1> (2020).
8. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19, Interim guidance 21 March 2020
9. Potential False-Negative Nucleic Acid Testing Results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Thermal Inactivation of Samples with Low Viral Load
10. Zhang Q, Zhao Q. Inactivating porcine coronavirus before nuclei acid isolation with the temperature higher than 56C damages its genome integrity seriously. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.958785v1> (2020).
11. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology* 126 (2020) 108961
12. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Role of Deep-Learning-Based CT Diagnosis and Insights from Two Cases *Korean J Radiol*. 2020 Apr; 21(4): 505–508. Published online 2020 Mar 5. doi: 10.3348/kjr.2020.0146.
13. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control *Front. Immunol.*, 24 April 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00879>
14. Sheridan C. Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics. *Nat Biotechnol* 2020. Doi: 10.1038/d41587-020-00002-2.
15. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print].
16. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7:4.
17. Lippi G, Plebani M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: think the unthinkable and be prepared to face the challenge. *Diagnosis (Berl)* 2020. doi: 10.1515/dx-2020-0015. [Epub ahead of print].
18. Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic AM. PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:518–26.

## SARCINA TUBARĂ DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT

Olga ȘUPARSKAIA – student-doctorand,  
Angela MARIAN-PAVLENCU - dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul Obstetrică și Ginecologie,  
Disciplina de obstetrică, ginecologie și reproducere umană  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 68-570-713, [oleamust@yandex.com](mailto:oleamust@yandex.com)

### Rezumat

**Introducere.** Sarcina ectopica rămâne un capitol de mare importanță în ginecologie, ocupând 20,7 cazuri la 1000 de sarcini, afectând femeile tinere în vârsta reproductivă cuprinsă între 15 și 44 ani, adesea cu instalarea ulterioară a unor tulburări funcționale cornice și complicațiile des întâlnite cauzate de ea asupra procesului de reproducere și a capacității de muncă a femeilor. **Scopul lucrării.** Evaluarea abordărilor noi în privința diagnosticului și managementului la pacientele cu sarcina tubară și compararea cu managementul în Republica Moldova. **Material și metode.** A fost efectuată o sinteză bibliografică a 45 articole în ultimele tendințe în diagnostic și tratament a sarcinii ectopice în bazele de date PubMed, Medscape, Medline, Cochrane și Ghidurile internaționale în ultima revizuire. Datele a fost comparate cu rezultatele obținute în studiu retrospectiv din Republica Moldova. **Rezultate.** Compararea ultimilor Ghiduri din diferite țări inclusiv și Republica Moldova nu a arătat diferența semnificativă în recomandări în tactica de conduită a pacientei cu sarcină ectopică. Dar a fost depistată diferența în rezultatele practice, care a fost obținute din studiu retrospectiv. **Concluzii.** La moment în Republica Moldova predomină tratamentul chirurgical radical standard, neavând în vedere anamneza obstetricală și dorința pacientei cu privire la fertilitate pe viitor.

**Cuvinte-cheie:** sarcina extrauterină, laparoscopie.

### Summary. The diagnosis and treatment of ectopic pregnancy

**Introduction.** Ectopic pregnancy remains a very important chapter in gynecology, occupying 20.7 cases per 1000 pregnancies, affecting young women of reproductive age between 15 and 44 years, often with the subsequent installation of chronic functional disorders and common complications caused by it on the reproductive process and the work capacity of women. **Objective of the study.** Evaluation of new approaches to diagnosis and management in patients with tubal pregnancy and comparison with management in the Republic of Moldova. **Material and methods.** A bibliographic synthesis of 45 articles in the latest trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy was performed in the Pubmed, Medscape, Medline, Cochrane and International Guidelines databases in the last revision. The data were compared with the results obtained in the retrospective study from the Republic of Moldova. **Results.** Comparison of the latest Ghuidlines from different countries, including the Republic of Moldova, did not show a significant difference in recommendations in the behavioral tactics of patients with ectopic pregnancy. But the difference in the practical results was found, which was obtained from the retrospective study. **Conclusions.** At present in the Republic of Moldova the standard radical surgical treatment predominates, not considering the obstetrical anamnesis and the patient's desire for future fertility.

**Key-words:** ectopic pregnancy, laparoscopic treatment.

### Резюме. Внематочная беременность диагностика и лечение

**Введение.** Внематочная беременность остается основной главой в гинекологии, занимая 20,7 случая на 1000 беременностей, затрагивая молодых женщин репродуктивного возраста от 15 до 44 лет, часто с последующим возникновением хронических функциональных нарушений и общих осложнений, вызванных этим, на репродуктивный процесс и трудоспособность женщин. **Цель статьи.** Оценка новых подходов к диагностике и ведению пациентов с трубной беременностью и сравнение с ведением в Республике Молдова. **Материал и методы.** Библиографический синтез 45 статей о последних тенденциях в диагностике и лечении внематочной беременности был выполнен в базах данных Pubmed, Medscape, Medline, Cochrane и International Guidelines в последней редакции. Данные были сопоставлены с результатами, полученными в ретроспективном исследовании в Республике Молдова. **Результаты.** Сравнение последних клинических протоколов из разных стран, включая Республику Молдова, не показало существенной разницы в рекомендациях по тактике ведения пациентов с внематочной беременностью. Но была обнаружена разница в практических результатах, которые были получены из ретроспективного исследования. **Выводы.** В настоящее время в Республике Молдова преобладает стандартное радикальное хирургическое лечение, не учитывая акушерский анамнез и стремление пациента к сохранению будущей фертильности.

**Ключевые слова:** внематочная беременность, лапараскопия.



## Introducere

Motivul pentru care tema sarcinii ectopice este încă relevantă este morbiditatea și mortalitatea ridicată la nivel mondial. În cazurile când SE e asociată cu ruptură a trompei uterine, sunt posibile complicații precum hemoragia masivă, sau chiar și deces matern [3]. Sarcina ectopică în conformitate cu CUI a fost înregistrată ca cauză în mai puțin de 1% din decese în țările în curs de dezvoltare și aproape 5% în țările dezvoltate [4].

În țările dezvoltate numărul deceselor maternale a fost de 2823, cauza a 138 de decese, în jur de (4,9%), a fost SE. Ceea ce este un număr mare în comparație cu alte țări, în Africa au fost raportate 4508 de decese maternale, 22 de pacienți (0,5%) decedați din cauza SE, în America Latină și Caraibe de asemenea (0,5%) 11777 dintre decese maternale a fost din cauza SE în jur de 59 de pacienți [1, 9]. Asia are cel mai mare număr 16089 de decese maternale, în ciuda numărului mare de incidență de SE, rata de mortalitate a fost cel mai scăzut (0,1%) în jur de 16 pacienți. Decesele au fost caracterizate de o întârziere semnificativă, între începutul simptomelor și totodată prezentarea și diagnosticarea pacientelor [6, 7, 8].

Cercetătorii au aflat că 85% din decese legate de SE au fost din cauza hemoragii, cu sarcini abdominale și interstițiale prezentate mai târziu și de aceea, fiind mai probabil să rezulte în decese. Ei au ajuns la concluzia că mai multe diagnostici timpurii și management ar fi putut preveni jumătate din decese legate de SE, și femeia căutând asistență medicală la o etapă timpurie ar fi putut preveni o treime. Sarcina ectopică de asemenea asociată cu apariția complicațiilor pe termen lung: infertilitate și reapariția a SE [9, 10, 13, 14].

## Materiale și metode de cercetare

Lucrarea data a fost efectuată la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițeanu”, Departamentul Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană, Spitalul Clinic Municipal Nr. 1 din Chișinău.

Studiul a fost realizat retrospectiv, observațional, descriptiv. Informația din fișele pacienților au fost păstrate în Microsoft Excel. În total au fost calculate în număr de 226 fișe medicale de SE, din 1 ianuarie 2018 până pe 31 decembrie 2019.

A fost realizat un studiu comparativ ce ne-a permis să analizăm managementul a SE, definit în concordanță cu protocolul ghid a spitalului Nr.1 al Moldovei în comparație cu alte patru protocoale a altor țări care sunt: Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, România și Israel.

## Rezultate și discuție

După studierea și analizarea protocoalelor a managementului sarcinii ectopice în cinci țări (Marea Britanie, SUA, Israel și România) inclusiv protocolul și studiul care l-am analizat în spitalul din Republica Moldova, a fost găsit că sunt multe asemănări și diferențe care există între protocoalele folosite în aceste cinci țări.

În acest studiu au fost analizați 226 de paciente, de diferite vârste, ele au fost internate în spital între anul 2018 și 2019. Diagnostic, managementul și prognosticul au fost diferite. Pacientele au vârsta cuprinsă între 18 și 43 de ani, cu vârsta medie de 31 de ani.

În total au fost internați 89 de pacienți în anul 2018, unde în anul 2019 au fost internați 137 de pacienți cu o creștere de 21,23% a cazurilor de incidență de SE. Acest rezultat poate fi legat de creșterea diverșilor factori de risc, ce a corelat cu creșterea incidenței de EP cu alte țări menționate mai sus.

Totuși incidența este în creștere, literatura de specialitate arată că rata mortalității a scăzut, ce poate fi explicată prin diagnostic timpuriu și management suficient, rata mortalității pentru SE a fost 0 în perioada acelor 2 ani.

Simptome abdominale specifice pentru pacientă de vârsta reproductivă poate accentua diagnosticul cu SE, triada clasică de durere abdominală, sângerare vaginală neregulată și amenoree care se întâmplă între 6 și 10 săptămâni a gestației, este considerată a fi o unealtă bună chiar dacă la multe paciente. Diagnosticul final al pacientelor a arătat o foarte mică diferență de la diagnosticul prezumtiv, la diagnosticul final, au fost găsite 131 de paciente cu SE drept, 93 de paciente cu SE stângă, 1 SE corneală și un SE cervicală.

Partea dreaptă este cel mai comun loc pentru implantarea a SE. Precum menționează literatura de specialitate și diferite studii, cauza nu este complet cunoscută. La pacientele noastre, putem constata că partea dreaptă este cea dominantă cu un raport de 57,96%, ceea ce corespunde cu literatura de specialitate.

Majoritatea pacientelor au fost spitalizate timp de 4 și 5 zile, ce reprezintă un număr de 166 de paciente, 82 de paciente dintre ele au fost spitalizate timp de 4 zile și ele reprezintă 36,28% din numărul total de 226 de paciente, 84 de paciente ramase reprezentând 37,17% au fost spitalizate timp de 5 zile.

Majoritatea din cele 226 de paciente au fost tratate chirurgical, iar cu un număr mic de 7 paciente, reprezentând 3,10%, au fost tratate farmacologic cu metotrexat, în contrast cu alte țări, SUA, Marea Britanie, România și Israel au preferat tratamentul farmacologic cu MTX, aceasta fiind prima opțiune cu pacientele corespunzând criteriilor lor.

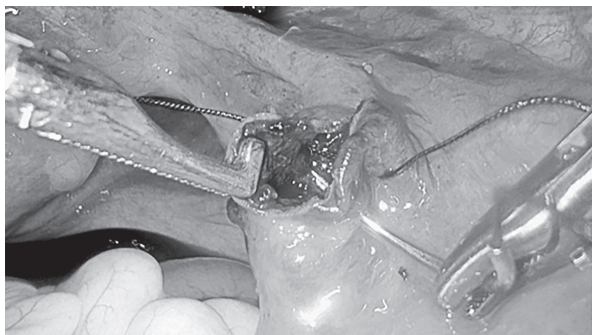


Fig. 1.1. Salpingoplastia laparoscopică

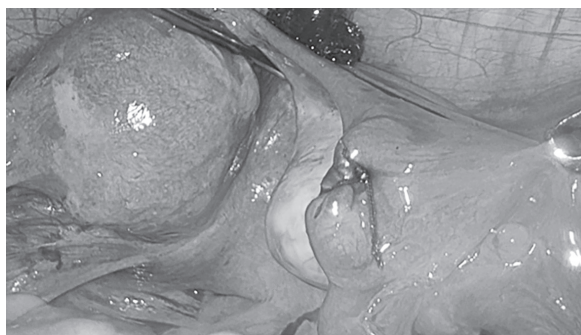


Fig. 1.2. Trompa uterină

Tratamentul farmacologic MTX a fost folosit pe 7 paciente, dintre cele 6 cazuri au fost tratate cu succes cu un raport de 85,71% și doar o singură pacientă a avut nevoie să fie suplimentar tratată prin salpingectomie laparoscopic, ceea ce reprezintă un raport de 14,29%.

Managementul laparoscopic este standardul de aur, pentru investigații suplimentare sau tratament, datorită reducerii timpului de operație, reducerea cantității a pierderii de sânge, mai puține analgezice pentru pacient după operație și durata mai mică de spitalizare, 217 paciente au fost operate laparoscopic ele reprezentând 98,64% din 220 de paciente care au management chirurgical, doar în două cazuri a fost efectuată laparotomia, ceea ce reprezintă raportul de 0,91%, și doar într-un singur caz de SE cervicală a fost efectuat aspirarea vacuum ce reprezintă 0,45% în raport.

Managementul chirurgical a fost prima alegere a majorității cu SE, 220 paciente au efectuat diferite intervenții chirurgicale, și majoritate din acele paciente în număr de 179 ce au reprezentat 81,36% în raport au fost tratate salpingectomic, alt grup în număr de 16 paciente au făcut mulgere oului fetal ele reprezintă 7,27% în raport, două grupuri cu același număr de paciente au făcut (Salpingostomie) și (Salpingostomie, Milking) cu 11 paciente la număr pentru fiecare dintre ele și ele reprezentând 5,00% pentru fiecare dintre ele, 3 paciente rămase au făcut rezecție cornuală, rezecție ovariană, Aspiratie cervicală și fiecare dintre ei reprezintă 0,45% în raport.

La 220 de paciente care au fost tratate chirurgical, un mare număr a acestora 179 de paciente reprezentând 81,36% în raport au fost tratate prin metoda chirurgicală laparoscopică non-conservativă și cele rămase 41 de paciente reprezentând 18,64% au fost tratate prin metoda laparoscopică conservativă.

### Concluzie

La moment în Republica Moldova predomină tratamentul chirurgical radical standard, neavând în

vedere anamneza obstetricală și dorința pacientei cu privire la fertilitate pe viitor.

Conform protocoalelor din Marea Britanie, SUA, România și Israel, pacienta are dreptul să aleagă metoda de tratament a sarcinii sale ectopice.

Protocoalele celor patru țări susțin abordarea laparoscopică datorită timpului redus al operației, reducerea pierderii de sânge, mai puține analgezice pentru pacientă după operație și o durată mai scurtă de spitalizare.

### Bibliografie

1. Jacob L., M. Kalder и K. Kostev, «Risk factors for ectopic pregnancy in Germany a retrospective study of 100,197 patients» *GMS German Medical Science*, т. 15, 19 12 2017.
2. Creanga A. A, C. K. Shapiro-Mendoza, C. L. Bish, S. Zane, C. J. Berg и W. M. Callaghan, «Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007» *Obstetrics and Gynecology*, т. 117, № 4, pp. 837-843, 4 2011.
3. Drife J., «Why Mothers die \_ Royal College of Physicians of Edinburgh,» 2005.
4. Khan K. S., D. Wojdyla, L. Say, A. Metin Gülmezoglu и P. F. A Van Look, «Articles WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review» [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), т. 367, 2006.
5. Wakankar R. и K. Kedar, «Ectopic Pregnancy-A rising Trend,» *International Journal of Scientific Study*, 2015.
6. Shaw J. L., S. K. Dey, H. O. Critchley и A. W. Horne, Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy, т. 16, 2010, pp. 432-444.
7. Al-Azemi M., B. Refaat, S. Amer, B. Ola, N. Chapman и W. Ledger, «The expression of inducible nitric oxide synthase in the human fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy» *Fertility and Sterility*, т. 94, № 3, pp. 833-840, 8 2010.
8. Shao R., Y. Feng, S. Zou, B. Weijdegård, G. Wu, M. Brännström и H. Billig, «The role of estrogen in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy,» 2012.
9. Shaw J. L. и A. W. Horne, The paracrinology of tubal ectopic pregnancy, т. 358, pp. 216-222, 2012.
10. Shaw J. L., P. Fitch, J. Cartwright, G. Entrican,

J. Schwarze, H. O. Critchley и A. W. Horne, «Lymphoid and myeloid cell populations in the non-pregnant human Fallopian tube and in ectopic pregnancy,» *Journal of Reproductive Immunology*, т. 89, № 1, pp. 84-91, 4 2011.

11. Brunham R. C., S. L. Gottlieb и J. Paavonen, Pelvic inflammatory disease, т. 372, Massachusetts Medical Society, pp. 2039-2048, 2015.

12. Mol F., A. Strandell, D. Jurkovic, T. Yalcinkaya, H. R. Verhoeve, C. A. Koks, P. J. van der Linden, G. C. Graziosi, A. L. Thurkow, A. Hoek, L. Hogström, I. Klinte, K. Nilsson, N. M. van Mello, W. M. Ankum, F. van der Veen, B. W. Mol и P. J. Hajenius, «The ESEP study: Salpingostomy versus salpingectomy for tubal ectopic preg-

nancy; the impact on future fertility: A randomised controlled trial,» *BMC Women's Health*, т. 8, 26 6 2008.

13. Van Eyk N., J. van Schalkwyk, M. H. Yudin, V. M. Allen, C. Bouchard, M. Boucher, S. Caddy, E. Castillo, D. M. Money, K. E. Murphy, G. Ogilvie, C. Paquet и V. Senikas, «Antibiotic Prophylaxis in Gynaecologic Procedures,» *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, т. 34, № 4, pp. 382-391, 2012.

14. Joyce J., J. Langsjoen, C. Sharadin, T. J. Kuehl и W. I. Larsen, «Inappropriate use of antibiotics in patients undergoing gynecologic surgery,» *Baylor University Medical Center Proceedings*, т. 30, № 1, pp. 30-32, 11 12 2017.

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT ÎN GLOMERULONEFRITELE CRONICE

<sup>1</sup>Alina STRUȚĂ - studentă, gr. M 1610,

<sup>1</sup>Liliana GROPPA - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Svetlana AGACHI - dr. șt. med., conf. univ.,

<sup>1</sup>Dorian SASU - asist univ.,

<sup>1,2</sup>Tatiana RĂZLOG - lector univ., medic ordinator,

<sup>1,3</sup>Larisa ROTARU - dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă

<sup>1</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

<sup>2</sup>Secția nefrologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

<sup>3</sup>Laborator de nefrologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

tel: +373 688 04 521, [postica.alina@mail.ru](mailto:postica.alina@mail.ru)

### Rezumat

Glomerulonefrita cronică se dezvoltă treptat, poate fi depistată ocazional în absența simptomelor [19]. Varianta cronică a bolii nu are o cauză certă. Glomerulonefritele cronice sunt cauza de la 35% până la 55% din insuficiență renală în stadiu terminal, în funcție de țări sau regiuni [20, 22]. Scopul acestei lucrări - stabilirea și evaluarea prognosticului glomerulonefritelor cronice în dependență de tratamentul aplicat la pacienții cu glomerulonefrită cronică. A fost stabilit - în dependență de sindromul clinic principal prezent: 29 (48,3%) pacienți – au fost cu forma mixta, 16 (26,6%) pacienți – cu sindromul nefritic, 11 (18,3%) pacienți – cu sindromul nefrotic, 3 (5%) pacient – cu forma hematurică și 1 (1,6%) pacient – cu sindromul hipertensiv. După tratamentul aplicat: 57 (95%) din toți pacienții primesc terapie antihipertensivă; 52 (86,6%) pacienți primesc diuretice; 49 (81,6%) pacienți primesc statine; 31 (51,6%) pacienți administrează glucocorticosteroizi; 29 (48,3%) pacienți primesc citostatice; 20 (33,3%) sunt cu terapie antianemica.

**Cuvinte-cheie:** glomerulonefrite cronice, evoluție, tratament, prognostic.

### Summary. The characteristics of the evolution and treatment of chronic glomerulonephritis.

Chronic glomerulonephritis develops gradually. It can be detected occasionally in the absence of symptoms [19]. The chronic type of the disease has no definite cause. Chronic glomerulonephritis is the cause of 35% to 55% end-stage renal disease, depending on the country or region [20, 22]. The aim of this study is to establish and evaluate the prognosis of chronic glomerulonephritis depending on the applied treatment to patients with chronic glomerulonephritis. Patients were classified depending on the main clinical syndrome: 29 (48.3%) patients - mixed, 16 (26.6%) patients - with nephritic syndrome, 11 (18.3%) patients - with nephrotic syndrome, 3 (5%) patients - with hematuria and 1 (1.6%) patient - with hypertensive syndrome. After treatment: 57 (95%) of all patients receive antihypertensive therapy; 52 (86.6%) patients receive diuretics; 49 (81.6%) patients receive statins; 31 (51.6%) patients administered glucocorticosteroids; 29 (48.3%) patients receive cytostatics; 20 (33.3%) are on antianemic therapy.

**Key-words:** chronic glomerulonephritis, evolution, treatment, prognosis.



**Резюме. Особенности течения и лечения при хронических гломерулонефритах.**

Хронический гломерулонефрит развивается постепенно, может быть обнаружен случайно при отсутствии симптомов [19]. Хронический вариант заболевания не имеет четкой причины. Хронический гломерулонефрит является причиной от 35% до 55% случаев развития терминальной стадии почечной недостаточности, в зависимости от страны или региона [20, 22]. Целью данной работы – определения прогноза хронического гломерулонефрита в зависимости от метода лечения назначенного пациенту. Было установлено (в зависимости от присутствия клинического синдрома): 29 (48,3%) пациентов – были со смешанной формой, 16 (26,6%) пациентов – с нефритическим синдромом, 11 (18,3%) пациентов – с нефротическим синдромом, 3 (5%) пациентов – с гематурической формой и 1 (1,6%) пациент – с гипертензивным синдромом. Согласно назначенному лечению: 57 (95%) из всех пациентов принимают антигипертензивную терапию; 52 (86,6%) пациентов принимают диуретики; 49 (81,6%) пациентов принимают статины; 31 (51,6%) пациентов принимают глюкокортикоиды; 29 (48,3%) пациентов принимают цитостатики; 20 (33,3%) находятся на антианемической терапии.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, эволюция, лечение, прогноз.

**Introducere**

Glomerulonefrita cronică (GN) se dezvoltă treptat, poate fi depistată ocazional în absența simptomelor [1, 5, 19]. Varianta cronică a bolii nu are o cauză certă. Glomerulonefritele cronice sunt cauza de la 35% până la 55% din insuficiență renală în stadiu terminal, în funcție de țări sau regiuni [9, 12, 16]. Depozitele de IgA, membranoase și schimbarea glomerulopatiei minime, iar focarele și glomeruloscleroza segmentală reprezintă semnele comune. Incidența acestora rămâne relativ stabilă față de creșterea constantă a nefropatiei diabetice tip 2 [17]. Respectiv de-a lungul anilor '90, rata anuală de incidență a terapiei de substituție renală pentru insuficiență renală în stadiu terminal din cauza diabetului zaharat în Eu-

ropa s-a dublat, ajungând de la 10 la 50 la un milion de locuitori în funcție de regiunea Europei, în Statele Unite ale Americii 144 la un milion de locuitori [3, 10]. GN în adolescență necesită un diagnostic prompt [6]. Prezența unui grad ușor de insuficiență renală sunt documentate, necesită trimiterea imediată la un nefrolog, care este necesar să se asigure că condițiile de gravitate, cum ar fi glomerulonefrite rapid progresive, sunt diagnosticate corect și gestionate agresiv. [13, 14]. La un adolescent cu hematurie macroscopică, demonstrarea eritrocitelor dismorfice, eritrocitelor mulate și proteinuriei indică faptul că sângerarea este de origine glomerulară [11, 21]. Ele pot fi implicate în monitorizarea tensiunii arteriale și ar trebui să fie conștienți de potențialele efecte secundare ale prepa-

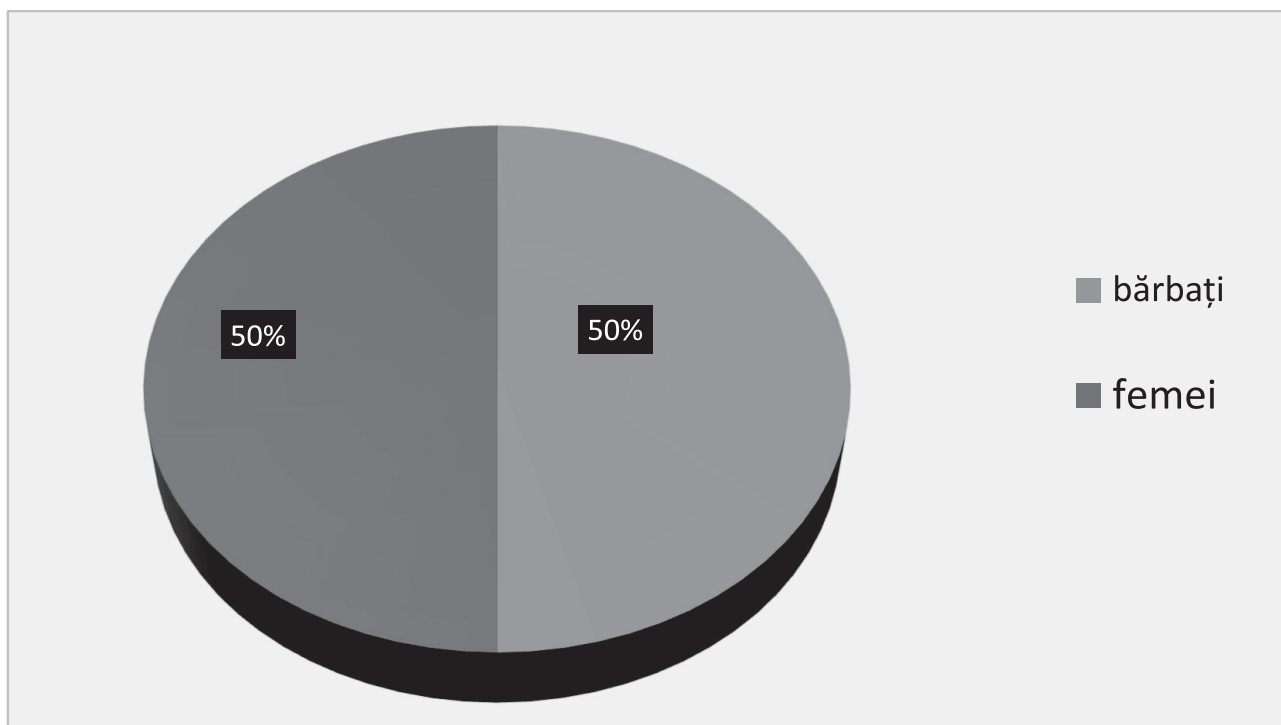


Figura 1.1 Repartizarea pacienților conform sexului (n = 60).

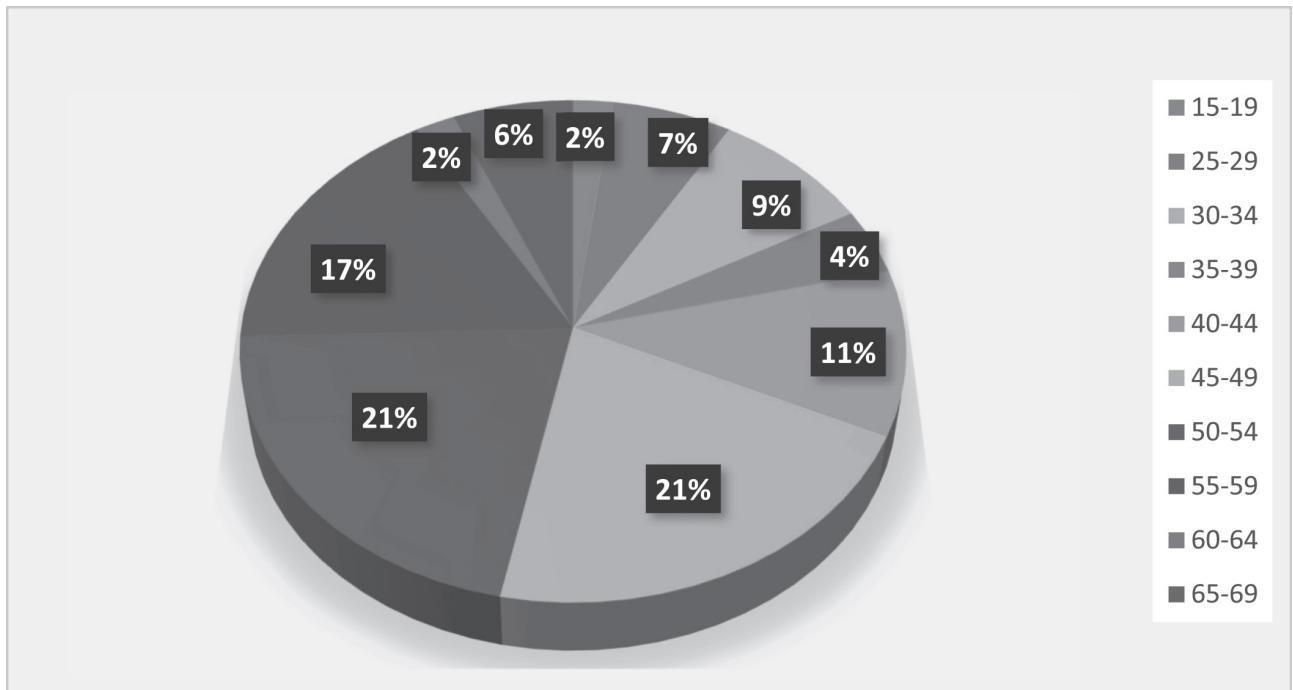


Figura 1.2 Repartizarea pacienților conform grupelor de vârste după OMS (n = 60).

ratelor antihipertensive și imunosupresoare, medicamente utilizate la pacienții cu GN [7, 15].

#### Materiale și metode

Au fost realizat un studiu retrospectiv, analizând 60 cazuri cu glomerulonefritele cronice, internați în secția nefrologie în IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada anilor 2018-2019, dintre care 50% - femei și 50% - bărbați. Vârsta pacienților variază de la 18 până la 68 ani, vârsta medie fiind de  $47,04 \pm 12,4$ .

Pacienții au fost repartizați conform grupelor de vârstă după OMS [2, 4]. Toți pacienții au fost investigați clinic și paraclinic.

#### Rezultate și discuții

În studiu au fost incluși 30 de bărbați (50%) și 30 de femei (50%).

Vârsta pacienților variază de la 18 până la 68, vârsta medie fiind de  $47,04 \pm 12,4$ . Pacienții au fost repartizați conform grupelor de vârstă după OMS [2, 4].

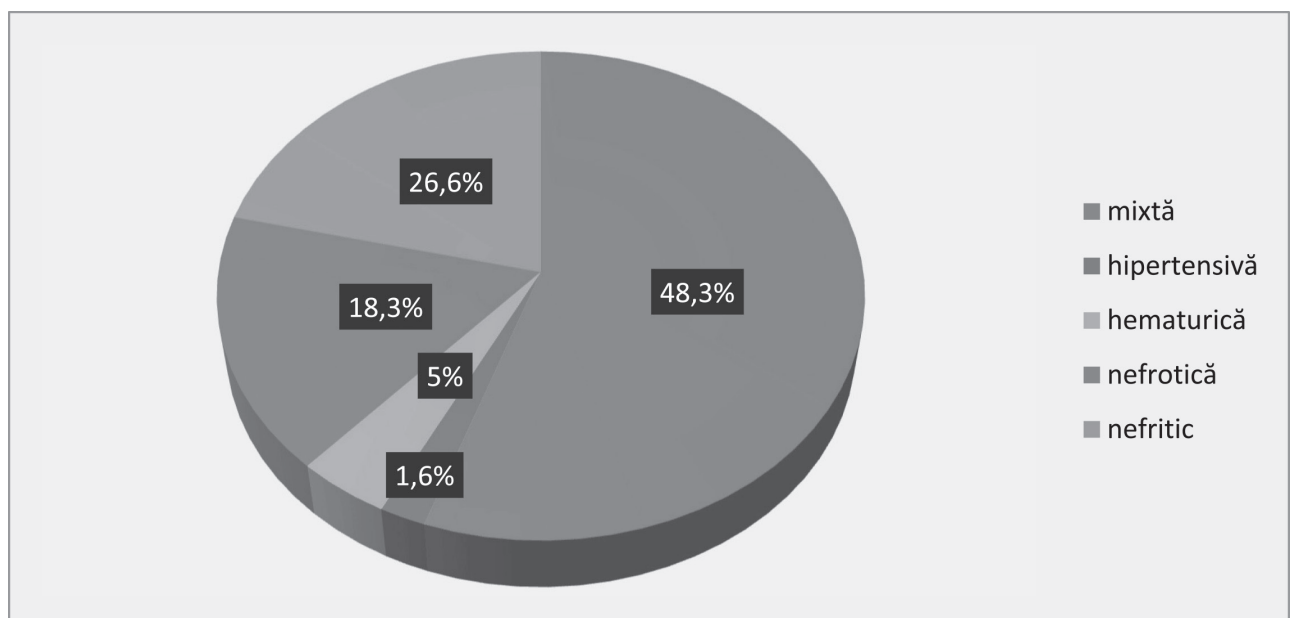


Figura 1.3 Repartizarea pacienților în dependență de sindromul clinic principal prezent.

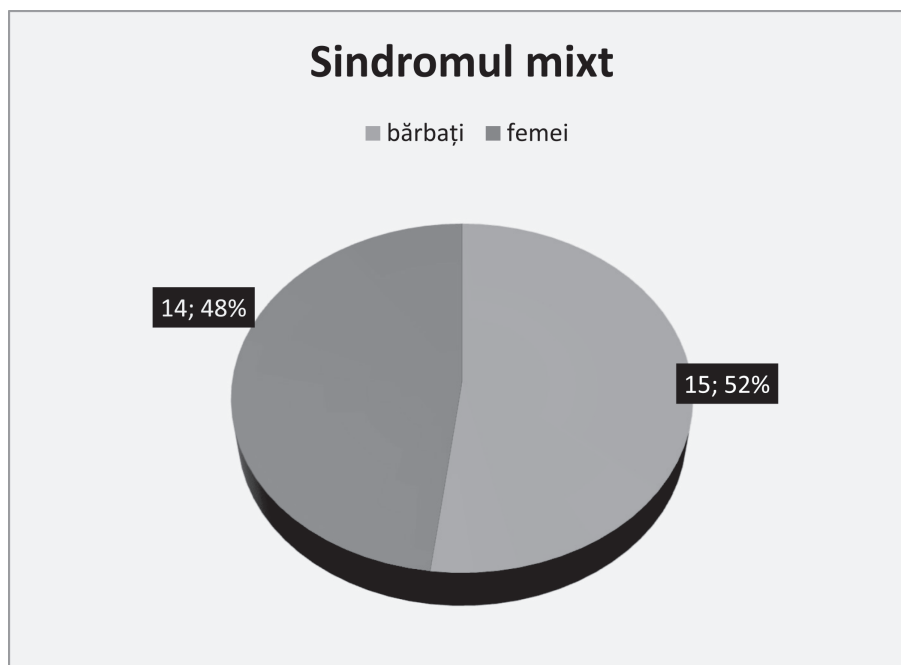


Figura 1.4 Repartizarea pacienților cu sindrom mixt conform sexului.

A fost stabilit - în dependență de sindromul clinic principal prezent: 29 (48,3%) pacienți – au fost cu forma mixta, 16 (26,6%) pacienți – cu sindromul nefritic, 11 (18,3%) pacienți – cu sindromul nefrotic, 3 (5%) pacienți – cu forma hematurică și 1 (1,6%) pacient – cu sindromul hipertensiv.

Dintre pacienții care au suferit de un sindrom mixt, 14 (48%) au fost bărbați și 6 (52%) au fost femei (fig. 1.4). Sindromul nefritic a fost depistat la 10 (63%) bărbați și 6 (37%) femei (fig. 1.5).

Sindromul nefrotic a fost observat mai frecvent la bărbați (10, 63%) vs. (6, 37%) (fig. 1.6). Hematuria a fost observată mai des la femei decât la bărbați, 2 (67%) și 1 (33%), cu toate acestea, numărul de pacienți a fost prea mic pentru a face concluzia semnificativă. Doar un pacient a prezentat sindrom hipertensiv.

După tratamentul aplicat: 57 (95%) din toți pacienții primesc terapie antihipertensivă; 52 (86,6%) pacienți primesc diuretice; 49 (81,6%) pacienți primesc

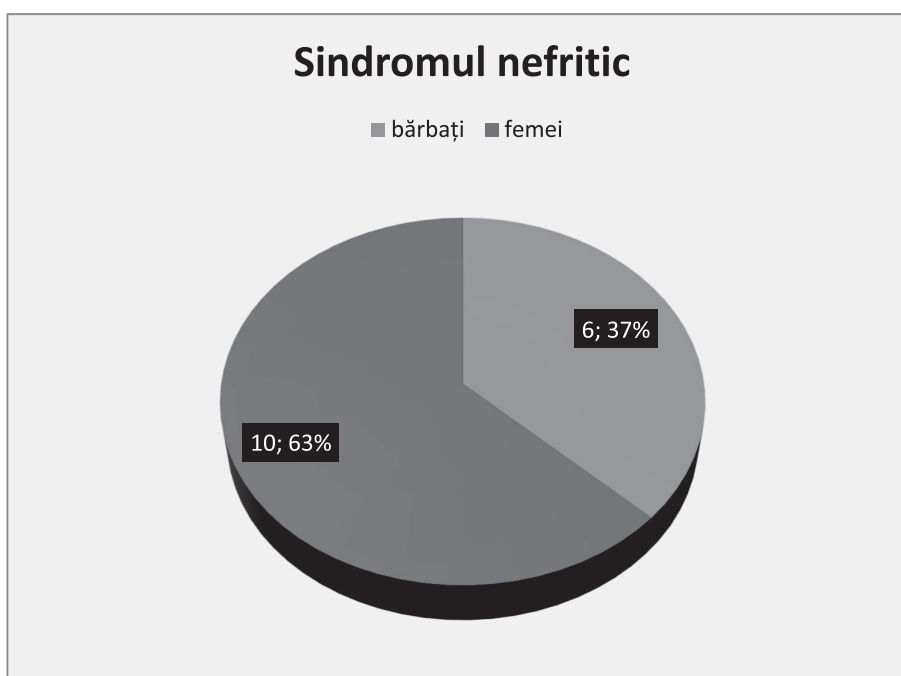


Figura 1.5 Repartizarea pacienților cu sindrom nefritic conform sexului.



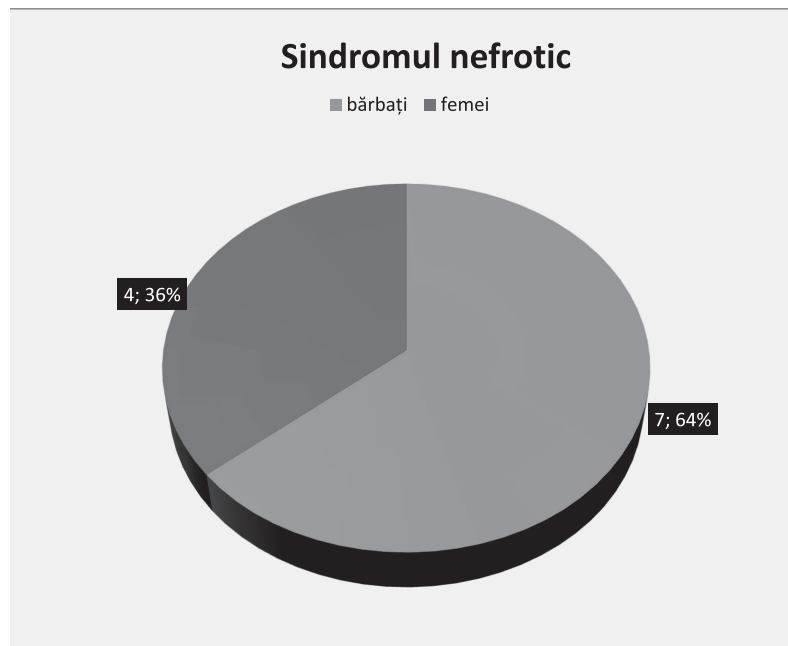


Figura 1.6 Repartizarea pacienților cu sindrom nefrotic conform sexului.

statine; 31 (51,6%) pacienți administrează glucocorticosteroizi; 29 (48,3%) pacienți primesc citostatice; 20 (33,3%) sunt cu terapie antianemică.

Tabelul 1 prezintă distribuția în dependență de sex și de tratamentul administrat. Toate femeile au fost tratate cu medicamente antihipertensive, în timp ce doar 27 de bărbați au fost tratați cu medicamente antihipertensive. Cu toate acestea,  $p > 0.05$ , prin urmare, această diferență nu este considerată semnificativă statistic.

Tabelul 1.

Repartizarea pacienților conform sexului și în dependență de tratamentul aplicat.

	Femei	Bărbați	Valoarea - p
Antihipertensive	30	27	0.077
Diuretice	30	25	0.456
Statine	23	26	0.325
Glucocorticosteroizi	14	17	0.446
Citostatice	13	16	0.446
Antianemică	10	10	0.999

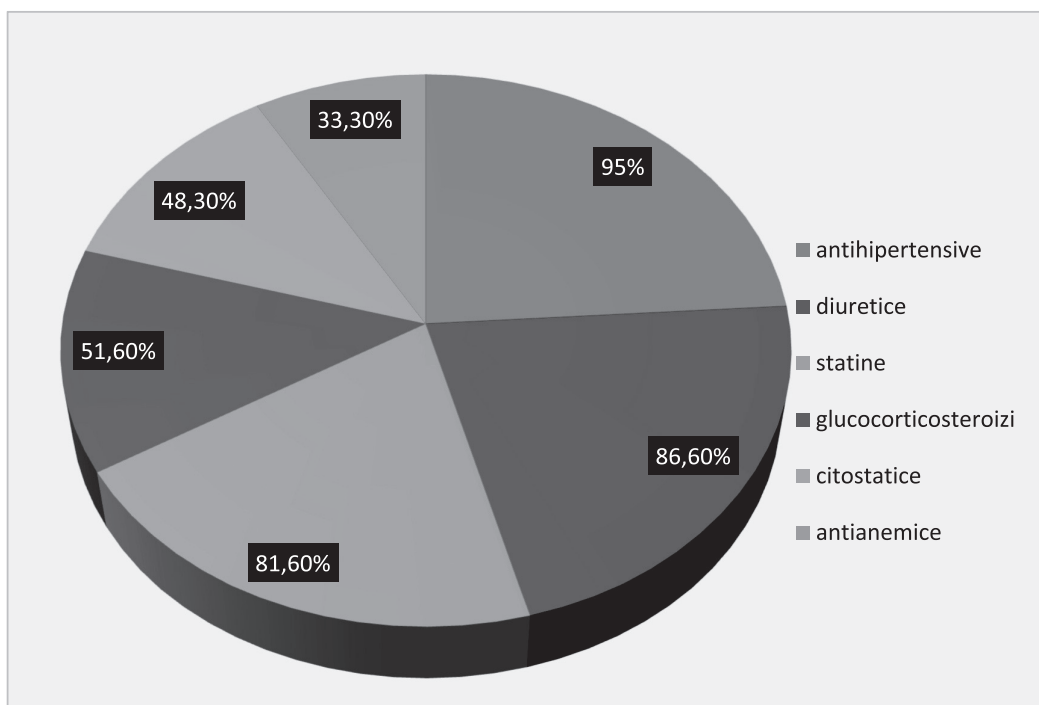


Figura 1.7 Repartizarea pacienților în dependență de tratamentul aplicat.

## Concluzie

Prognosticul glomerulonefritei cronice depinde de forma clinică, de tratamentul administrat și de conformitatea pacientului, forma mixtă are cel mai prost prognostic. Sindromul nefritic este mai frecvent la femei decât la bărbați. Tratamentul este complex, în funcție de forma clinică (glucocorticoizi, citostatice, diuretice, hipotensiv, antianemic). Nu există diferențe între sexe în tratamentul administrat.

## Bibliografie

1. Babiuc Constantin, Vlada-Tatiana Dumbrava „Medicina internă” vol. I ediția a 2-a, Chișinău 2008, pag. 659-665.
2. Botnaru V. „Elemente de nefrologie” Tipogr. „Elan Poligraf”, Chișinău 2013, pag. 245-259.
3. Gherasim L. „Medicina internă” vol. IV- Bolile aparatului renal, Editura Medicală, București, 2003, pag. 550-551.
4. Groppa L., Sasu B. „Reumatologie și nefrologie”, Centrul Editorial-poligrafic Medicina, Chișinău 2014, pag. 305-312.
5. Jay P. Garg, George L. Bakris „Vascular medicine” 2012, pag. 35-43.
6. Judith T. Klassen ”The Canadian Journal of CME” 2018, pag. 69-76.
7. Kilaru P. Bakris; „Microalbuminuria and progressive renal disease” J Hum Hypertens 2011; 8: pag. 809-811.
8. Kumar, Abbas, Aster „Robbins Basic Pathology” a 10-a ediție, 2018, capitolul 14, pag. 1185-1204.
9. Lieneke Scheven, Marije Van der Velde, Hiddo J. Lambers Heerspink, Paul E. De Jong, Ron T. Gansevoort; „Isolated microalbuminuria indicates a poor medical prognosis” *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 28, Issue 7, July 2013, pag. 1794–1801.
10. Remuzzi G., Weening JJ „Albuminuria as early test for vascular disease”. *Lancet* 365, 2005, pag. 556-559.
11. Beje Thomas, MD; Proteinuria, 2020. Disponibil la: <https://emedicine.medscape.com/article/238158-overview#a7> [accesat la 19.01.2020]
12. George L. Bakris, MD; Moderately increased albuminuria (microalbuminuria) in type 2 diabetes mellitus, 2018. Disponibil la: <https://www.uptodate.com/contents/moderatelyincreased-albuminuria-microalbuminuria-in-type-2-diabetes-mellitus#H13> [accesat la 11.12.2019].
13. George L. Bakris and Mark Molitch; Microalbuminuria as a Risk Predictor in Diabetes: The Continuing Saga, 2013. Disponibil la: <https://care.diabetesjournals.org/content/37/3/867> [accesat la 19.01.2020].
14. Narisa Futrakul, Vitaya Sridama, Prasit Futrakul; Microalbuminuria – A Biomarker of Renal Microvascular Disease, 2009. Disponibil la: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08860220802595948> [accesat la 17.03.2020].
15. John Danziger, MD; Importance of Low-Grade Albuminuria, 2019. Disponibil la: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)60919-1/full-text#cesec50](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)60919-1/full-text#cesec50) [accesat la 01.04.2020] 45.
16. Andrew S. Levey, Ron T. Gansevoort, Josef Coresh, Vlado Perkovic, Luxia Zhang, Kerry Willis; Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD, 2019. Disponibil la: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)30883-2/fulltext#sec2.1](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)30883-2/fulltext#sec2.1) [accesat la 02.03.2020].
17. Hiddo J. Lambers and Ron T. Gansevoort; Albuminuria is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View, 2015. Disponibil la: <https://cjasn.asnjournals.org/content/10/6/1079> [accesat la 24.03.2020].
18. Jose Maria Pascual, Enrique Rodilla, Jose Antonio Costa; Prognostic Value of Microalbuminuria During Antihypertensive Treatment in Essential Hypertension, 2014. Disponibil la: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hypertensionaha.114.04273> [accesat la 24.03.2020].
19. Humberto Villacorta, Paula de Vilhena Ferradaes, Evandro Tinoco Mesquita, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega; Microalbuminuria is an independent prognostic marker in patients with chronic heart failure, 2012. Disponibil la: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2012000100010&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2012000100010&script=sci_arttext&tlng=en) [accesat la 25.03.2020].
20. B. N. Panayiotou; Microalbuminuria: Pathogenesis, Prognosis and Management, 1994. Disponibil la: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/030006059402200401> [accesat la 29.03.2020].
21. Jerry Yee, MD; Albuminuria and Prognosis in CKD: Truth Be Told, 2011. Disponibil la: [https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595\(11\)00074-7/fulltext](https://www.ackdjournal.org/article/S1548-5595(11)00074-7/fulltext) [accesat la 29.03.2020].

# MANAGEMENTUL MALADIEI VARICOASE COMPLICATE CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ: TRECEREA ÎN REVISTĂ A LITERATURII SPECIALIZATE

<sup>1,2</sup> Florin BZOVÎI – asist. univ.,  
<sup>1,2</sup> Vasile CULIUC – dr. şt. med., conf. univ.,  
<sup>1,2</sup> Dumitru CASIAN – dr. hab. şt. med., conf. univ.

Clinica Chirurgie Vasculară, Catedra Chirurgie Generala - Semiologie nr.3;

<sup>1</sup>IP USMF „Nicolae Testemiţanu”,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chişinău

tel.: +373 695 60 291; [florin.bzovii@usmf.md](mailto:florin.bzovii@usmf.md)

## Rezumat.

În lipsa unui suport ştiinţific suficient către moment, selectarea opţiunii şi a modalităţii de tratament în cazurile de tromboză venoasă superficială acută survenită la pacienţii cu maladie varicoasă a membrilor inferioare se face deseori empiric. Drept consecinţă, rata de progresie a maselor trombotice spre sistemul venos profund depăşeşte uneori 30%. Lucrarea de faţă reflectă compilativ datele literaturii de specialitate cu referinţă la metodele de tratament mai frecvent utilizate şi rezultatele clinice ale acestora la contingentul menţionat de bolnavi.

**Cuvinte-cheie:** maladia varicoasă, tromboza venoasă superficială, tratamentul

## Summary. Management of varicose veins disease complicated with acute superficial venous thrombosis: a literature review.

In the absence of sufficient scientific support at the moment, the selection of the option and the treatment modality in cases of acute superficial venous thrombosis that has occurred in patients with varicose vein of the lower limbs is often made empirically. As a consequence, the rate of spreading of thrombotic masses to the deep venous system sometimes exceeds 30%. The present paper compiles the data of the specialized literature with reference to the most commonly used treatment methods and their clinical results in above mentioned patient cohort.

**Key-words:** varicose veins, superficial venous thrombosis, treatment

## Резюме. Лечение варикозного расширения вен, осложненного острым тромбозом поверхностных вен: обзор литературы.

В отсутствие убедительных научных обоснований, выбор тактики и способа лечения острого тромбоза поверхностных вен у пациентов с варикозной болезнью нередко осуществляется эмпирически. При таком подходе частота прогрессирования тромботического процесса с вовлечением глубокой венозной системы конечностей может достигать 30%. В настоящем обзоре обобщены данные специальной литературы относительно результатов использования наиболее распространённых способов лечения больных с указанной патологией.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, поверхностный венозный тромбоз, лечение

## Introducere

Tromboza venoasă acută superficială (TVAS) reprezintă o complicație a maladii varicoase a extremităților inferioare, care afectează preponderent genul feminin (70%); cu o prevalență de 0,05:1000 printre bărbați și 0,31:1000 printre femei. Mai frecvent procesul trombotic survine la persoanele aflate în a șasea decadă a vieții [9]. Conform datelor publicate de către K. Lutter *et al.*, TVAS implică mai des vena safena *magna* (60-80%); vena safena *parva* fiind afectată în 10-20%, iar implicarea bilaterală înregistrându-se în 5-10% cazuri [22]. În lipsa unui tratament adecvat extinderea maselor trombotice din lumenul venelor superficiale spre sistemul venos profund poate fi înregistrată în chiar peste 30% din cazuri [15]. Este necesar de menționat faptul, că manage-

mentul TVAS la etapa contemporană nu este standardizat [16]. Totodată, obiectivele tratamentului TVAS pe fondalul maladii varicoase sunt bine conturate, incluzând prevenirea extinderii maselor trombotice spre venele profunde și dezvoltării ulterioare a trombemboliei pulmonare (TEAP); prevenirea recidivei episoadelor trombotice; abolirea reacției inflamatorii cât și stoparea extinderii trombozei din lumenul ramurilor venoase tributare spre trunchiul safenian. Către moment sarcinile punctate nu-și au o rezolvare integrală, fiind propuse, respectiv, diverse metode de tratament, ce vor fi discutate în cele ce urmează.

*Compresia elastică.* Până la momentul de față compresia elastică rămâne prima măsură necesară a fi aplicată la inițierea tratamentului TVAS, deoarece poate asigura o diminuare rapidă a intensității ma-



nifestărilor clinice. În pofida acestui fapt, nu există studii randomizate, care să demonstreze eficacitatea acestui tratament. Totuși, în cercetarea prospectivă a lui K. Boehler et al. după utilizarea compresiei elastice cu o presiune de 23–32 mm Hg timp de 3 săptămâni la examenul ultrasonografic s-a observat o regresie mai rapidă a volumului maselor trombotice, îndeosebi după prima săptămână, în comparație cu grupul de control (fără compresie) [5]. Cu toate acestea, compresia elastică nu ar trebui văzută ca o măsură de sine stătătoare în tratamentul TVAS, ci mai degrabă necesită a fi utilizată ca parte componentă a unui abord curativ complex, ce favorizează regresia mai rapidă a procesului trombotic.

**Tratamentul local.** De fapt, utilizarea preparatelor cu acțiune topică (geluri, unguente etc.) are drept scop reducerea severității reacțiilor inflamatorii. Diverse studii au demonstrat, că aplicarea remediilor cu acțiune topică la bolnavii cu TVAS, în comparație cu administrarea de placebo, a dus la ameliorarea mai vădită a tabloului clinic local [1, 8, 17]. G. Gorski et al. au identificat reducerea mai rapidă a intensității manifestărilor locale în cazul utilizării heparinei sub formă de gel timp de 7 zile decât după injectarea subcutanată a anticoagulantului timp de 10-14 zile [13]. În alt studiu Winter et al. au identificat o eficacitate mai bună a utilizării diclofenacului sub formă de gel comparativ cu aplicarea gelului de heparină [11]. În consecință, tratamentul topic nu poate garanta stoparea extinderii maselor trombotice spre alte segmente venoase, inclusiv spre venele profunde, dar poate oferi o ameliorare a simptomatologiei locale.

**Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS).** Potrivit datelor studiului clinic pilot randomizat dublu-orb, publicat de către H. Décousus et al., rata recurenței TVAS și suprafața afectată s-au redus esențial după utilizarea AINS în comparație cu valorile indicatorilor corespunzători înregistrate după aplicarea de placebo. Totodată, rezultatele menționate mai sus au fost inferioare celor constatate după administrarea heparinelor cu masă moleculară mică (HMMM) [29]. În cadrul unui alt studiu, s-a demonstrat că asocierea AINS cu HMMM spre deosebire de utilizarea izolată a HMMM se caracterizează prin regresia mai rapidă a răspunsului inflamator, fără a influența frecvența apariției trombozei venoase profunde (TVP) și fără creșterea riscului de complicații hemoragice. Prin urmare, o asemenea opțiune curativă ar putea fi luată în calcul la inițierea tratamentului TVAS [18, 31].

**Antibioticele.** Răspunsul inflamator în cazul TVAS are un caracter aseptice [20]; prin urmare, utilizarea de rutină a antibioticelor nu este oportună [27]. Excepție reprezintă cazurile extrem de rare de „tromboflebită septică” [6].

**Terapia anticoagulantă.** Utilizarea tratamentului anticoagulant în cazul pacienților cu TVAS are drept scopuri: (1) diminuarea riscului de propagare a maselor trombotice spre sistemul venos profund cu dezvoltarea ulterioară a TEAP și (2) ameliorarea simptomelor clinice. Către momentul actual sunt publicate o serie de studii, care demonstrează că anticoagulantele sunt benefice în tratamentul TVAS. În același timp, trebuie reținut faptul că utilizarea neargumentată a anticoagulantelor este asociată cu un risc crescut de complicații hemoragice și înainte de a prescrie preparatele respective se impune evaluarea riscului de hemoragie raportat la beneficiile terapiei corespunzătoare [2, 24, 30].

**Heparina nefracționată.** A. Marchiori et al. au identificat că dozele intermediare de heparină sodică sunt mai eficiente comparativ cu cele profilactice în ceea ce privește rapiditatea abolirii simptomatice, fără a spori însă riscul complicațiilor tromboembolice și hemoragice [23]. Totuși, pe termen lung utilizarea heparinei nu este posibilă din motivul profilului farmacocinetic specific, cât și a potențialului risc de osteoporoză sau trombocitopenie heparin-indusă. Însă, spre deosebire de alte preparate, heparina sodică poate fi administrată la bolnavii cu insuficiență renală.

**HMMM.** Deși tratamentul conservator al TVAS cu utilizarea HMMM este bine studiat, abordarea curativă optimă (doza anticoagulantului, durata terapiei) nu a fost încă stabilită. S-a identificat, că administrarea pe termen scurt a unei doze intermediare de dalteparină timp de 7-14 zile, comparativ cu AINS, s-a caracterizat printr-o scădere semnificativă a incidenței TVP, TEAP, cât și prin regresia procesului trombotic. Dar aceste diferențe au fost nesemnificative după finalizarea terapiei, la sfârșitul lunii a treia de observație [7]. Studiul STENOX (realizat pe 4 grupuri de bolnavi) a comparat administrarea dozelor profilactice și terapeutice de HMMM, AINS prescrise *per os* și placebo timp de 12 zile; rezultatele sugerând că regimul terapeutic de anticoagulare cu HMMM nu oferă niciun beneficiu suplimentar în comparație cu regimul profilactic și că durata tratamentului de 12 zile pare a fi prea scurtă [29]. Studiul VESALIO, în cadrul căruia s-a comparat tratamentul cu doze profilactice și terapeutice de HMMM timp de 30 de zile, a arătat că respectiva durată a fost insuficientă [24]. Totuși, administrarea dozelor terapeutice de HMMM pare să ofere o protecție bună, care însă se pierde imediat după întreruperea tratamentului. Regimurile de terapie cu HMMM, profilactic și cel intermediar, sunt caracterizate în cadrul majorității studiilor printr-un profil de siguranță ridicat, cu riscuri acceptabile de sângerare.

Fondaparina. Eficacitatea și siguranța tratamentului TVAS cu pentazaharida sintetică fondaparinux au fost evaluate în studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo – CALISTO, care a inclus 3002 participanți [10]. Administrarea subcutanată de fondaparina în doză de 2,5 mg/zi timp de 45 de zile, comparativ cu placebo, a redus frecvența înregistrării cazurilor simptomatice de progresie și recidivă a TVAS, precum și a apariției TVP, TEAP; dar și a necesității în intervenție chirurgicală atât în timpul tratamentului cât și în următoarele 45 de zile după finalizarea acestuia.

Antagoniștii vitaminei K. Conform datelor unui studiu clinic randomizat comparativ, utilizarea combinată a antagoniștilor vitaminei K și a compresiei elastice, în comparație cu aplicarea izolată a terapiei compresionale, a furnizat o scădere ne semnificativă a riscului de TVP și TEAP, precum și o scădere ne semnificativă a riscului de progresie și/sau recidivă a TVAS [2, 11]. Aceste preparate nu sunt pe larg utilizate în practica cotidiană datorită efectului anticoagulant întârziat, necesității în monitorizarea valorilor coagulogramelor cu ajustarea dozei, riscului crescut de complicații hemoragice și interacțiunii cu alte medicamente.

Anticoagulantele orale noi. În studiul clinic randomizat SURPRISE, utilizarea pentru tratamentul TVAS a anticoagulantului oral nou – rivaroxaban, cu dozajul 10 mg/zi timp de 45 zile nu s-a dovedit a fi mai puțin eficientă decât administrarea subcutanată de fondaparinux, 2,5 mg/zi. Drept criterii de evaluare a eficacității tratamentului au fost utilizate progresia sau regresia maselor trombotice, precum și survenirea TVP și TEAP. Astfel, după finalizarea studiului în ambele grupuri s-a identificat un număr ne semnificativ de cazuri cu recidivă și progresie a maselor trombotice, cât și cu TVP. De fapt, preparatele în parte posedă o eficacitate comparabilă și reprezintă alternativa unul celuilalt [4].

Durata optimă de prescriere a medicamentelor anti-trombotice în tratamentul TVAS, indiferent la ce grupă s-ar referi acestea, nu a fost încă determinată. În două studii, care examinează regimul administrării HMMM pe termen scurt (până la 14 zile) și care implică o perioadă relativ lungă de urmărire a pacienților (până la 3 luni), a fost raportat un număr semnificativ de episoade noi de tromboza venoasă după întreruperea terapiei [25, 29]. Studiul STEFLUX a demonstrat, că utilizarea timp de 30 zile a dozelor intermediare de parnaparină are un avantaj față de terapia extinsă doar pentru 10 zile [7]. În studiul SeVEN, durata administrării dozelor intermediare fixe de tinzaparină nu a afectat rezultatele tratamentului [12]. În studiul CALISTO, nu a existat o creștere semnificativă a re-

curențelor TVAS precum și a episoadelor de TVP și/sau TEAP pe perioada de observare după finalizarea tratamentului timp de 45 de zile – atât în grupul fondaparinux, cât și în grupul placebo [10]. Astfel, drept termen orientativ atunci când se va stabili durata prescrierii medicamentelor anti-trombotice în tratamentul TVAS trebuie considerată perioada de 45 zile. Această perioadă poate fi prelungită în prezența unor factori de risc suplimentari individuali pentru TEAP, TVP, TVAS recurentă, precum și persistența simptomelor bolii până la sfârșitul tratamentului. Și invers, pentru a reduce riscul de complicații hemoragice durata terapiei anticoagulante poate fi scurtată în cazul dispariției complete a procesului inflamator și în absența unor factori de risc suplimentari pentru progresia trombozei și dezvoltarea TVP [27].

Acidul acetyl salicilic (AAS). În doze dezagregante (70-325 mg) AAS este adesea prescris pacienților cu patologii cardiovasculare; însă informația despre efectele pozitive și negative ale acestuia în tratamentul unui episod acut de TVAS nu este suficient elucidată în literatura de specialitate. Se cunoaște, că AAS în doze anti-trombotice are un efect protector slab întru prevenirea TVP și TEAP [26]. De aceea, AAS ar trebui prescris bolnavilor cu TVAS numai dacă nu este posibilă utilizarea altor mijloace de tratament.

Medicamentele flebotonice sunt adesea prescrise pacienților cu TVAS, deși încă nu au fost efectuate studii, care să demonstreze eficacitatea acestora în asemenea circumstanțe clinice. De regulă, pentru pacienții cu TVAS se recomandă doze crescute de diosmină – până la 3600 mg pe zi, timp de 5-7 zile [27]. Recomandarea este bazată pe extrapolarea datelor privind eficacitatea analgică și antiinflamatorie, precum și siguranța unei astfel de terapii în tromboza hemoroizilor. Totodată, utilizarea medicamentelor flebotonice nu poate înlocui terapia anticoagulantă, dacă există indicații pentru aceasta [27].

Tratamentul chirurgical. Utilizarea tehnicilor invazive de tratament la pacienții cu TVAS nu echivalează cu renunțarea la terapia medicamentoasă, și în primul rând la anticoagulante. Conform datelor literaturii de specialitate, terapia cu anticoagulante nu este mai puțin eficientă decât orice tip de intervenție chirurgicală în ceea ce ține de reducerea riscului de extindere a trombozei spre venele profunde și prevenirea TEAP. În favoarea intervenției chirurgicale se pledează, având drept intenție reducerea riscului de TEAP; îndepărtarea parțială sau completă a maselor trombotice sau a însăși venelor varicoase trombozate pentru a accelera regresia semnelor clinice; diminuarea probabilității extinderii maselor trombotice pe traiectul trunchiului safenian și a riscului de recidivă a TVAS după anularea anticoagulantelor; reducerea

severității inflamației și dispariția semnelor clinice prin eliminarea refluxului patologic [27].

În TVAS, sunt aplicabile cel puțin 2 tipuri de intervenții: (1) cele, care au drept scop reducerea riscului de dezvoltare a TEAP – întreruperea izolată a joncțiunilor cu sistemul venos profund ale venei safene *magna* sau *parva* și (2) cele de volum complet (crosectomia cu *stripping* safenian și flebectomia tributarelor varicoase), pentru reducerea semnelor de inflamație și tratamentul definitiv al refluxului venos patologic.

**Crosectomia.** Crosectomia (denumită uneori și operația Trendelenburg) reprezintă tehnica de ligaturare înaltă, imediat în apropierea magistralei venoase profunde, a venei safene *magna* sau *parva* (pentru care este utilizată mai frecvent expresia – întreruperea joncțiunii safeno-poplitee) cu deconectarea obligatorie a tuturor tributarelor. Către moment, nu au fost dovedite încă beneficiile realizării unei crosectomii chirurgicale clasice în TVAS ce amenință să se extindă în sens proximal, spre sistemul venos profund [28]. Trebuie menționat faptul, că în majoritatea studiilor consacrate tratamentului conservator al TVAS localizarea apexului trombotic la 3 cm sau mai proximal de joncțiunea safeno-femurală a servit drept criteriu de excludere, pacienții fiind supuși intervenției chirurgicale [3, 27]. Asocierea crosectomiei cu *stripping*-ul safenian nu reduce riscul de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice secundare, dar diminuează semnificativ probabilitatea de progresie a TVAS. Avulsia trunchiurilor venoase afectate s-a asociat cu cea mai mică incidență de extindere ascendentă a trombului în cadrul mai multor studii [2, 27]. Crosectomia se consideră oportună, de regulă, numai atunci când trombul este localizat în trunchiul venelor safene, cu limita proximală la circa 3 cm de joncțiunea safeno-femurală/poplitee și dacă terapia adecvată cu anticoagulate și/sau controlul eficacității sale sunt imposibile din careva motive. Utilizarea unor combinații dintre câteva metode curative, cum ar fi intervenția chirurgicală în asociere cu medicația venoactivă și compresia elastică; sau tratamentul intervențional de rând cu compresia elastică posedă un avantaj semnificativ față de aplicarea izolată a oricărei dintre metodele curative, cu predilecție în ceea ce privește suprimarea reacției inflamatorii [27]. Acest lucru a fost demonstrat în cadrul studiului realizat de către G. Belcaro et al., care au evaluat rezultatele clinice ale diferitor combinații de metode de tratament ale TVAS (intervenție chirurgicală, terapie compresională, preparate venoactive, heparine) [2].

**Trombectomia venoasă din sistemul profund.** Trombectomia din venele profunde magistrale este efectuată atunci, când tromboza se răspândește dincolo de

joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee. Selecția accesului și a metodei de realizare a trombectomiei din sistemul venos profund este determinată de nivelul localizării limitei proximale a trombului [27].

Tratamentul chirurgical, în comparație cu cel anticoagulant, este asociat cu o incidență mai crescută a complicațiilor (7,7%), cum ar fi supurația plăgii postoperatorii, hemoragia, TVP și TEAP; însă cu o probabilitate similară de progresie a TVAS – conform rezultatelor studiului efectuat de către V. Sullivan [28]. Cercetarea comparativă efectuată de către F. Lozano et al. a studiat eficacitatea și siguranța crosectomiei cu anestezie locală; dar și a dozelor terapeutice de HMMM în trombozele trunchiului venos safen, care ajung până la joncțiunea safeno-femurală, însă nu se extind spre vena femurală. În grupul beneficiar de intervenție chirurgicală doi (6,7%) pacienți au prezentat complicații ale plăgii chirurgicale, unul (3,3%) a prezentat recurența TVAS (fără a dezvolta TVP) și doi (6,7%) au avut TEAP non-fatală confirmată imagistic. În grupul tratat cu enoxaparină s-au raportat 2 (6,7%) cazuri de hemoragii minore (epistaxis și sângerare rectală) și 3 (10%) recurențe de TVAS. Totodată, nu s-a înregistrat nici un caz de progresie a trombozei către sistemul venos profund sau embolie pulmonară. Studiul nu a pus în evidență diferențe semnificative statistic între deconectarea safeno-femurală (crosectomie) și terapia cu enoxaparină a TVAS ce țin de rezultatele clinice precoce, însă tratamentul cu HMMM a avut avantaje socio-economice [21]. Potrivit analizei Cochrane din anul 2013 nu existau către respectivul moment date suficiente pentru a concluziona asupra rolului chirurgiei în profilaxia TEAP la bolnavii cu TVAS [19]. În studiul lui G. Belcaro et al. (fără a cunoaște extinderea proximală a trombului în raport cu joncțiunea safeno-femurală) s-a arătat că crosectomia fără *stripping* însă urmată de compresie elastică, în comparație cu terapia compresională izolată nu a redus veridic riscul de TVP, TEAP și progresie a TVAS [2]. În cercetarea comparativă non-randomizată, realizată de către A. V. Shabunin et al. se concluzionează că riscul de a dezvolta TVP și TEAP după administrarea anticoagulantelor nu depășește același risc în cazul abordării chirurgicale standard, însă frecvența complicațiilor asociate cu tratamentul aplicat la pacienții operați este semnificativ mai mare [27]. Altfel spus, nu există dovezi științifice convingătoare cu privire la beneficiile crosectomiei în prevenirea TVP și TEAP la bolnavii cu TVAS.

**Flebocenteza.** Trombectomia din varicele trombozate afiliate venelor safene prin puncție (flebocenteza), propusă de către P. Shval'b în anul 2009, se realizează în caz de periflebită pronunțată. Îndepărtarea maselor trombotice din venele afectate în condiții



de compresie elastică postoperatorie adecvată se pare că duce la o scădere rapidă a intensității durerii și a inflamației aseptice [27]. În prezent lipsesc însă date convingătoare privind eficacitatea unei astfel de metode de tratament.

*Ablația endovenoasă cu laser.* Datele privind eficiența și siguranța ablației endovenoase cu laser a porțiunii proximale a trunchiurilor venelor safene în perioada acută a TVAS către moment sunt foarte limitate. În cadrul celei mai vaste analize comparative, efectuate de către W. Gradman et al., s-au demonstrat rezultatele a 41 de ablații endovenoase la pacienți cu TVAS și prezența unei porțiuni proximale de venă safenă *magna* sau *parva* liberă de trombi pe cel puțin 6 cm din lungime. TVP a fost înregistrată doar în 1 (2,4%) caz, chiar dacă în perioada postoperatorie pacienților nu li s-au prescris anticoagulante. Cu toate acestea trebuie menționat faptul, că majoritatea bolnavilor din acest studiu au avut un număr minim de factori de risc pentru dezvoltarea TEAP, iar în 2 cazuri intervenția endovenoasă a fost însoțită de crosectomie [14]. Până în prezent, nu există date suficiente pentru a concluziona cu referință la fezabilitatea utilizării ablației endovenoase cu laser în prevenirea extinderii procesului trombotic spre sistemul venos profund. În acest sens, nu există argumente suficiente să considerăm TVAS drept indicație absolută pentru ablația endovenoasă cu laser.

Sumarizând cele expuse mai sus, conchidem că TVAS rămâne un factor de risc pentru TVP și TEAP. În pofida studiilor existente la momentul actual, tratamentul TVAS rămâne controversat. Majoritatea studiilor tematice publicate analizează grupuri heterogene de pacienți, abordate curativ în mod diferit. Tactica terapeutică în perioada acută a TVAS trebuie aleasă în așa mod, ca să ofere rezultate sigure, cu cea mai mică rată a complicațiilor și un risc scăzut de dezvoltare a TVP și TEAP. Pentru pacienții non-eligibili pentru terapia anticoagulantă, poate fi indicată intervenția chirurgicală, cu scop de a reduce riscul avansării ascendente a maselor trombotice, cât și pentru diminuarea rapidă a intensității tabloului clinic al TVAS.

## Bibliografie

1. Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M., Feragalli B., Ippolito E., Corsi M., Hosoi M., Cornelli U., Ledda A., Gizzi G., Luzzi R., and Georgiev M. *Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study.* Panminerva Med. 2011; 53(3 Suppl 1):3-11.
2. Belcaro G., Nicolaidis A.N., Errichi B.M., Cesarone M.R., De Sanctis M.T., Incandela L., and Venniker R. *Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized,*

- controlled, follow-up study.* Angiology. 1999; 50(7):523-9.
3. Beyer-Westendorf J. *Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 2017(1):223-230.
4. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jersemann K., Sahin K., and Bauersachs R. *Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial.* Lancet Haematol. 2017; 4(3):e105-e113.
5. Boehler K., Kittler H., Stolkovich S., and Tzaneva S. *Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial.* Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014; 48(4):465-71.
6. Chirinos J.A., Garcia J., Alcaide M.L., Toledo G., Baracco G.J., and Lichtstein D.M. *Septic thrombophlebitis: diagnosis and management.* Am J Cardiovasc Drugs. 2006; 6(1):9-14.
7. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E., Camporese G., Imberti D., and Palareti G. *A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum).* J Thromb Haemost. 2012; 10(6):1026-35.
8. De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Incandela L., Belcaro G., and Griffin M. *Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel - a placebo-controlled, randomized study.* Angiology. 2001; 52 Suppl 3:S57-62.
9. Decousus H., Epinat M., Guillot K., Quenet S., Boissier C., and Tardy B. *Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment.* Curr Opin Pulm Med. 2003; 9(5):393-7.
10. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B., Laporte S., Matyas L., Middeldorp S., Sokurenko G., and Leizorovicz A. *Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs.* N Engl J Med. 2010; 363(13):1222-32.
11. Di Nisio M., Wichers I.M., and Middeldorp S. *Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg.* Cochrane Database Syst Rev. 2013; (4):CD004982.
12. Giannoukas A., Karathanos C., Nikolakopoulos K., Georgiadis G.S., Maltezos C., Ioannou C., Vasdekis S., Trelopoulos G., and Se V.E.N.C. *Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study-SeVEN study.* Phlebology. 2018; 33(9):636-645.
13. Gorski G., Szopinski P., Michalak J., Marianowska A., Borkowski M., Geremek M., Trochimczuk M., Brotanek J., Sarnik S., Semenka J., Wilkowski D., and Noszczyk W. *Liposomal heparin spray: a new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis.* Angiology. 2005; 56(1):9-17.
14. Gradman W.S. *Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis.* Phlebology. 2015; 30(3):204-9.

15. Hirmerova J., Seidlerova J., and Subrt I. *Deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism concurrent with superficial vein thrombosis of the legs: cross-sectional single center study of prevalence and risk factors*. *Int Angiol*. 2013; 32(4):410-6.
16. Kalodiki E., Stvrtinova V., Allegra C., Andreozzi G., Antignani P.L., Avram R., Brkljacic B., Cadariou F., Dzsinih C., Fareed J., Gaspar L., Geroulakos G., Jawien A., Kozak M., Lattimer C.R., Minar E., Partsch H., Passariello F., Patel M., Pecsvarady Z., Poredos P., Roztocil K., Scuderi A., Sparovec M., Szostek M., and Skorski M. *Superficial vein thrombosis: a consensus statement*. *Int Angiol*. 2012; 31(3):203-16.
17. Katzenschlager R., Ugurlouglu A., Sipos G., Bihari I., Anyova E.B., Hirschl M., Maruszynski M., Noszczyk W., Rybak Z., and Cencora A. *Efficacy and tolerability of liposomal heparin spraygel as an add-on treatment in the management of superficial venous thrombosis*. *Angiology*. 2007; 58 Suppl 1:27S-35S.
18. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., Nelson M.E., Wells P.S., Gould M.K., Dentali F., Crowther M., and Kahn S.R. *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e419S-e496S.
19. Leizorovicz A., Becker F., Buchmuller A., Quere I., Prandoni P., Decousus H., and Group C.S. *Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension: lessons from the CALISTO study*. *Blood*. 2013; 122(10):1724-9.
20. Leu H.J. and Leu A.J. *Phleboscclerosis, phlebotrombosis, and thrombophlebitis: A current perspective*. *Cardiovasc Pathol*. 1996; 5(4):183-92.
21. Lozano F.S. and Almazan A. *Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study*. *Vasc Endovascular Surg*. 2003; 37(6):415-20.
22. Lutter K.S., Kerr T.M., Roedersheimer L.R., Lohr J.M., Sampson M.G., and Cranley J.J. *Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning*. *Surgery*. 1991; 110(1):42-6.
23. Marchiori A., Verlato F., Sabbion P., Camporese G., Rosso F., Mosena L., Andreozzi G.M., and Prandoni P. *High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study*. *Haematologica*. 2002; 87(5):523-7.
24. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R., and Vesalio Investigators G. *High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial*. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(6):1152-7.
25. Rathbun S.W., Aston C.E., and Whitsett T.L. *A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis*. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5):833-9.
26. Simes J., Becattini C., Agnelli G., Eikelboom J.W., Kirby A.C., Mister R., Prandoni P., Brighton T.A., and Investigators I.S. *Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration*. *Circulation*. 2014; 130(13):1062-71.
27. Stoyko Y.M.K., A.I.; Ilyukhin, E.A.; Lobastov, K.V.; Chabbarov, R.G.; Parikov, M.A. *Diagnostics and treatment of superficial thrombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association*. *Flebologiya*. 2019; 13(2):78-97.
28. Sullivan V., Denk P.M., Sonnad S.S., Eagleton M.J., and Wakefield T.W. *Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system*. *J Am Coll Surg*. 2001; 193(5):556-62.
29. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study G. *A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis*. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14):1657-63.
30. Titon J.P., Auger D., Grange P., Hecquet J.P., Remond A., Ulliac P., and Vaissie J.J. *[Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin. Dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent]*. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1994; 43(3):160-6.
31. Uncu H. *A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis*. *Phlebology*. 2009; 24(2):56-60.

## NARCOMANIA – MARELE PERICOL

**Oleg COBILEANSCHI** - dr. hab. şt. med., prof. univ.,  
**Alexandru DANDARA** - medic-rezident

Catedra de psihiatrie, narcologie şi psihologie clinică  
IP USMF „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova

tel.: + 373 680 89 846; [oleg.cobileanschi@usmf.md](mailto:oleg.cobileanschi@usmf.md)

### Rezumat

Drogurile mereu au fost o parte din cultură, istorie şi chiar din medicină. În dependenţă de perioadă, drogurile au fost folosite pentru „a comunica cu altă lume” sau a comunica cu spiritele naturii ori pentru tratarea maladiilor, așa ca „răceala” sau bolile ce se socoteau incurabile. Cum a spus Paracelsus – „Leacul este un venin, iar veninul e leacul”. Dar totuşi viaţa în adicţie de droguri este o grea şi des letală pentru consumator. Într-o perioadă scurtă consumatorul de droguri transformă propria existenţă într-un coşmar, coborând ca pe o scară numai în jos, spre autodistrugere ca persoană. În secolul XXI, sub definiţia de „drog” se subînţelege o substanţă nocivă cu o influenţă negativă pentru societate. Marele pericol constă în invizibilitatea aparentă a problemei şi dificultatea de a detecta persoana dependentă care prezintă pericol pentru el însuşi şi societate. Scopul lucrării e de a dezvălui aspectele adicţiei. Descrierea a multor cauze de ce e greu de a detecta adicţia de droguri. La fel a fost descrise riscurile de abuz de droguri şi detectarea preventivă a utilizatorilor de droguri. A fost descris diferenţa dintre efect şi specificul de folosire a anumitor droguri. A fost evidenţiate schemele concrete de detectare a folositorilor de droguri şi acţiunile care ar trebui efectuate pentru tratarea adicţiei.

**Cuvinte-cheie:** Adicţie, scheme de combatere, pericolul social.

### Summary: Narcomania - the greatest danger.

Narcotics were always a part of culture, history and even medicine. Depending on the era, narcotics were used „to connect with another world” or the spirits of nature or to cure common diseases like „flu” or diseases that were considered incurable. As Paracelsus said - „The dose makes the poison. But life in drug addiction, however, is difficult and often deadly for the consumer. In a short time the drug user pretends his existence in a nightmare that resembles a ladder that is directed only downwards, to self-destruction of the person. In the 21<sup>st</sup> century, the notion of „narcotic is understood as a destructive substance with a negative influence on society. The great danger lies in the invisibility of the size of the given problem and the difficulties of detecting a drug addict who presents a danger both for himself and for society. This paper opens the brackets in the notion of drug addiction. Most general causes of drug initiation and why drug addiction is difficult to detect have been described. Attention was drawn to the risks of drug use and the preventive detection of a drug user. Similarly, some differences between the use of a specific drug have been described. Attention was drawn to the schematic detection of drug addiction and the actions that must be taken to treat addicted patients.

**Key-words:** Addiction, treatment of addiction, social danger.

### Резюме: Наркомания – большая угроза.

Наркотики всегда были частью нашей культуры, истории и даже медицины. В зависимости от эпохи, наркотики были использованы для „общения с потусторонним миром”, в общении с духами природы или в лечении болезней, таких как простуда или, как считалось, неизлечимых болезней. Как сказал Парацельс: „Лекарство это яд, а яд это лекарство”. Но все же жизнь зависимого от наркотиков часто имеет летальный исход. В кратчайшие сроки потребитель наркотиков превращает своё существование в сущий кошмар, падая по наклонной, к разрушению своей личности. В XXI веке под определением «наркотик» подразумевается вредное вещество с негативным влиянием на общество. Большая опасность состоит в неясном видении масштаба проблемы, а также сложности выявления зависимого индивида, который представляет опасность для себя и общества. Цель данной работы состоит в описании разных аспектов зависимости. Также были описаны причины сложностей выявления зависимости от наркотиков. Описаны риски употребления наркотиков, превентивное выявление зависимого от наркотиков. Акцент в данной работе поставлен на разницу между эффектом и спецификой использования определенных наркотических веществ. Описаны определенные схемы выявления наркоманов, а также меры, которые необходимо предпринять для лечения зависимости.

**Ключевые слова:** Зависимость, меры для предотвращения, социальная опасность.

### Introducere

Narcomania este o problemă actuală şi majoră de zeci de ani. Problema s-a acutizat odată cu apariţia drogurilor sintetizate artificial, creând o dependenţă

mai severă apropiind finalul letal mai rapid în comparaţie cu substanţele de provenienţă naturală. Rezolvarea acestei probleme este complexă şi necesită răspunsuri concrete ce prezintă adicţia, procesul de



formare a adicției cu includerea specificului în dependență de tipul de drog consumat, perioada de consum și particularitățile psihosociale în care este încadrat fiecare persoană adictă.

Definirea narcomaniei include în sine următoarele:

- dependența psihică și generală a organismului față de mijloace narcotice (sindromul abstinențial),
- dorința – pasiune patologică de a continua consumarea de mijloace narcotice,
- tendința majorării dozei (toleranța).

Plantele care conțin mijloace narcotice sunt cunoscute încă din antichitate. Oamenii din trecut cunoșteau efectul sedativ al macului și cânepii. Dar aceste mijloace erau folosite numai în cadrul unor ceremonii rituale.

În perioada ultimului sfert de veac ca obiect al activității organelor de drept ale statului și al cercetărilor științifice au devenit infracțiunile, direct sau indirect condiționate de consumul ne-medical de droguri și care determină în această bază narcomania.

Narcomania în țara noastră ia proporții din ce în ce mai mari, devenind un factor serios ce influențează negativ dezvoltarea societății, prezentând un pericol pentru sănătatea publică. Începând cu anul 1986, răspândirea narcomaniei a căpătat caracter epidemic.

Narcomania este o maladie grea ce afectează toate organele și sistemele organismului, cu prevalare creierul, ficatul, cordul, glandele cu secreției internă, fiind o consecință a consumului substanțelor cu efect stupefiant ce provoacă dependență psihică și fizică. În traducere din limba greacă „narcozis” înseamnă - somn, amorțire, iar „mania” - patimă, demență, pasiune (nebunie), care înseamnă o atracție puternică bolnăvicioasă de droguri. În Europa drogurile au pătruns prin Turcia, Persia, țările Orientului Apropiat. Se presupune că flagelul narcomaniei atrage până la 25% din populația de pe Terra.

Narcomania este o deprindere, pasiune bolnăvicioasă bine pronunțată, pentru unele mijloace toxice care acționează asupra sistemului nervos central, provocând grave tulburări psihice și fizice. Se manifestă prin necesitatea organică de a consuma noi cantități de narcotice și tendința de a le obține cu orice preț.

Definiția narcomaniei elaborată de Organizația Internațională de Ocrotire a Sănătății - *narcomania este o stare de intoxicație periodică sau cronică, nocivă pentru om și societate, provocată de consumul repetat al narcoticului (natural sau artificial).*

Această patologie se caracterizează prin dorința irezistibilă sau necesitatea de a consuma narcoticul și de-al obține cu orice preț, tendința de a spori dozele de consumare, dependența individului de influența narcoticului.

Toți se droghează - această generalizare e folosită, probabil, pentru a-i convinge pe naivi să se apuce să consume stupefiante. Cuvântul „drog” este definit astfel: „Orice substanță clinică, fie naturală, fie sintetică, ce poate fi folosită pentru a modifica percepțiile, dispoziția sau alte stări psihice”. Aceasta este o descriere generală, însă utilă, făcută substanțelor psihoactive. Ea nu include multe mijloace folosite ca medicamentele la tratarea unor afecțiuni psihice și fizice. Potrivit acestei definiții, se poate spune că alcoolul este un drog.

La ziua de azi, narcomania este examinată ca un fenomen social negativ, incluzând în sine consecințele negative pentru sănătatea și comportarea oamenilor. Ea devine obiect al examinării nu numai din partea organelor statale naționale, dar și a altor organizații internaționale.

Conform datelor statistice, în Republica Moldova numărul consumatorilor de droguri crește anual cu 42,3%, cuprinzând persoane tot mai tinere, în fiecare an decedează 120-140 narcomani. În anul 2007 oficial la evidență se aflau 1059 de persoane.

Dependența de droguri este o provocare pentru Moldova. Numărul celor care se droghează crește alarmant. La Dispensarul Republican de Narcologie sunt înregistrate 11660 de persoane, cu 870 mai multe decât în 2016. Cei mai mulți consumatori de droguri sunt bărbați. Doar șapte la sută dintre cei care sunt la evidența medicilor sunt femei.

Potrivit datelor Centrului Internațional Antidrog, în ultimii trei ani, consumul de droguri s-a triplat în rândul adolescenților. Este vârsta când ei vor să experimenteze. Foarte mulți sunt frustrați, foarte mulți se ciocnesc de problemele din societate și nu fac față acestor probleme.

Și numărul traficantilor de droguri identificați de polițiști este în creștere. Cifrele sunt alarmante. Direcția antidrog, la moment este antrenată în depistarea și documentarea persoanelor care introduc prin cale de contrabandă aceste droguri și ulterior le realizează, astfel punând în pericol întreaga societate. Potrivit statisticilor, în lume, aproximativ 200 de milioane de oameni consumă droguri cel puțin o dată pe an. Dintre aceștia, 25 de milioane sunt considerați dependenți. În fiecare an, 200000 de persoane mor din cauza bolilor provocate de consumul de droguri.

Societatea contemporană pășește cu pași gigantici înainte, spre viitor. Dar alături de progres, lumină și frumos își află loc și viciul, întunericul, urâtul și etc. Un astfel de viciu este narcomania, care stopează dezvoltarea.

Epidemia narcomaniei s-a răspândit în Republica Moldova în anii 1980-1985, când s-a început campania combaterii beției și alcoolismului. Creșterea

narcomaniei drept urmare a imposibilității procurării băuturilor alcoolice, după ce au fost distruse plantațiile de vii.

Legalizarea vânzării produselor alcoolice în ultimii ani n-a provocat scăderea numărului cazurilor de narcomanie. În mod deosebit este răspândită narcomania în orașele mari ale Republicii, municipiile: Chișinău, Bălți, Tiraspol; județele: Soroca, Orhei, Râbnîța, Râșcani, Edineț. Este alarmat faptul că, numărul persoanelor care consumă droguri se dublează fiecare 4 ani, și acest proces este în permanentă creștere. Datele statistice denotă că, majoritatea narcomanilor sunt tineri, vârsta cărora nu depășește 30 ani. Majoritatea narcomanilor (circa 90%) nu sunt încadrați în câmpul de muncă.

Este știut faptul, că narcomanii tind să se grupeze. Conform statisticii, circa 42-45% de narcomani se droghează în grupuri, 30-32% procură droguri de la difuzori, restul prepară drogurile de sine stătător. Nivelul de studii al narcomanilor este foarte scăzut, din ei n-au absolvit școala 84%. Întrucât interesul față de învățatură la narcomani scade brusc, majoritatea din ei părăsesc școala, se ocupă cu vagabondajul, locuiesc în spelunci, unde însușesc caracteristicile consumării drogurilor.

Cea mai importantă și actuală problemă la momentul de față ale dezvoltării societății noastre contemporane este legalitatea și ordinea de drept în Republica Moldova.

Asigurarea legalității și a ordinii de drept constituie una din principalele funcții ale statului. Aceasta se exprimă prin faptul că, legalitatea și ordinea de drept fac parte din principiile întregului sistem politic al statului.

În această activitatea de menținere și asigurare a legalității ordinii de drept un mare aport este adus de către organele de drept ale statului. Activitățile acestor organe o constituie lupta cu diferite fenomene social periculoase, prevenirea și profilaxia lor. În acest sens ca un fenomen al patologiei sociale apare și narcomania.

Narcomania este un fenomen social periculos, apărut ca rezultat al consumării intenționate, ilegale și sistematice a substanțelor narcotice, asupra cărora se răspândesc măsurile de control juridic internațional și statal, determinând infectarea periodică sau cronică, negative pentru persoană și care prezintă pericol pentru societate.

Narcomania este o boală, care condiționează o atracție față de consumarea mijloacelor narcotice, în rezultatul căreia activitatea vitală a organismului uman se menține la un nivel determinat prin consumul lor și care duce la împiedicarea funcționării normale a acestui organism. La etapa deprinderii organismului

cu mijloace narcotice consumul lor era legal, deși mai târziu s-a transformat în ilegal, într-un fenomen social periculos.

#### ***Cauzele consumului de droguri sunt:***

- anumiți idoli ai tinerilor, care consumă droguri,
- beneficiază de o largă publicitate,
- curiozitate,
- disponibilitatea drogului,
- mass-media,
- mediul familial,
- mediul social,
- mediul școlar,
- personalitatea,
- presiunea grupului,
- tendință de experimentare.

#### ***Riscuri pentru sănătate***

Riscurile pentru sănătate variază în funcție de tipul de drog, modul de administrare și statusul afectiv, fizic și nutrițional al consumatorului. Consumul cronic de droguri poate produce afectare hepatică, infecții și afecțiuni neurologice, mortinatalitate, retard de creștere fetală și morbiditate neonatală.

Supradoza este cauza principală de deces prematur dar mai există și alte cauze ca șocul anafilactic, septicemia, endocardita, hepatita și violența cu o creștere a nivelului sinuciderilor. Abuzul de droguri cauzează și alte tipuri de probleme comportamentale în familie și societate: accidente, absentismul, delinquența, suicidul, etc. Narcomanii cronici au tendința de a-și abandona familia, școala și au un cerc de prieteni unde consumul de droguri este foarte răspândit. De cele mai multe ori, părinții lor sunt ei înșiși alcoolici ori consumatori de droguri. Deoarece consumul de droguri este ilegal, utilizatorii și furnizorii sunt direct sau indirect implicați într-o rețea de delinquență și posibil de violență.

#### ***Măsurile de prevenire și combatere a narcomaniei:***

- control asupra distribuției produselor farmaceutice,
- control asupra producerii produselor farmaceutice,
- control asupra producției,
- controlul comercializării,
- controlul folosirii anumitor droguri,
- măsuri de educație pentru sănătate,
- pedeapsă mai ales pentru cei care incită un minor să-și procure sau să utilizeze droguri,
- pedepse aspre pentru cei care fac comerț ilegal cu droguri,
- promovare a modului sănătos de viață.

### **Depistarea precoce a celor care folosesc droguri:**

- agresivitate neobișnuită,
- apatie necaracteristică,
- dispariția a unor obiecte de valoare din casă,
- dispariția banilor,
- îmbrăcăminte ciudată,
- mirosuri ciudate pe piele,
- pete neobișnuite pe piele,
- pierderea interesului pentru muncă,
- pierderea interesului pentru școală,
- pierderea apetitului alimentar,
- pierderea interesului pentru hobby-uri,
- pierderea interesului pentru sporturi,
- pierderea prietenilor,
- schimbarea bruscă a comportamentului,
- schimbarea grupului de prieteni,
- stări de somnolență,
- tendința de tănuire a acestor „prieteni”
- treceri fără motiv de la veselie la tristețe.

Termenul de prevenție include orice activitate care vizează modificarea, reducerea sau întârzierea inițierii consumului de alcool, tutun, droguri într-o anumită perioadă de timp. Specialiștii din domeniul sănătății definesc prevenția orice activitate de reducere a cererii, menită să modifice comportamentul și astfel să reducă dorința de a fuma, bea alcool sau a consuma droguri.

Obiectivul prevenției primare în domeniul consumului de droguri este de a evita inițierea consumului acestora, iar al prevenției secundare de a diminua consecințele negative ale consumului, atunci când acesta a fost totuși început. Prevenția terțiară (reabilitarea) urmărește reducerea deficitului funcțional datorat caracterului evolutiv cronic al dependențelor la droguri precum și a potențialului lor desocializat important, având în vedere că evoluează la vârstele tinere, interferând cu perioada studiilor liceale, postliceale, a formării unei profesii, abilităților sociale sau a întemeierii unei familii.

**Prevenția primară** țintește la realizarea următoarelor obiective:

- diminuarea accesibilității la droguri. Scăderea consumului este direct proporțională cu reducerea locurilor de vânzare și invers proporțională cu prețul,
- diminuarea motivației inițierii consumului de droguri la tineri (grupele de vârstă de risc maxim sunt 10-20 de ani) prin mesaje adecvate și vectori eficienți, credibili,
- diseminarea în opinia publică a unor cât mai relevante informații privitoare la consecințele devastatoare ale adicției,

- promovarea alternativelor sănătoase, non-drog.

**Prevenția secundară** o regăsim în reducerea utilizării nocive sau a gradului de nocivitate a uzului de droguri ilegale, ținând ameliorarea integrării sociale a utilizatorilor, normalizarea existenței lor în condițiile în care abținerea rămâne mai mult sau mai puțin un deziderat sau chiar unul din modurile de a evita problemele reale ale acestui flagel social. Dacă o persoană care folosește droguri nu este capabilă să renunțe la ele, ea trebuie asistată pentru a o determina să reducă nocivitatea consumului asupra sa sau a altora.

**Prevenția terțiară** implică prevenirea recăderilor în cadrul unei boli sau limitarea efectelor nocive ale consumului de droguri într-o fază precoce a acestuia. Această formă de prevenție este de obicei strâns legată de intervențiile terapeutice.

Narcomania ca boală, provocată schimbării patologice în organismul persoanei, se caracterizează prin următoarele, care include în sine:

- capacitatea lui de a rezista și nu de a obține dereglări esențiale după folosirea sistematică a cantităților de droguri permanent mărite, care depășesc doze mortale,
- dependența fizică - adică schimbarea funcțiilor organismului, care s-a deprins cu intoxicația permanentă, și numai consumând droguri funcționarea organismului este relativ satisfăcătoare,
- dependența psihică, adică starea de nesatisfacție, cu gândurile despre consumarea drogurilor,
- schimbarea activității organismului.

Consumătorii de droguri au nevoie de asistență medicală, fără care boala progresează și duce la distrugerea organismului, iar uneori – la moarte.

În plan social - narcomania face din om o ființă socialmente periculoasă, distrugând psihic, impunându-l să treacă la modul de viață antisocial. Narcomania se răspândește ca o epidemie și dăunează sănătății întregului popor. Pentru lichidarea cauzelor și condițiilor narcomaniei sunt necesare, nu numai forțele organelor de drept, ale medicinei, cât și forțele întregii societăți.

Îmbolnăvirea de narcomanie are consecințe sociale negative. Cercul de prieteni și cunoscuți al narcomanilor se limitează la persoanele care consumă mijloace narcotice, se micșorează activitatea lor socială, are loc degradarea personalității, ce determină trecerea persoanei pe calea antisocială, în același timp de comportare criminală.

Trebuie să scoatem la lumină cauza și să o acceptăm, pentru că apoi să putem găsi singura soluție definitivă la problema drogurilor.



Infracțiunile legate de traficul de droguri sunt următoarele:

- consumarea mijloacelor narcotice fără prescripția medicului,
- desfacerea ilegală a mijloacelor narcotice,
- evidență,
- expedierea ilegală în scop de desfacere,
- fabricarea sau desfacerea substanțelor cu efect puternic și toxice,
- fabricarea,
- încălcarea regulilor de producție,
- îndemnul de a consuma mijloace narcotice,
- livrare,
- păstrarea,
- procurarea sau păstrarea ilegală a mijloacelor narcotice în cantități mici,
- procurarea,
- semănatul sau creșterea macului pentru opiu și a cânepii, a căror cultivare este interzisă,
- sustragerea de mijloace narcotice,
- transportare sau expedierea a mijloacelor narcotice,
- transportarea.

Efectele consumului de droguri asupra sănătății - orice drog este o otravă potențială care poate cauza incapacitate și chiar moarte, dacă este introdus în organism, consumat în cantități greșite, sau amestecat la întâmplare cu alte droguri.

**Tipurile de droguri** utilizate în general, pot fi împărțite în următoarele categorii:

- alcool,
- excitante,
- inhalate,
- marijuana,
- sedative.

Narcoticele deprimă creierul și dau impresia unor senzații de plăcere, putere și superioritate, urmate de letargie, amețală, confuzie și scăderea ritmului inimii și a capacității respiratorii.

Narcoticul se referă în general la opium și la medicamentele contra durerii, în a căror compoziție intră opium. Printre acestea se numără heroina, morfina și codeina.

- Codeina este clasificată, din punct de vedere legal, nu și medical, ca medicament narcotic.
- Heroina, în stare de pulbere albă, este un drog narcotic ilegal. Complicațiile și bolile cauzate de narcotice sunt:
- abcesul cerebral,
- cheaguri de sânge,
- ciroza,
- embolia pulmonară,
- endocardita bacteriană,

- hepatita serică,
- malformațiile,
- SIDA.

Abcesul cerebral - boală, în care puroiul se acumulează în creier se el apare în urma unei infecții. El apare și dacă pacientul are o traumă cranio-cerebrală sau din cauza răspândirii infecției. În cele mai multe cazuri, această boală se formează atunci, când în țesutul cerebral pătrund streptococi, stafilococi și alți microbi. Dacă s-a format un focar de puroi în cazul otitei purulente, sinuzitei, care are un caracter cronic - nu este exclus că acest proces poate provoca progresia abcesului. De multe ori factorul, care provoacă boala (pneumonia și astmul bronșic). Semnele acestei boli sunt:

- creșterea temperaturii se fixează numai în 50% din cazuri,
- durerile de cap,
- în creier se formează o capsulă, iar după două săptămâni, manifestările infecției sunt în scădere,
- paralizia parțială a corpului,
- se observă orbirea la ambii ochi.

Consecințele - abcesului sunt de natură gravă. În primul rând, pot începe procesele inflamatorii ale oaselor craniului, a hidrocefaliei. Unele cazuri provoacă epilepsie.

Cheaguri de sânge - când venele sunt înțepate foarte des, mai ales cu ace nesterilizate, apar cheaguri de sânge sau cicatrice în interiorul venelor.

Ciroza - ficatul reacționează la orice proces inflamatoriu, cum este hepatita, formând un țesut cicatrizat printre celulele sale. Când acest proces de cicatrizare progresa, boala care survine este cunoscută sub numele de ciroză. Suprafața ficatului devine aspră și încrețită, ca o prună uscată. Giroza produce numeroase simptome, printre care:

- greață cronică,
- hemoragie internă,
- inflamarea abdomenului,
- pierderea instinctului sexual,
- scădere în greutate,
- slăbiciune,
- vomă.

Embolia pulmonară - o complicație foarte gravă poate apărea atunci când cheagurile de sânge se desprind și plutesc prin circuitul sanguin spre inimă și plămâni. Pacientul moare din cauza cheagurilor care închid alimentarea cu sânge spre plămâni.

Endocardita bacteriană este o boală determinată de infecția cu diferiți germeni a endocardului. Grefa microbiană se localizează cu predilecție pe valvule patologice, producând la nivelul acestora inflamația endocardului, cu leziuni ulcerovegetante. Endocardi-

tele bacteriene se clasifică în acute și subacute. *Endocarditele acute* - sunt determinate cel mai adesea de stafilococi, boala având caracteristicile unei septicemii. Datorită virulenței germenilor, grefa microbiană se localizează nu numai pe valvule lezate, ci și pe un endocard indemn. *Endocardita bacteriana subacută* - este determinată de germeni cu virulență redusă, cel mai adesea de *Str.viridans*. Factorul care favorizează grefa microbiană este constituit din diferite valvulopatii preexistente – dobândite sau congenitale.

Hepatita serică – inflamarea ficatului este una din problemele obișnuite ale celor care se droghează cu heroină. Aceasta este cauzată de un virus transmis de la persoană la persoană prin ace contaminate. Ficatul se umflă și apar pete neregulate cu inflamații ușor colorate. Hepatita cauzează:

- dureri abdominale,
- îngălbenire a pielii,
- îngălbenirea albului ochilor,
- pierderea poftelor de mâncare,
- slăbiciuni,
- urină închisă la culoare.

Malformațiile – copiii de la femei care au consumat droguri în perioada de sarcină se pot naște morți sau cu numeroase malformații. Unele din acestea includ:

- absența unor membre,
- cerul gurii cu buza despătată (de iepure),
- malformații interne,
- picioare strâmbe.

Malformațiile din naștere pot fi cauzate de numeroase droguri. Femeile însărcinate trebuie să evite toate drogurile, inclusiv alcoolul, de-a lungul întregii perioade de sarcină, dar mai ales în primele trei luni de sarcină.

SIDA – consumatorii care folosesc droguri intravenoase sunt expuși la virusul SIDA prin acele contaminate. Aceștia sunt categoria în care numărul de cazuri de SIDA crește cel mai repede.

Pericolele drogurilor asupra sănătății.

Marijuana – este cunoscută de aproape 5000 de ani, marijuana este unul dintre cel mai puțin înțelese droguri naturale. Afectează starea de spirit și gândirea, la fel ca și alcoolul, și poate cauza halucinații. Cercetătorii sunt preocupați de efecte dăunătoare pe care marijuana la are asupra plămânilor. Fumatul frecvent de marijuana este asociat cu un risc crescut de bronșită emfizem și cancer pulmonar. Printre efecte se numără:

- afecțiuni ale organelor sexuale,
- capacitatea scăzută de a conduce mașina,
- performanțele mecanice reduse,
- scăderea imunității corporale,
- slaba motivație mentală.

Excitantele:

Cocaina (coke, base, crack) și amfetaminele (speed, crank, ice) sunt cele mai răspândite droguri excitante. Acestea stimulează sistemul nervos central și produc:

- excitabilitate,
- frisoane,
- insomnie,
- lipsă de aer,
- moarte,
- puls și tensiune mărită,
- transpirație,
- vorbire rapidă și neclară.

Excitantele pot cauza afecțiuni mentale și alte probleme de sănătate cum ar fi:

Psihoza – stimulantele pot produce stări psihice grave care pot stimula chiar - schizofrenia. Multe accidente rutiere, industriale și etc., sunt datorate comportamentului straniu și dezordonat cauzat de excitante.

Depresia – pe măsură ce stimulează își pierde efectul, consumatorul trece printr-o depresie. Aceasta poate fi atât de gravă încât poate duce la sinucidere. Stimulenții duc la dependență psihică iar cercetările demonstrează că dependența poate deveni și fizică.

Insomnia – imposibilitatea de a dormi este unul din efectele cele mai grave ale stimulenților. Consumatorii pot petrece zile în șir fără să poată dormi normal. Dacă acest fapt nu este reglementat cât se poate de repede, apar stările psihotice.

Halucinonile - aceste droguri sunt substanțe chimice care modifică modul de a vedea și a auzi al consumatorul. Ele produc imagini și sunete în mintea consumatorului, care în realitate nu sunt prezente. LSD, o pulbere albă, cristalină, insipidă și incoloră, produce stări de:

- agitație,
- confuzie,
- depresie,
- euforie,
- frisoane,
- halucinații,
- plus și tensiune mărită,
- pupile dilatate,
- transă.

Poate apărea, de asemenea, și un:

- comportament necontrolat,
- sălbatic,
- temător, mai ales dacă persoana suportă efecte neplăcute imediat după consumarea drogului sau amintiri neplăcute.

Tinerii au nevoie de libertate pentru a face opțiuni adecvate, fără a fi influențați de anturaj. Ei trebuie să

fie capabili să zică nu drogurilor și alcoolului, fără să-și piardă prietenii. Întrucât ei sînt atît de preocupați de a fi acceptați la această vîrstă, în general nu se simt bine să ceară ajutor de la prieteni – deoarece ar putea părea un semn de slăbiciune. Elevii nu vor fi îndrumați să sprijine un prieten care are probleme legate de alcool sau de droguri. Acest lucru trebuie subliniat. Pentru a deveni independenți și pentru a lua decizii înțelepte, sănătoase și sigure, copiii trebuie să învețe cum să evalueze credibilitatea surselor de informații, a sfaturilor și solicitărilor. Deprinderile care îi ajută pe copii să aprecieze pe cine să asculte și pe cine să creadă promovează atitudini de autoprotecție și sporesc respectul față de sine, întărind ideea că și ei pot lua decizii corecte.

Există o mulțime de motive pentru care oamenii recurg la droguri. Însă toate acestea sunt simptomele unei probleme mult mai grave, a unei cauze principale. Astfel de ce un număr atît de mare de oameni talentați și privilegiați preferă drogurile în locul realității zilelor noastre. Nici majoritatea religiilor nu au putut să le satisfacă, și aceasta deoarece au trecut cu vederea principala cauză a problemelor oamenilor.

Există numeroși factori care contribuie la amploarea pe care o ia consumul de droguri. Cei cărora le vine greu să lege relații cu semenii lor recurg la droguri pentru a putea face față situațiilor din societate. Ei cred că drogurile îi ajută să aibă mai multă siguranță de sine, făcându-i să se simtă agreabili, plini de umor și isteți. Alții cred pur și simplu consideră că e mai ușor să consume droguri decât să prea control asupra propriei lor vieți, asumându-și responsabilitățile pe care le implică acest lucru.

Deseori, această problemă a copiilor (consumarea drogurilor) constituie o ocazie dureroasă adusă la adresa noastră, a părinților, precum și la adresa societății în general. Copiii noștri ne solicită extraordinar de mult pe plan fizic și psihic. Dar este de calitate timpul pe care li-l oferim. E mai ușor să le dăm bani ca să ne lese în pace. Chiar mai ușor decât să-i ascultăm când ne vorbesc despre temerile lor, despre speranțele lor sau despre grijile lor.

### Încheiere

Având în vedere toate cele expuse mai sus, lichidând divergențele ce apar în legislație, statul Republica Moldova trebuie și cred că va face tot posibilul pentru ca cetățenii lui să dispună de o sănătate reală și maximum - posibilă, fără de care celelalte valori sociale, bunuri, chiar cele mai suprem, își pierd importanța lor eventuală sau valorică.

Cele relatate mai ne permite a face următoarele concluzii:

- Narcomania din punct de vedere juridic nu poate fi limitat numai prin efectuarea persoanei.
- Narcomania este un fenomen social dificil.
- Maladia se deosebește de alcoolism nu numai după criteriul social – juridic, dar și după cel logic.

### Bibliografie:

1. Aksyuchits, I. V. Prevention of drug and tobacco dependence in school: a manual for educational psychologists, teachers of institutions of general secondary education / I. V. Aksyuchits, V. A. Khriptomich. - Mozyr: White Wind, 2015. -- 215 p.
2. Verkhologov, Vyacheslav Is it possible to defeat drug addiction? Vyacheslav Verkhologov. - M.: Litkon-Press, 2010. -- 224 p.
3. Gribanova, OV. Information technology for the prevention of drug addiction. Class hours, classes, diagnosis of anesthesia / O.V. Gribanova. - M.: Teacher, 2015. -- 268 p.
4. Gursky, S. Attention - addiction! / S. Gursky. - M.: Medicine, 2015. -- 144 p.
5. Zoya, L. Addiction. Pathology or the search for initiation? / L. Zoya. - M.: KDU, Dobrosvet, 2013. -- 208 p.
6. Isaev, Igor Gates of the Abyss. Mystical mechanisms of drug addiction and alcoholism: monograph. / Igor Isaev. - M.: ETP, 2015. -- 368 p.
7. How to help those suffering from the ailment of drunkenness and drug addiction. - M.: Ark, 2010. -- 96 p.
8. Kiyanova, I. V. God's pharmacy. Against bad habits. Alcoholism, drug addiction, smoking, gambling, computer addiction / I.V. Kiyanova. - M.: Publishing House of the Orthodox Brotherhood of St. John the Evangelist, 2010. - 80 p.
9. Konyukova, M. Defeat drug addiction. The road from hell / M. Konyukova. - M.: Phoenix, 2015. -- 160 p.
10. Lagoon, A. Addiction: to prevent danger / Alexandra Lagoon // Happy family. - 2010. - No. 3. - S. 33-36.
11. Lebedeva, O. A. Drugs: myths and reality: (class hour dedicated to overcoming bad habits in students) / O. A. Lebedeva // Education of schoolchildren. 2014. - No. 3. - S. 65-71.
12. Lenskaya, Tatyana. Primary prevention of drug addiction in adolescents: monograph. / Tatyana Lenskaya. - M.: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. -- 188 p.
13. Mendelevich VD. The rationale for the treatment of addiction syndrome: evidence-based narcology against routine clinical practice // Journal of Neurology and Psychiatry. S. S. Korsakova. Special issues. - 2015. - T.115, No. 4.— P.59 - 63.
14. Miroshnichenko, L. D. Drugs and drug addiction. Encyclopedic Dictionary: Monograph. / L.D. Miroshnichenko. - M.: PERO, 2014. -- 404 p.
15. Plotkin FB New trends in Russian narcology: a return to the old power methods of compulsory treatment // Independent Psychiatric Journal. - 2015. - No. 4. - S.13-24.
16. Pyatnitskaya, I.N. Addiction / I.N. Pyatnitskaya. - M.: Medicine, 2012. -- 544 p.



17. Russell, Jesse *Addiction in Russia* / Jesse Russell. - M. : Book on Demand, 2012. - 102 c.
18. *Rational pharmacotherapy in psychiatric practice: a guide for practitioners* / Ed. ed. Yu. A. Alexandrovsky, N. G. Neznanov. - Moscow: Litterra, 2014. -- 1080p.
19. Savina, Catherine "I love him ...". *Family and friends of alcoholics and drug addicts* / Ekaterina Savina. - M. : Veche, Lepta Book, Grif, 2015. - 512 c.
20. Savina, Catherine *the Spiritual thirst. Recovery from alcoholism and drug addiction* / Ekaterina Savina. - M. : Lepta Book, Grif, Veche, 2015. -- 624 p.
21. Urakov, I. G. *Addiction. Myths and reality: monograph.* / I.G. Urakov. - M.: Medicine, 2012. -- 64 p.
22. Barceloux DG (February 3, 2012). „Chapter 60: Marijuana (*Cannabis sativa* L.) and synthetic cannabinoids.” *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*. John Wiley & Sons. pp. 910 - 950.
23. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS (February 2013). „The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis.” *Pharmacotherapy* 33 (2): 195–209.
24. Conner SN, Bedell V, Lipsey K, Macones GA, Cahill AG, Tuuli MG (October 2016). „Maternal Marijuana Use and Adverse Neonatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis.” *Obstetrics and Gynecology*. 128 (4): 713 - 23.
25. Goldenberg M, IsHak WW, Danovitch I (January 2017). „Quality of life and recreational cannabis use”. *The American Journal on Addictions*. 26 (1): 8 - 25.
26. Golub A (2012). *The Cultural / Subcultural Contexts of Marijuana Use at the Turn of the Twenty-First Century*. Routledge p. 82.
27. Hall W (January 2015). „What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use?”. *Addiction*. 110 (1): 19 - 35.
28. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M (October 2015). „Medical Marijuana and Chronic Pain: a Review of Basic Science and Clinical Evidence. „*Current Pain and Headache Reports*. 19 (10): 50.
29. Li MC, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G (October 4, 2011). «*Marijuana use and motor vehicle crashes*». *Epidemiologic Reviews*. 34 (1): 65 - 72.
30. Mena G, Giraudon I, Alvarez E, Corkery JM, Matias J, Grasaasen K, Llorens N, Griffiths P, Vicente J: *Cocaine - related health emergencies in Europe: a review of sources of information, trends and implications for service development*; *Eur.Addict.Res*; 2013, 19 (2): 74-81
31. Murnion B (December 2015). „*Medicinal cannabis*.” *Australian Prescriber*. 38 (6): 212–5.
32. Oltmanns T, Emery R (2015). *Abnormal Psychology*. New Jersey: Pearson. p. 294.
33. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE (February 2014). „*Marijuana: respiratory tract effects*.” *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 46 (1): 65–81.
34. Rogeberg O, Elvik R (August 2016). „*The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised*.” *Addiction*. 111 (8): 1348-59.
35. Schirenbeg A, van Amsterdam J, van den Brink W, Goudriaan AE: *Efficacy of contingency management for cocaine dependence treatment: a review of the evidence*; *Curr. Drug. Abuse. Rev* 2012, 5 (4): 320-331
36. Subbaraman MS (January 8, 2014). „*Can cannabis be considered a substitute medication for alcohol?*”. *Alcohol and Alcoholism*. 49 (3): 292 - 8.
37. Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M (2011). *Psychiatry*. John Wiley & Sons. p. 9.
38. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR (June 2014). „*Adverse health effects of marijuana use*.” *The New England Journal of Medicine*. 370 (23): 2219 - 27.
39. Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. *Designer drugs 2015: assessment and management*. *Addict Sci Clin Pract*. 2015 Mar 25; 10: 8.
40. Zhukova, M.V. *The problem of the prevention of addictive (addictive) behavior in primary school age* / M.V. Zhukova // *Elementary School*. - 2011. - N 3. - S. 98-103.

## ARTICOLE ORIGINALE

## PREVALENȚA ANTICORPILOR ANTICARDIOLIPINICI LA PACIENȚII CU LIMFOM NON-HODGKIN

<sup>1</sup>Sanda BURUIANĂ – dr. șt. med., conf. univ.,

<sup>1</sup>Maria ROBU – dr. șt. med., conf. univ.,

<sup>2</sup>Lucia MAZUR-NICORICI – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

<sup>1,4</sup>Victor TOMACINSCHII - asist. univ.,

<sup>3</sup>Minodora MAZUR – dr. hab. șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>Disciplina de hematologie, Departamentul Medicina Internă,

<sup>2</sup>Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicina Internă,

<sup>3</sup>Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicina Internă,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,

<sup>4</sup>IMSP Institutul Oncologic din Moldova

tel. 022205573, mob. 069384040, [sanda.buruiana@usmf.md](mailto:sanda.buruiana@usmf.md)

### Rezumat.

Din 62 pacienți cu limfom non-Hodgkin (LNH) aflați în staționar, Departamentul Hematologie a IMSPIO din RM, 47 au întrunit criteriile de includere în studiu. La vizita inițială vârsta medie a pacienților a fost de  $64,1 \pm 1,3$  (i-v 37-78) ani, durata bolii-4,3 (i-v 1-12) luni, iar femeile au constituit 42,5%. Anticorpii anticardioliipinici (aCL) au fost depistați la 7 pacienți (14,9%), la ambele sexe (bărbați-4, femei-3), cu predominarea în stadiile generalizate ale bolii-85,1%. În 71,4% focarul tumoral primar a fost confirmat în ganglionii limfatici.

**Cuvinte-cheie:** limfom non-Hodgkin, anticorpi anticardioliipinici, prevalență.

### Summary. The prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with non-Hodgkin lymphoma

47 out of 62 NHL patients hospitalised in the Hematology Department of IMSPIO met the criteria of inclusion in the study. At the first visit,  $64,1 \pm 1,3$  (i-v 37-78) was the average age of patients, the duration of the disease was 4,3 (i-v 1-12) months, and 42.5% of patients were women. Anticardiolipin (aCL) antibodies were found in 7 patients-14.9%, men-4, women-3, with a predominance in advanced stages of 85.1%. In 71.4% the primary tumor focus was detected in the lymph nodes.

**Key-words:** non-Hodgkin's lymphoma, anticardiolipin antibodies, prevalence.

### Резюме. Частота встречаемости антикардиолипидных антител у пациентов с неходжкинской лимфомой

Из 62 пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ) которые принимали лечение в Гематологическом Центре Института Онкологии Республики Молдова, 47 соответствовали критериям для включения в исследование. Средний возраст пациентов составлял  $64,1 \pm 1,3$  (с/в 37–78) года, длительность заболевания - 4,3 (с/в 1–12) месяца, женщины - 42,5%. Антитела к антикардиолипидам были обнаружены у 7 пациентов (14,9%): у 4 мужчин и у 3 женщин, с преобладанием в распространённые стадии заболевания - 85,7%. В 71,4% первичный опухолевый очаг был обнаружен в лимфатических узлах.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, антикардиолипидные антитела, частота встречаемости.

### Introducere

Limfomul non-Hodgkin este una din cele mai frecvente hemopatii maligne [1] și este o neoplazie cu rata de supraviețuire de peste 5 ani de 70% [2, 3]. Durata lungă de monitorizare implică o atenție deosebită în ceea ce privește calitatea vieții acestor pacienți. Pentru interpretarea calității vieții bolnavului cu limfom malign, contează nu doar răspunsul la tratament și supraviețuirea pacienților cu LNH, dar și profilaxia complicațiilor posibile induse fie de boala oncologică, fie de tratamentul citostatic aplicat. Trombembolia este una din complicațiile frecvent înregistrate la pacienții cu tumori maligne [4]. Incidența

complicațiilor tromboembolice la pacienții cu limfom malign variază de la 1,5 la 59,5% [5].

Prevalența anticorpilor antifosfolipidici în populația generală variază între 1-5% și crește la asocierea patologiilor cronice, inclusiv oncologice [6]. Anticorpii anticardioliipinici sunt autoanticorpi care recunosc eronat cardioliipinele de pe exteriorul membranelor celulare, trombocitelor. Factorii de risc protrombotici cunoscuți la pacienții cu limfom malign includ: vârsta înaintată, proces inflamator, catetere venoase centrale, trombofilia, anticorpii anticardioliipinici, obezitate, imobilizare și boală avansată [5]. Anticoagulantului lupic este caracteristic unui proces oncologic, care

uneori poate fi detectat cu câțiva ani anterior primelor manifestări ale procesului tumoral [7]. Prezența anticoagulantului lupic în sângele pacientului constituie un factor de risc protrombotic superior detectării anticorpilor anticardiolipinici IgG, IgM, IgA și/sau  $\beta$ 2-GP-I IgG, IgM [8]. Determinarea lor este utilă pentru a identifica pacienții cu risc înalt de dezvoltare al complicațiilor trombotice [9]. Evenimentul trombotic se poate dezvolta atât în circulația venoasă, cât și în cea arterială și se caracterizează prin rate mari de mortalitate, prin modificarea intensității terapiei specifice, prelungirea duratei de spitalizare și crește costul tratamentului. Acest fapt agravează calitatea vieții pacientului, reducând aderența pacienților la tratament [10].

**Scopul studiului:** Identificarea cazurilor de prezență al anticorpilor anticardiolipinici (aCL) la pacienții primari cu Limfom non-Hodgkin (LNH) pentru a recunoaște probabilitatea de tromboze.

**Materiale și metode:** Studiul a inclus 47 pacienți primari cu diagnosticul stabilit de LNH, în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS (2016): 31-LNH agresiv, 16-LNH indolent investigați complex, inclusiv cercetarea anticorpilor aCL IgG, IgM, anti- $\beta$ 2-glicoproteina I IgG și IgM prin metoda ELISA și al anticoagulantul lupic prin metoda Turbidimetrie. Pacienții la care au fost detectați anticorpii aCL au fost analizați în funcție de vârstă, sex, tipul morfologic al limfomului malign, focarul tumoral primar și stadiul bolii. A fost aplicată definiția Euro-Phospholipid pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici. La vizita inițială vârsta medie a pacienților a fost de  $64,1 \pm 1,3$  (i-v 37-78) ani, durata bolii-4,3 (i-v 1-12) luni. Pentru aprecierea localizării focarului tumoral primar, precum și al gradului de răspândire al procesului tumoral s-au folosit: examenul obiectiv, cercetările imagistice

(radiografia toracelui, tomografia mediastinului și al nazofaringelui, ultrasonografia cavității abdominale și bazinului, computer tomografia), cercetările endoscopice (fibrocolonoscopia, epifaringoscopia, fibrogastroduodenoscopia), investigațiile de laborator (hemoleucograma, analize biochimice) și cercetarea medulogramei prin aspirat și trepanobiopat. Gradul extinderii procesului tumoral a fost apreciat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională adoptată în Ann-Arbor (SUA).

**Rezultate și discuții:** LNH agresive s-au dezvoltat în toate categoriile de vârstă, dar au predominat la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. LNH indolente au fost constatate cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta cuprinsă între 40-49 ani și 60-69 ani (a câte 18,75%, respectiv). Frecvență identică al LNH indolente a fost evaluată și la bolnavii cu vârstele cuprinse între 50-59 ani și mai mari de 70 ani (a câte 31,25%, coresponzător) (figura 1).

Anticorpii anticardiolipinici au fost depistați la 7 pacienți (14,9%) cu LNH: 4 pacienți (57,1%) cu LNH limfocitar din limfocite mici, 2 pacienți (28,6%) cu LNH din celulele zonei de Manta și 1 pacient (14,3%) cu LNH limfoblastic. În toate cazurile, limfoamele maligne au fost B celulare. Deci, putem constata o prevalență mai înaltă a anticorpilor aCL la pacienții cu LNH indolente-57,1%, spre deosebire de LNH agresive (42,9%) (figura 2).

Investigarea complexă al pacienților primari cu LNH agresive și indolente, incluzând studiul anticorpilor aCL IgG, IgM, anti- $\beta$ 2-glicoproteină I IgG, anti- $\beta$ 2-glicoproteină I IgM și lupus anticoagulant, a evidențiat prezența anticorpilor anti- $\beta$ 2-glicoproteine I IgM în 14,3% cazuri și al anticoagulantului lupic în 85,7% cazuri. Anticorpii aCL IgG, IgM, anti- $\beta$ 2-glicoproteină I IgG nu au fost detectați. Deci, constatăm o prevalență mai mare al anticoagulantului lupic, ceea ce este caracteristic proceselor maligne.

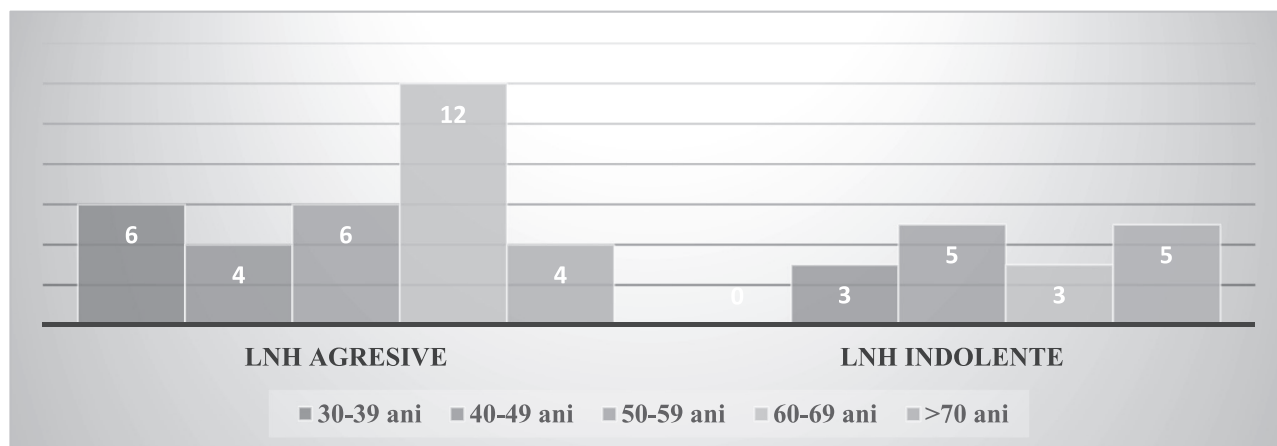


Figura 1. Distribuția pacienților în funcție de tipul morfologic al LNH și vârstă.



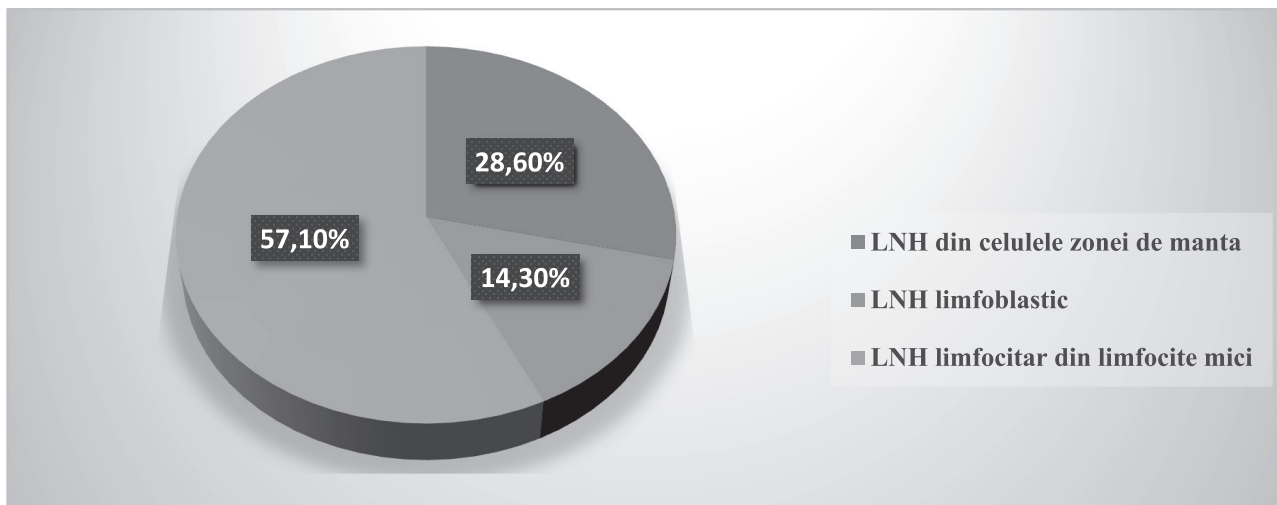


Figura 2. Distribuția prevalenței aCL în funcție de tipul morfologic al LNH.

Anticorpul aCL au fost confirmați pozitivi la 4 bărbați și 3 femei (57,1% și 42,9% respectiv). Debutul LNH la acești pacienți în 71,4% a avut loc în ganglionii limfatici, preponderent în ganglionii limfatici periferici (61,5%), iar în 28,6% cazuri focarul tumoral primar a fost stabilit extranodal: în splină și uter (a câte 14,3% corespunzător) (figura 3).

Prezența anticorpilor aCL a prevalat la pacienții cu LNH cu un grad înalt de diseminare al procesului tumoral. Stadiile generalizate III și IV au fost confirmate în 85,7% cazuri, stadiul II la 14,3% pacienți. Stadiul I nu a fost apreciat nici la unul din acești pacienți. Semnele de intoxicație generală B au fost înregistrate la 28,8% pacienți și s-au manifestat prin scădere ponderală mai mult de 10% în ultimele 6 luni și transpirații nocturne abundente.

#### Concluzii:

1. Anticorpul anticardiolipinici au fost estimați la 14,9% pacienți primari cu LNH, cu predominare în cazul LNH indolente (57,1%).

2. Vârsta medie a pacienților cu LNH și anticorpul anticardiolipinici pozitivi este de 64,1 ani.

3. În 85,7% cazuri a fost confirmată prezența anticoagulantului lupic, ceea ce este caracteristic proceselor maligne.

4. Prevalența anticorpilor anticardiolipinici la pacienții cu LNH nu este în funcție de gen, dar este în funcție de gradul de răspândire al procesului tumoral, cu predominarea lor în 85,7% în stadiile generalizate (III și IV).

#### Bibliografia

- Swann R., McPhail S., Witt J. et al. Diagnosing cancer in primary care: results from the National Cancer Diagnosis Audit. *British Journal of General Practice*. 2018; 68(666):e63-e72.
- Li J., Smith A., Crouch S. et al. Estimating the prevalence of hematological malignancies and precursor conditions using data from Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Cancer Causes & Control*. 2016; 27:1019-1026.
- Issa D., AM van de Schans, Chamuleau M. et al.

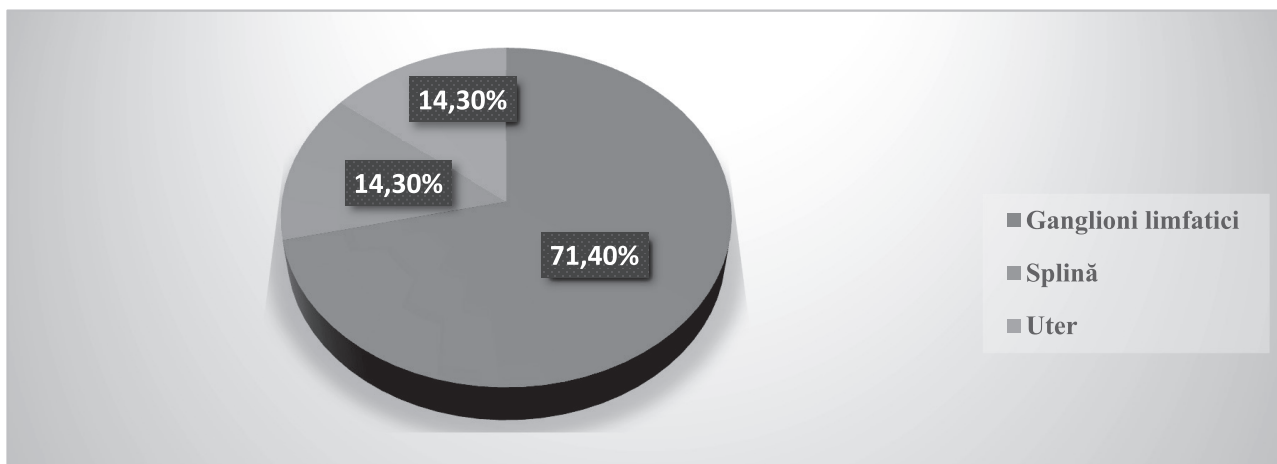


Figura 3. Distribuția pacienților cu LNH cu anticorpul aCL în funcție de localizarea focarului primar tumoral.

Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica*. 2015; 100(4):525-533.

4. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et. al. Venous Thrombembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38:496-520.

5. Murillo C., Ordoñez K., Figueroa E. et. al. Venous Thromboembolism (VTE) in Adults with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) a Retrospective Cohort Study. *Blood* (2017) 130 (Supplement 1): 4906.

6. Manukyan D., Rossmann H., Schulz A. et.al. Distribution of antiphospholipid antibodies in a large population-based German cohort. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54(10):1663-70.

7. Musial J. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Thromb Res.* 2012; 129(3):345-7.

8. Charfurvedi S., Mc Crae K. The antiphospholipide syndrome:still an enigma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015; 1:53-60.

9. Pusterla S., Previtali S., Marziali S. et. al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: Prevalence and clinical significance. *The Hematology Journal* 2004; 5(4):341-6.

10. Vorobiov A., Macațaria A. Trombofilia. Trombozele și tratamentul antitrombotic la pacienții cu patologii oncologice. *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2014; 8(2):139-148.

## TUBERCULOZA REZISTENTĂ LA COPII

Stela KULCIȚKAIA - dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de pneumoftiziologie

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 693 19 109; e-mail: [stela.kulcitkaia@usmf.md](mailto:stela.kulcitkaia@usmf.md)

### Rezumat.

Introducere. OMS estimează în 2020 1 mln copii bolnavi de tuberculoză (TB), 25000 cu TB rezistentă, doar 10% fiind diagnosticați și tratați. TB rezistentă la copii este primară. Diagnosticul și tratamentul TB rezistentă la copii prezintă dificultăți. Scopul lucrării. Studierea impactului factorilor de risc și a particularităților de evoluție a TB rezistentă la copii. Material și metode. S-a efectuat o cercetare retrospectivă descriptivă evaluând foile de observație a 206 copii cu TB rezistentă internați pentru tratament în Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău în perioada de timp 2009-2018. Rezultate. A predominat vârsta  $\geq 15$  ani - 92 (45%). Depistarea activă a constituit 157 (76%), pasivă - 49 (24%) cazuri. Majoritatea - 184 (89%) au fost în contact TB, inclusiv 125 (68%) cu bolnavi de TB rezistentă. Formele clinice de TB au fost: TB ganglionilor limfatici intratoracici - 101 (49%), complex TB primar - 22 (10%), TB infiltrativă - 76 (36%), pleurisie - 4 (2%). IDR 2 UT pozitivă normoergică au avut 126 (61%), hiperergică - 44 (21%), negativă - 33 (16%) copii. Rezistența a fost confirmată prin cultură în 80 (39%) cazuri, în 49 (24%) – s-a administrat tratamentul empiric. Rezultatul tratamentului a fost pozitiv în 100% cazuri. Concluzii. Contactul cu un bolnav TB rămâne factorul de risc major pentru copii. Confirmarea microbiologică a TB rezistente la copii este o dilemă. Copiii tolerează bine preparatele antituberculoase și rezultatul tratamentului este pozitiv.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, rezistență, copii.

### Summary. Resistant tuberculosis in children

Introduction. WHO estimates in 2020 1 million children with tuberculosis (TB), 25000 with resistant TB, only 10% being diagnosed and treated. Resistant TB in children is primary. The diagnosis and treatment of TB in children is difficult. The purpose of the work. Studying the impact of risk factors and the peculiarities of the evolution of resistant TB in children. Material and methods. It was performed a cohort retrospective study that included 206 patients, aged  $<18$ , with resistant TB, for 2009-2018 years, undergoing treatment at the Municipal Clinical Hospital of Phthisiopneumology in Chisinau for the period 2009-2018 years. Results. Age predominated  $\geq 15$  years - 92 (45%). Detected by active screening 157 (76%) patients, passive case finding - 49 (24%). The majority 184 (89%) are from contact clusters, among them 125 (68%) with resistant TB. It was diagnosed with intrathoracic lymph nodes TB 101 (49%), primary TB complex - 22 (10%), infiltrative TB - 76 (36%), pleurisy - 4 (2%). IDR 2 UT resulted in normoergic reaction 126 (61%), hyperergic - 44 (21%), negativ - 33 (16%). Drug resistance, confirmed by culture positive test in 80 (39%) cases, in 49 (24%) - empirical treatment was administered. Positive treatment outcome resulted in 100% cases. Conclusion: Resistant TB in children reflects transmission of a resistant strain from an adult contact source. Confirmation microbiological resistant TB in children is a dilemma. Children tolerate antituberculosis drugs well and the result of treatment is positive.

**Key-words:** tuberculosis, resistance, children.

### Резюме. Резистентный туберкулез у детей

Введение. По оценкам ВОЗ, в 2020 году будет 1 миллион детей с туберкулезом (ТБ), 25 000 - с резистентным ТБ, и только 10% диагностируются и получают лечение. Устойчивый туберкулез у детей является первичным. Диагностика и лечение резистентного туберкулеза у детей представляет трудности. Цель статьи. Изучение влияния факторов риска и особенностей течения резистентного туберкулеза у детей. Материал и методы. Ретроспективное исследование было выполнено с оценкой наблюдения 206 детей с резистентным туберкулезом, госпитализированных для лечения в Городскую клиническую больницу фтизиатрии в Кишиневе в период 2009-2018 гг. Полученные результаты. Возраст преобладал  $\geq 15$  лет - 92 (45%). Активное выявление было в 157 (76%), пассивное - 49 (24%) случаев. Большинство - 184 (89%) находились в контакте с туберкулезом, в том числе 125 (68%) с резистентными туберкулезом. Клиническими формами туберкулеза были: внутригрудных лимфатических узлов - 101 (49%), первичный туберкулезный комплекс - 22 (10%), инфильтративный туберкулез - 76 (36%), плеврит - 4 (2%). IDR 2 UT положительный, нормоэргический - у 126 (61%), гиперэргический - у 44 (21%), отрицательный - у 33 (16%) детей. Устойчивость подтверждена культурой в 80 (39%) случаях, в 49 (24%) - эмпирическое лечение. Результат лечения был положительным в 100% случаев. Выводы. Контакт с больным туберкулезом остается основным фактором риска для детей. Микробиологическое подтверждение детского резистентного туберкулеза является дилеммой. Дети хорошо переносят противотуберкулезные препараты и результат лечения положительный.

**Ключевые слова:** туберкулез, резистентность, дети.

### Introducere

TB rămâne a fi o povară la nivel global - cauza dominantă în morbiditatea și mortalitatea mondială, plasându-se în topul celor 10 patologii „lideri” ai deceselor la nivel global. Conform OMS 1.7 bilioane din populația globului, ceea ce reprezintă 23% (1/4), sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*. La nivel global, diagnosticul de TB în anul 2018 a fost stabilit la 10 mln. adulți și 1 mln. copii. Cu atât mai mult, o îngrijorare majoră o prezintă TB rezistentă la medicamente. În 2019 OMS menționează în cadrul *Global Tuberculosis Report* că de TB rezistentă în 2018 au suferit  $\frac{1}{2}$  mln. persoane. În 2020 se estimează 1 mln. copii bolnavi de TB, 25 000 din ei - cu TB rezistentă. TB-boală la copii este cunoscută drept un indicator epidemiologic, fiind rezultatul transmiterii infecției de la adulții bolnavi [1, 2, 3, 2, 4]. Astfel, la nivel mondial, ultimele rapoarte menționează 1 mln. de copii (0- 14 ani) bolnavi cu TB și 727 000 mii cazuri cu vârsta cuprinsă între 10-19 ani. 52% dintre copiii bolnavi fac parte din categoria de vârstă 0-5 ani, ceea ce argumentează afirmația OMS privind greșelile de diagnostic, lipsa raportării cazurilor către programele naționale TB, care constituie la acest grup 69%, față de vârsta 4-14 ani cu 40% [54, 69, 70]. Cu privire la TB MDR la copii se estimează 25 000 cazuri, 1200 cazuri TB XDR și 58 000 cu monorezistență la izoniacidă (TB HMR) [1, 2, 3, 2, 4].

Situația epidemiologică a TB este alarmantă și în Republica Moldova, deși pe parcursul ultimilor ani se urmărește o stabilitate, datorită eforturilor depuse. Nu trebuie neglijată includerea RM în rândul celor 30 de state cu povară înaltă a tuberculozei rezistente, prezentată în cadrul *Global Tuberculosis Report*, 2019 [1].

Evoluția cazurilor de TB la copii este demonstrată în figura de mai jos [7, 9].

Tabloul clinic al TB rezistente la copii nu este diferit de cea sensibilă, de aceea depistarea și diagnosticul constituie o adevărată provocare. Comparativ cu adulții există un șir de variații, legate de particularitățile de vârstă. Astfel, conform severității și prezentării clinice, copii  $\leq 2$  ani dezvoltă o formă mai severă, diseminată sau meningită tuberculoasă, respectiv cu mortalitate crescută. Mai mult ca atât, aceștia alcătuiesc 50% dintre toate cazurile TB, inclusiv și TB MDR. O altă particularitate copiilor până la 2 ani o constituie imaturitatea hepatică, respectiv metabolizarea preparatelor medicamentoase are loc mai lent decât la cei mai mari. Categoria de vârstă 2-12 ani tind să aibă TB paucibacilară, non-cavitară. Cei mai mari de 10 ani au o patologie similară adulților, cu cavitați vizualizate la radiografia pulmonară și respectiv prezintă risc de a transmite infecția [1, 5, 6, 7].

Identificarea rezistenței la copii prezintă impedimente, datorită dificultății acestora de a expectora sputa, formelor frecvent extrapulmonare, TB paucibalară și overlap-ului simptomatic cu alte patologii ale copilului. Respectiv, confirmarea bacteriologică, moleculară a rezistenței este la fel de problematică. Mai mult ca atât, standardul de aur - detectarea prin cultură a *Mycobacterium tuberculosis*, oferă confirmarea diagnosticată clinico-radiologic, doar în 15-20% cazuri. Obiectivul Strategiei END TB, Child and Adolescent Working group, 2018, menționează necesitatea introducerii unui test de diagnostic rapid, care nu este bazat patogenetic sau prin utilizarea sputei și care să testeze probe ușor de obținut [1, 2, 6].

Tabloul epidemiologic al TB în cazul copiilor este îngrijorător, în special din punctul de vedere al diagnosticului și asigurarea tratamentului [1, 2, 3, 7, 8].

**Scopul cercetării.** Studiarea impactului factorilor de risc în dezvoltarea rezistenței și a particulari-



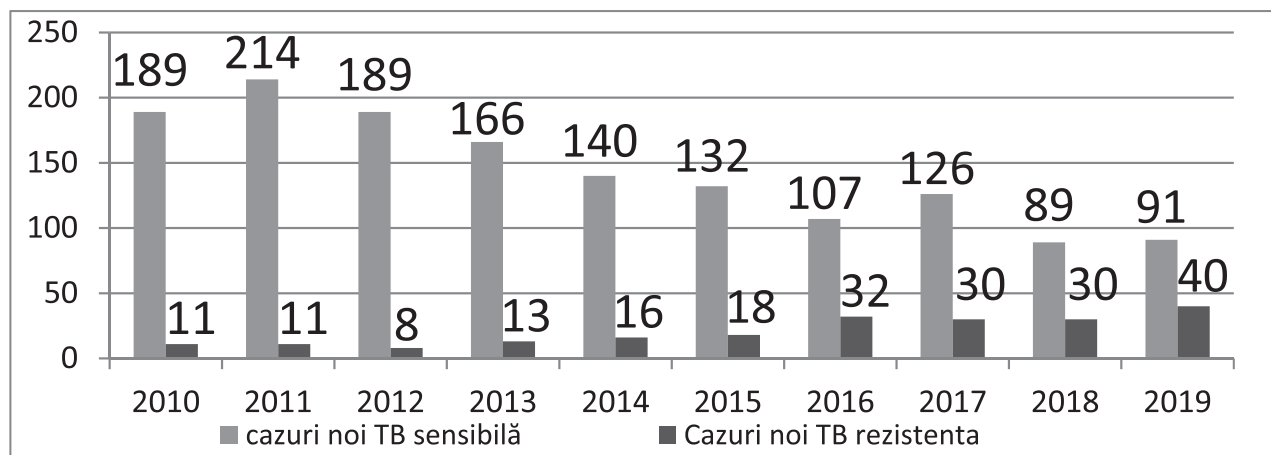


Figura 1. Numărul cazurilor noi de TB la copii.

tăților de evoluție a TB rezistente la copii, pentru un management eficient al patologiei.

**Material și metode.** S-a efectuat o cercetare retrospectivă, descriptivă și selectivă evaluând foile de observație a 206 copii cu TB rezistentă internă pentru tratament în secția copii, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din Chișinău, în perioada de timp 2009-2018. Procesarea statistică a datelor obținute a fost efectuată utilizând Microsoft Excel XP, s-a calculat eroarea reprezentativă (eroarea standard, ES).

**Rezultate.** Analiza datelor referitor la cazurile de TB rezistentă la copii în perioada anilor 2009-2018 a fost stabilită repartizarea cazurilor pe ani, prezentată în figura 1, cele mai multe cazuri înregistrându-se în ultimii trei ani.

Repartiția copiilor de TB rezistență pe genuri a reliefat o ușoară predominare a băieților - 111 cazuri ( $54,0 \pm 4,07\%$ ), față de fete cu o pondere de 95 ( $46,0 \pm 4,07\%$ ) cazuri. Raportul fete/băieți a constituit 1:1,2. Repartizarea conform grupelor de vârste a scos în evidență faptul că cele mai multe cazuri, aproximativ o treime, au fost în categoria de vârstă 15-18 ani - 92 ( $45 \pm 3,84\%$ ) și 0-5 ani - 63 ( $31 \pm 3,84\%$ ) cazuri.

Analizând căile de depistare s-a stabilit că a predominat depistarea activă (examenul profilactic) - în 157 (76%), iar depistarea pasivă (examinarea copiilor simptomatici) a fost în 49 (24%) cazuri. Majoritatea - 184 (89%) copii au fost în contact TB, inclusiv în 125 (61%) cazuri sursa de contact era cu TB rezistentă.

Analiza factorilor de risc ce influențează evoluția TB sub aspectul epidemiologic esențial - contactul cu bolnav de TB a stabilit că majoritatea copiilor se infectează în cadrul contactului intradomiciliar, cu părinți sau rude apropiate, precum frați/surori, buni. Distribuția copiilor conform sursei de contact a fost următoarea: cu părinții - 122 ( $66,7 \pm 3,85\%$ ) pacienți, urmat de contact cu rude apropiate - 21 ( $11,3 \pm 2,59\%$ ). Contactul TB nu a fost posibil de identificat în 9 cazuri ( $5,3 \pm 1,83\%$ ). Administrarea chimioterapiei preventive anterior depistării TB a fost menționată doar la 21 copii, care constituie  $\approx 10\%$  cazuri din numărul total.

Statutul socio-economic precar este un factor de risc decisiv în evoluția infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*. În categoria pacienților cu condiții nesatisfăcătoare de viață: lipsa domiciliului stabil, supraaglomerarea încăperilor de locuit, bucătărie comună pentru mai multe familii, locuință umedă întunecoasă

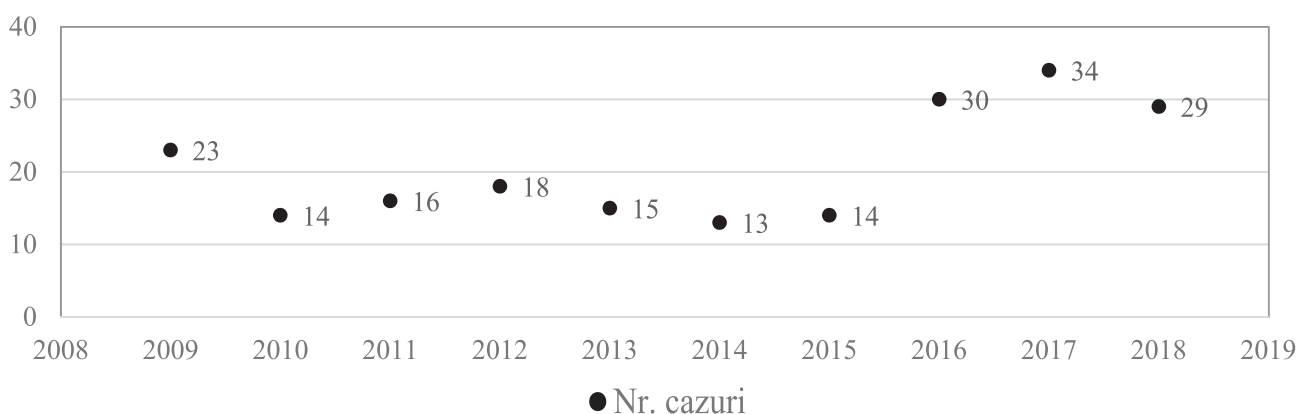


Figura 2. Distribuția cazurilor pe ani.

au fost constatate în 118 (57,3±4,04%) cazuri, în 92 (44,6±4,05%) cazuri părinții copiilor nu aveau un loc stabil de muncă. Migrația este cunoscută drept un factor social în dezvoltarea TB. Din familie de migranți au fost 25 copii (12±2,65%).

Analiza prezenței comorbidităților a demonstrat asocierea TB rezistente cu un șir de patologii care influențează nemijlocit riscul bolii, evoluția afecțiunii și potențial de traversare a TB sensibile în TB rezistentă, deși în cadrul studiului s-a observat mai frecvent prezența TB rezistente primare. Am constatat prezența TB în asocieri cu maladii concomitente la 65 de pacienți, care constituie 1/3 din totalitatea lotului. Astfel, cea mai frecventă afecțiune asociată este anemia - 15 (23,1±5,23%), urmată de maladiile cronice respiratorii (astm bronșic, bronșite cronice) - 8 (12,3±4,07%), alergologice - 8 (12,3±4,07%), ulterior, prezența bolilor neuropsihice (schizofrenie, encefalopatii) - 7 (10,8±3,84%), maladiilor cardiovasculare - 6 (9,2±3,59%) și maladii ale tractului gastro-intestinal (enterobioza) - 6 (9,2±3,59%). În număr mai mic s-au întâlnit antecedentele chirurgicale - 3 (5,7±3,17%) și maladia HIV - 2 (3,1±2,14%): ambii pacienți administrând TARV la momentul depistării TB și maladia cronică renală - 2 (3,1±2,14%). Imunizarea specifică cu vaccinul BCG este o metodă de prevenție a formelor grave de TB la copii, precum TB miliară și meningita tuberculoasă. Copii vaccinați au fost 185 (90±2,45%), nevaccinați - 21 (10±2,45%).

Lotul de copii a fost analizat din perspectiva tipului de caz clinic. S-a observat faptul că majoritatea pacienților s-au încadrat în categoria „caz nou” - 181 (88,0±2,65%). Doar 11 (5,3±1,83%) copii au fost internați cu recidivă de TB. Cu „retratament” după eșec terapeutic au fost 8 (4,0±1,60%) - pacienți. În final, cu „retratament” după ce au fost pierduți din supraveghere - 5 (2,67±1,32%) - pacienți. Cazuri cronice nu au fost identificate. Așadar, se constată cazurile noi ca fiind cu TB rezistentă primară - 88% și restul cazurilor - 12% cu TB DR secundară.

Pattern-ul diagnosticurilor clinice analizate în studiu a elucidat faptul că celor mai mulți pacienți li s-a stabilit diagnosticul de TB ganglionilor limfatici intratoracici - 101 (49,2±4,08%), respectiv formă de TB extrapulmonară, urmat de TB pulmonară infiltrativă - 76 (36,8±3,90%) și complex tuberculos primar - 22 (10,7±2,52%) pacienți. Cu diagnosticul de Pleurezie TB au fost - 4 (2,0±1,14%) copii și 3 (1,3±0,94%) cu TB pulmonară diseminată.

Confirmarea microbiologică a TB rezistente la copiii reprezintă o problemă condiționată de mai multe momente: dificultăți în colectarea produsului patologic, predominarea formelor extrapulmonare de TB, copiii sunt paucibaciliferi. În cazurile copiilor incluși

în studiu confirmarea microbiologică a fost următoarea: prin examenul microscopic BAAR pozitiv s-a detectat în cazul a 27 (13,3±2,78%) pacienți. Etiologia TB prin creșterea culturilor de *Mycobacterium tuberculosis* pe mediu Lowenstein-Jensen (mediu solid) a fost la 37 (24,7±3,52%) pacienți. Identificarea *Mycobacterium tuberculosis* pe mediu lichid (BACTEC) a fost în 43 (21,3±3,34%) cazuri. Utilizarea tehnicii PCR XpertMTB/RIF începând cu anul 2013 în RM a adus noi speranțe în rapiditatea diagnosticului TB, în special al celei rezistente. Etiologia TB și rezistența la rifampicină prin metoda de polimerizare în lanț a fost confirmată la 34 (16,7±3,04%) pacienți. Astfel confirmarea microbiologică prin toate metodele a cumulat 76% copii, în restul 24% cazuri confirmarea TB a fost clinico-radiologică.

Examenul radiologic a fost prioritar în examinarea copiilor cu tuberculoză rezistentă. Afectarea ganglionilor limfatici intratoracici au avut 101 (49,2±4,08%) pacienți, inclusiv 36 (15,7±2,40%) cu diseminatie. Printre copiii cu afectare pulmonară - 101 (49,2%) - TB infiltrativă, complex primar și TB diseminată, afectare bilaterală au avut 34 (14,8±2,34%), cu destrucție 34 (14,8±2,34%), afectare pulmonară unilaterală - 28 (12,2±2,16%), prezența cavernelor - 9 (3,9±1,28%), atelectazie - 9 (3,9±1,28%) pacienți.

Printre copiii cu rezultat pozitiv al culturilor și cu Xpert/RIF pozitiv (114 - 55%), în care cazuri a fost posibil de determinat sensibilitatea micobacteriilor a predominat multirezistența (MDR TB) (rezistență la rifampicină+izoniazidă) - 87 (76,4±4,75%), polirezistență au avut - 13 (11,1±3,51%), monorezistență - 8 (6,9±2,84%) și rezistență extinsă (XDR TB) - 6 (5,6±2,56%) pacienți.

Pe lângă examenul radiologic și bacteriologic a fost efectuat în totalitate și testul cutanat la tuberculină. Rezultat pozitiv - prezența papulei  $\geq 5$  mm la nevaccinați BCG și papulă 10-16 mm la vaccinați BCG au avut 126 (61,3±3,98%) pacienți. Rezultat hiperergic, interpretat precum diametrul papulei  $\geq 17$  mm sau reacție veziculonecrotică, sau limfangită și/sau adenopatie regională au avut - 44 (21,3±3,34%) pacienți. Rezultat negativ, interpretat în cazul prezenței doar a hiperemiei, punct în locul injectării sau papulă  $\leq 4$  mm la nevaccinați BCG și  $\leq 9$  mm la vaccinați BCG s-a identificat la 33 (16,0±2,99%). Neexaminați au constituit 4 (2,0±1,14%) copii.

Tratamentul administrat copiilor cu TB rezistentă a fost conform schemei standard în 144 (70±4,06%), empiric - 49 (24%), individual - 12,3 (6,0±1,94%) cazuri. Modificarea schemei de tratament a fost la 36 de pacienți (17,4±3,09%), cauzele fiind prezența reacțiilor adverse. Cele mai multe reacții adverse s-au încadrat în categoria „toxice” - 17 (47,2±9,80%), urmate

de reacții adverse alergice - 8 (22,2±8,54%), mixte - 7 (19,04±8,00%) și altele- 4 (11,0±7,33%) cazuri. Eficacitatea tratamentului s-a determinat prin monitorizarea clinico-radiologică și microbiologică. Dinamică clinică pozitivă a survenit la 2 luni de tratament la - 85% pacienți, ≥2 luni- 15% pacienți. Dinamică radiologică pozitivă a fost detectată la 78% după 6 luni de tratament. Rezultatele finale ale tratamentului au fost stabilite în baza resurselor oferite de către Sistemul Informatic de Monitorizare și Evaluare a Tuberculozei. Respectiv, cu rezultatul „tratament încheiat” au fost cei mai mulți copii - 50 (33,3±3,85%), în categoria „vindecă” s-au încadrat- 49 (32,7±3,83%) pacienți, 27 (18,0±3,14%) sunt din categoria „altele”, prevăzută pentru pacienții a căror date nu au fost înscrise în sistem sau care nu au finalizat tratamentul, pierduți din evidență - 17 (11,3±2,59%), eșec - 8 (5,3±1,83%).

**Discuții.** Pentru anumite grupuri de vârstă sunt bine cunoscute diverse particularități distinctive. În cazul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis* se atestă un risc major în cazurile copiilor cu vârsta mai mare de 15 ani reieșind atât din perturbările hormonale caracteristice cât și distincțiile psiho-emoționale cunoscute pentru acest grup de vârstă. Totodată, este mare riscul și pentru copiii cu vârsta de până la 5 ani reieșind din imaturitatea proceselor imuno-protectoare și intimitatea mai mare al contactului posibil cu un adult bolnav de TB. În 1/3 s-a determinat evoluție complicată a bolii: pleurezie, hemoptizie, insuficiență respiratorie.

Diagnosticul TB rezistente la copii constituie un proces complex care include în sine mai multe elemente, începând cu un examen obiectiv detaliat, urmat fiind de examenul microbiologic: microscopie, metoda culturală, XpertMTB/RIF și examenul radiologic. La majoritatea pacienților cu examen bacteriologic pozitiv a fost confirmată multirezistența. Tabloul radiologic a demonstrat la o treime pacienți afectare pulmonară extinsă cu destrucții, caverne, pleurezie, atelectazie și 50% cu afectarea ganglionilor limfatici intratoracici.

Tratamentul TB rezistente constituie un proces îndelungat și dificil de elaborat, întrucât necesită adaptarea preparatelor la greutatea pacientului, forma clinico-radiologică, prezența comorbidităților, neapărat se iau în considerare rezultatele sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* și posibilitatea apariției unor eventuale reacții adverse, frecvent toxice. Fiind o provocare confirmarea rezistenței *Mycobacterium*

*tuberculosis* la copii deseori impune un tratament empiric – indicat conform sensibilității sursei de contact. Copiii tolerează mult mai bine tratamentul antituberculos deoarece, comparativ cu adulții, sunt prezenți mai puțini factorii care influențează aderența la tratament. Respectiv și rezultatele tratamentului la copii sunt pozitive întotdeauna, copii se pot vindeca de TB rezistentă.

### Concluzii

La copii predomină rezistența primară - 132 (88,0±2,65%). Confirmarea bacteriologică a rezistenței la copii cu diferite forme de TB, rămâne a fi o provocare, datorită infecției paucibacilare, dificultății de a colecta sputa. Confirmarea prin cultură a fost în 1/3 cazuri. Evoluția TB rezistente la copii în majoritatea cazurilor este favorabilă, cu rezultate pozitive ale tratamentului.

### Bibliografie.

1. World Health Organization. *Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents in the WHO European Region*. Geneva, 2019.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. Geneva, 2019.
3. World Health Organization. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance*. Geneva, 2016. Disponibil la: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250614/1/9789241549899>.
4. Zignol M, Sismandis C, Falzon D, et al. *Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance*. *European Respiratory Journal*, 2013; 42(3):701-7. doi: 10.1183/09031936.00175812.
5. World Health Organisation. *Tuberculosis country profiles*. Geneva, Switzerland, 2019. Disponibil la: <https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>.
6. Schaaf S.H. *Prevention and management of MDR-TB in children*. Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, 2016. Disponibil la: [https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/SimonSchaaf\\_MDRTB.pdf](https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/SimonSchaaf_MDRTB.pdf).
7. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. *Prevenirea și combaterea tuberculozei în Republica Moldova*. Discutată în cadrul Comisiei protecție socială, sănătate și familie, 2019. Disponibil la: <https://msmps.gov.md/ro/content/>.
8. Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. Boston, USA: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; July, 2018.
9. Protocolul Clinic Național. *Tuberculoza la copil*. Chișinău, 2020. 180 p.



## EVALUAREA RAȚIONALITĂȚII ANTIBIOTICOPROFILAXIEI PERIOPERATORII

Ianoș COREȚCHI – dr. șt. med., conf. univ.,  
Cristina GARABĂ – student, grupa M1406

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 69097 202; yanosh@gmail.com

### Rezumat

Profilaxia antibacteriană perioperatorie (PAP) irațională favorizează selectarea tulpinilor bacteriene rezistente, mărește costul tratamentului și durata spitalizării. Raționalitatea PAP a fost estimată în 5 secții chirurgicale la 100 pacienți prin evaluarea timpului de administrare a medicamentelor antibacteriene raportat la momentul inciziei și duratei utilizării lor. În 36% cazuri medicamentul antibacterian a fost administrat după incizia pielii. În 84% din cazuri durata administrării a depășit 24 ore. Cele observate demonstrează, că PAP este în mare parte deficientă.

**Cuvinte-cheie:** perioperator, profilaxie, antibacterian

### Summary: Evaluation of the rationality of perioperative antibiotic prophylaxis

Irrational perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) promotes the development of microbial resistance, increases the cost of treatment, and prolongs the length of hospital stay. The rationality of PAP was assessed in 5 surgical departments on 100 patients by evaluating the time of administration of antibacterial drugs in relation to the time of incision and the duration of their use. In 36% of cases, the antibacterial drug was administered after the incision of the skin. In 84% of cases, the duration of administration exceeded 24 hours. The findings show that PAP is largely deficient.

**Key-words:** perioperative, prophylaxis, antibacterial

### Резюме: Оценка рациональности проведения периоперационной антибактериальной профилактики

Иррациональная периоперационная антибактериальная профилактика (ПАП) способствует развитию микробной резистентности, повышает стоимость лечения и продлевает продолжительность пребывания в стационаре. Рациональность ПАП была оценена в 5 хирургических отделениях на 100 пациентах путем оценки времени введения антибактериальных препаратов относительно времени разреза и продолжительности их применения. В 36% случаев антибактериальный препарат вводился после разреза кожи. В 84% случаев продолжительность введения превышала 24 часа. Полученные данные показывают, что ПАП во многом несовершенна.

**Ключевые слова:** периоперационный, профилактика, антибактериальный

### Introducere

Infecțiile chirurgicale (IC) constituie una din cele mai importante probleme de sănătate, plasându-se pe locul 2-3 în rândul infecțiilor nosocomiale. În SUA se înregistrează anual peste 500.000 de IC, cu o incidență de 2-5% în intervențiile extraabdominale curate și de 20% în intervențiile intraabdominale [1, 11]. Complicațiile infecțioase fiind una din cauzele principale a deceselor postoperatorii în majoritatea intervențiilor chirurgicale, profilaxia și tratamentul acestora rămâne a fi o problemă globală multidisciplinară permanent actuală [5, 10].

Antibioticoprofilaxia în chirurgie reprezintă administrarea preparatelor antimicrobiene în caz de intervenții chirurgicale, traume și nașteri cu scop de preîntâmpinare a IC [12]. Fiind efectuată rațional, reduce incidența IC, scade morbiditatea și mortalitatea prin IC, determină micșorarea duratei spitalizării, scăderea costului tratamentului. Pe de altă parte, profilaxia antibacteriană perioperatorie irațională

și utilizarea excesivă a preparatelor antimicrobiene determină dezvoltarea tulpinilor rezistente, mărește costul tratamentului și durata spitalizării. În ansamblu antibioticoprofilaxia perioperatorie este doar o componentă a complexului de abordări direcționate spre reducerea incidenței infecțiilor postoperatorii – controlul riguros al glicemiei, administrarea oxigenului perioperator, menținerea normotermiei, hemostaza adecvata, micșorarea duratei intervenției chirurgicale [4, 6, 13].

Studiul întreprins a demonstrat, că, relativ la grupele de medicamente antibacteriene utilizate, precum și la timpul administrării primei doze și durata administrării medicamentului antibacterian, profilaxia antibacteriană perioperatorie corespunde doar în parte recomandărilor respective internaționale.

### Material și metode

Deoarece cercetarea totală a fenomenului nu este posibilă, culegerea datelor pentru studiul retrospectiv s-a efectuat prin eșantionare, cercetarea efectu-

ată având ca obiect 100 fișe medicale de observație a pacienților (59 bărbați, 41 femei; 7 pacienți – <30 ani, 9 – 31-40 ani, 84 – >40 ani), internați în 5 secții chirurgicale (câte 20 fișe) a IMSP SCR „Timofei Moșneaga” în perioada decembrie 2018 – februarie 2019. *Criterii de includere în studiu:* pacienți chirurgicali adulți cărora li s-a efectuat antibioticoprofilaxia perioperatorie; intervenții curate, curat contaminate, contaminate și murdare; secțiile – chirurgie cardiacă a viciilor dobândite, chirurgie colorectală, chirurgie hepatobiliopancreatică, chirurgie generală, urologie. *Criterii de excludere:* pacienți pediatrici; tratament antibacterian profilactic non-chirurgical sau terapeutic; cazuri în care nu s-a efectuat antibioticoprofilaxia perioperatorie.

În cercetare au fost evidențiate și studiate datele generale ale pacienților, tipul intervenției chirurgicale, prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea IC ce țin de pacient, prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea IC ce țin de intervenție, antibioticoprofilaxia (medicamentul, regimul de dozare, momentul administrării relativ la timpul inciziei și durata administrării). Datele colectate au fost prelucrate în Microsoft Office Excel.

Din factorii de eroare a rezultatelor obținute necesită a fi menționați volumul mic al eșantionului față de colectivitatea generală, obținerea datelor din doar 5 secții chirurgicale ale doar unui spital. Din cauza limitei spațiului de tipar alocat unele aspecte importante ale studiului nu pot fi abordate explicit.

### Rezultate și discuții

În majoritatea cazurilor, profilaxia antibacteriană în chirurgie este una empirică, agentul patogen și susceptibilitatea acestuia la medicament fiind necunoscute. În cazul prezenței indicațiilor pentru efectuare, principiile antibioticoprofilaxiei în chirurgie trebuie să includă asigurarea unei concentrații optime și eficiente a medicamentelor antibacteriene în momentul inciziei. În acest scop, pe lângă cunoașterea particularităților farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor antibacteriene recomandate pentru a fi utilizate, sunt necesare date veridice actuale asupra rezistenței bacteriilor la antibacteriene la nivel local, cunoașterea microorganismelor ce colonizează organul/sistemul respectiv și a celor mai probabili agenți patogeni pentru un anumit tip de infecție, prezența la pacient a comorbidităților, inclusiv predispozante pentru o anumită etiologie infecțioasă etc. toate acestea sunt eficiente doar dacă administrarea dozei profilactice a medicamentului are loc la momentul potrivit (pentru majoritatea medicamentelor – cu 30 min înaintea intervenției chirurgicale), precum și pentru o

perioadă cât mai scurtă (uzual, dar nu permanent – o doză pentru o intervenție de 4 ore) [3, 9].

Considerând medicamentele antibacteriene utilizate, cel mai pe larg a fost administrată ceftriaxona (31%), urmat de cefoperazonă – 29%, 14% – cefuroxima, 12% – ceftazidima, 6% – amoxicilina + ac. clavulanic, 3% – ciprofloxacina, câte 2% – cefotaxima și cefazolina și 1% – ofloxacina.

Conform ghidurilor internaționale de antibioticoprofilaxie, din punct de vedere al eficienței și inofensivității, în marea majoritate a intervențiilor chirurgicale se recomandă de utilizat cu scop profilactic antibacterienele din grupa cefalosprinilor de generațiile I-II și aminopenicilinele combinate [7, 9, 10]. Dar pe lângă eficacitate și inofensivitate trebuie de considerat și tipul intervenției chirurgicale și presupusul agent patogen.

Grupa de medicamente antibacteriene cea mai frecvent utilizată în studiu a fost reprezentată de cefalosporine, dintre care de generația III – 74%, generația II – 14% și generația I – 2%. Se remarcă că predomină utilizarea profilactică a cefalosporinelor de generația III, ceea ce doar în parte corespunde recomandărilor internaționale respective.

**Timpul optimal pentru administrarea profilactică a medicamentelor antibacteriene este cu 30-60 minute înaintea inciziei (ideal ar fi la inducția anesteziei),** ca din momentul inciziei, pe parcursul intervenției și 3-4 ore după incizie în sânge și țesuturi să se mențină o concentrație optimă. Când este utilizată vancomicina sau fluorochinolone în perfuzie, acestea vor fi administrate cu cel mult 120 minute înaintea intervenției chirurgicale, perfuzia fiind finalizată în momentul inducției anesteziei [11]. **Administrarea profilactică a primei doze de medicament antibacterian după incizie este inutilă** și, în anumite circumstanțe, chiar periculoasă [8].

Repartizând colectivitatea de pacienți după timpul inițierii profilaxiei antibacteriene relativ la momentul inciziei s-a determinat că la 39% din pacienți medicamentul a fost administrat cu 120-60 minute anterior debutului intervenției, iar la 25% pacienți – pe parcursul a 60 minute până la incizie (*tabelul 1*). Este îngrijorător faptul, că la 36% din pacienți medicamentul antibacterian a fost administrat profilactic deja după debutul intervenției chirurgicale.

Doar în secția Chirurgie cardiacă a viciilor dobândite principiul inițierii în timp util a profilaxiei antibacteriene perioperatorii a fost respectat în totalitate, la toți 20 pacienți medicamentul fiind administrat pe parcursul unei ore până la debutul intervenției chirurgicale.

Tabelul 1.

## Repartizarea pacienților conform timpului inițierii antibioticoprofilaxiei.

Secția chirurgicală	Timpul inițierii profilaxiei antibacteriene			TOTAL
	120-60 minute înaintea inciziei	< 60 minute înaintea inciziei	După incizie	
Chirurgie cardiacă a viciilor dobândite	0	20	0	20
Chirurgie colorectală	16	3	1	20
Chirurgie hepatobiliopancreatică	4	1	15	20
Urologie	14	1	5	20
Chirurgie generală	5	0	15	20
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

În secțiile Chirurgie colorectală și Urologie, deși a predominat administrare preoperatorie a primei doze, aceasta a fost efectuată preferențial cu 120-60 min până la intervenție. În celelalte 2 secții a predominat administrarea profilactică postoperatorie a antibacterianului (15 cazuri din 20, ceea ce constituie 75%).

Un alt principiu al profilaxiei antibacteriene perioperatorii raționale îl constituie respectare duratei administrării medicamentului. În marea majoritate a cazurilor aceasta este de până la 24 ore, antibacterianul fiind utilizat în doza unică. Readministrarea intraoperatorie a preparatului este recomandată dacă durata intervenției chirurgicale depășește dublul timpului de înjumătățire a medicamentului antibacterian; în caz de hemoragii masive (>1,5 l); în caz de combusții extinse cu exudare masivă [11,13].

În dependență de durata administrării AB cu scop profilactic s-a constatat că 88% din pacienți din toate secțiile incluse în studiu au primit antibacterianul pentru mai mult de 24 ore, utilizarea până la 24 ore determinându-se doar în 12% cazuri (tabelul 2).

Ghidurile internaționale recomandă administrarea AB până la 24 ore, demonstrându-se că administrarea continuă a AB mai mult de 24 ore de la intervenția

chirurgicală nu sporește eficacitatea antibioticoprofilaxiei.

Astfel, la ora actuală în Republica Moldova profilaxia antibacteriană perioperatorie nu este fundamentată prin careva acte legislative naționale, existând doar unele protocoale instituționale [2]. Situația creată face dificilă efectuarea corectă a antibioticoprofilaxiei perioperatorii, cu repercusiunile sus-menționate. Cercetările efectuate în 5 secții chirurgicale a IMSP SCR au demonstrat, că profilaxia antibacteriană perioperatorie corespunde doar în parte recomandărilor ghidurilor respective internaționale. Una din modalitățile de soluționare a acestei probleme o reprezintă elaborarea interdisciplinară a unui ghid (protocol) național de profilaxie antibacteriană perioperatorie și implementarea acestuia în activitatea clinică.

### Concluzii

Considerând criteriile utilizate în acest studiu – timpul de administrare a primei doze de medicament antibacterian raportat la momentul inciziei și durata utilizării acestuia, profilaxia antibacteriană perioperatorie este în mare parte deficientă. Aceasta poate fi determinat de lipsa la etapa actuală a fundamentării

Tabelul 2.

## Repartizarea pacienților conform duratei administrării medicamentului antibacterian

Secția chirurgicală	Durata administrării profilactice a medicamentului antibacterian		TOTAL
	< 24 ore	> 24 ore	
Chirurgie cardiacă a viciilor dobândite	0	20	20
Chirurgie colorectală	1	19	20
Chirurgie hepatobiliopancreatică	3	17	20
Urologie	3	17	20
Chirurgie generală	5	15	20
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>88</b>	<b>100</b>



legale cu privire la utilizarea medicamentelor antibacteriene în scop de profilaxie, inclusiv în chirurgie. Modalitatea logică de soluționare a problemei o reprezintă elaborarea și implementarea interdisciplinară unui protocol național de profilaxie antibacteriană, inclusiv perioperatorie.

#### Bibliografie:

1. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. et al. *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery*. American journal of health-system pharmacy: AJHP:Official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2013; 70: 195-283.
2. Ciobanu G., Șandru S., Groppa S. și al. *Profilaxia antibiotică a infecțiilor chirurgicale*. Ghid instituțional. Institutul de medicină urgentă. Chișinău 2015.
3. Decker B.K., Nagrebetsky A., Lipsett P.A. et al. *Controversies in Perioperative Antimicrobial Prophylaxis* [published correction appears in Anesthesiology. 2019 Dec 13;null]. Anesthesiology. 2020;132(3):586-597. doi:10.1097/ALN.0000000000003075.
4. Dellinger E.P., Gross P.A., Barrett T.L. et al. *Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures*. The Infectious Diseases Society of America. Infection control and hospital epidemiology 1994; 15: 182-8.
5. File T. *New Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery*. Infectious Diseases in Clinical Practice: 2013, - Volume 21 - Issue 3 - p 185-186 doi: 10.1097/IPC.0b013e3182905630

6. Gaynes R.P., Culver D.H., Horan T.C. et al. *Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2001; 33 Suppl 2: S69-77.

7. Ghicavii V., Bacinschi. N, Gușuila Gh. *Farmacologie*. Ed. a 3-a (rev. și compl.). Chișinău, 2012, p. 766-823.

8. Gilbert D.N. et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 47th edition, 2017.

9. Laitin S., Oancea C., Lazureanu V. *Ghid de antibio-profilaxie*. Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie Dr. Victor Babeș din Timișoara, 2016.

10. Munckhof W. *Antibiotics for surgical prophylaxis*. Australian Prescriber. 2005, vol.28: 38-40.

11. Sandesc D., Deutsch P., Grigoraș I. și al. *Profilaxia antibiotică perioperatorie*. Recomandări Societatea Română de ATI (SRATI), 2009.

12. Zagaria MAE. *Antibiotic therapy: adverse effects and dosing considerations*. U.S. Pharmacist. 2013;38(4):18-20

13. Хасанов А.Г., Нуртдинов М.А., Суфияров И.Ф.. *Принципы периоперационной антибиотикотерапии в хирургии*. Учеб. пособие – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018.

## MODIFICĂRILE ACTIVITĂȚII GLUTATION PEROXIDAZEI ÎN SERUL SANGVIN LA ADMINISTRAREA UNOR COMPUȘI COORDINATIVI AUTOHTONI

<sup>1</sup>Valeriana PANTEA - cercetător științific, student-doctorand

<sup>2</sup>Veaceslav POPA - student-doctorand,

<sup>2</sup>Ala FULGA - student-doctorand, asist. univ.,

<sup>1</sup>Inna ȘVETȚ - cercetător științific, student-doctorand,

<sup>2</sup>Olga TAGADIUC - dr. hab. șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>Laboratorul de biochimie,

<sup>2</sup>Catedra de biochimie și biochimie clinică,

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel. +373 686 34 945; valeriana.pantea@usmf.md

#### Rezumat

Identificarea, studiul și testarea unor remedii noi de corecție a dereglărilor ce survin în rezultatul dezechilibrului dintre oxidanți și antioxidanți prezintă un interes deosebit. În studiu a fost cercetată influența compușilor coordinativi ai cuprului autohtoni noi – CMJ-33, CMT-67, TIA-3 și TIA-160, asupra activității GPO în serul sangvin, pentru selectarea celor mai eficienți compuși care ar putea fi utilizați pentru fortificarea protecției antioxidante. Compușii au fost administrați subcutanat în doza 1,0 μM/kg de 3 ori pe săptămână timp de 30 zile șobolanilor de laborator fără pedigree (*Rattus albicans*). Evaluarea activității GPO în serul sangvin a stabilit creșterea moderată a activității enzimei. La administrarea compusului CMJ-33 activitatea GPO (UI/L) a crescut cu 16%, CMT-67 – cu 14%, TIA-3 – cu 12% și TIA-160 – 10%, comparativ cu valorile martorului. Astfel, compușii coordinativi studiați stimulează activitatea GPO, fapt ce argumentează necesitatea continuării cercetărilor activității antioxidante a compușilor menționați.

**Cuvinte-cheie.** Compuși coordinativi ai cuprului, glutation peroxidaza serică.

### Summary. Changes in Glutation Peroxidase Activity in Blood Serum in the Administration of Coordination Compounds.

The identification, study and testing of new remedies for correction of the disorders that occur as a result of the oxidants and antioxidants imbalance is of particular interest. Local copper coordinating compounds – CMJ-33, CMT-67, TIA-3 and TIA-160, influence on GPO activity in blood serum was evaluated, to select the most effective compounds that could be used for strengthening antioxidant protection. The compounds were administered to laboratory rats without pedigree (*Rattus albicans*) 3 times per week for 30 days subcutaneously at a dose of 1.0 µM/kg. Evaluation of GPO activity in blood serum established a moderate increase in enzyme activity. Administration of CMJ-33 increased GPO activity (IU/L) by 16%, of CMT-67 by 14%, of TIA-3 by 12% and of TIA-160 by 10%, compared to the control values. Thus, the studied coordination compounds stimulated GPO activity, which argues the need for further research on the antioxidant activity of these compounds.

**Key-words.** Copper coordination compounds, serum glutathione peroxidase.

### Резюме. Изменения активности глутатионпероксидазы в сыворотке крови при введении местных координационных соединений.

Выявление, изучение и тестирование новых средств для коррекции нарушений, возникающих в результате дисбаланса про- и антиоксидантов, представляет особый интерес. Было изучено влияние локальных координационных соединений меди – CMJ-33, CMT-67, TIA-3 и TIA-160, на активность GPO в сыворотке крови, с целью выбора наиболее эффективных соединений, которые могут быть использованы для усиления антиоксидантной защиты. Соединения вводили подкожно в дозе 1,0 мкМ/кг лабораторным беспородным крысам (*Rattus albicans*) 3 раза в неделю в течение 30 дней. Было установлено умеренное повышение активности ГПО в сыворотке крови. Введение CMJ-33 увеличило активность GPO (IU/L) на 16%, CMT-67 на 14%, TIA-3 на 12% и TIA-160 на 10% по сравнению с контрольными значениями. Таким образом, исследуемые координационные соединения стимулировали активность ГПО, что обуславливает необходимость дальнейших исследований антиоксидантной активности этих соединений.

**Ключевые слова.** Координационные соединения меди, сывороточная глутатион пероксидаза.

### Introducere

Un capitol nou al chimiei moderne, la interfața chimiei anorganice și organice, este chimia combinațiilor complexe. Compușii complecși sunt utilizați actualmente în diverse domenii ale economiei – industria chimică și a polimerilor, industria electronică, biotehnologie, industria farmaceutică, medicină, veterinarie, agricultură [9, 23, 24, 25].

Totodată, a fost evidențiat potențialul compușilor coordinativi (CC) în calitate de preparate medicamentoase. S-a atestat activitatea antimicrobiană, a CC față de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* și *Proteus mirabilis* [20, 24, 26]. Mai multe studii au stabilit că CC exercită și acțiune antifungică, antivirală și antiparazitară [16, 2, 20]. Conform datelor mai multor cercetări de ultimă oră CC pot fi utilizați în calitate de agenți terapeutici în mai multe maladii nontransmisibile. Astfel, s-a stabilit acțiunea benefică a compușilor de tip baza Schiff în diabetul zaharat, maladiile neurologice, cancer etc. [1, 4, 8, 14, 29].

Studii numeroase au fost axate pe stabilirea mecanismelor ce fundamentează acțiunile terapeutice ale compușilor coordinativi, evidențiind efecte bazate

pe modularea expresiei genice prin interacțiunea cu acizii nucleici [17, 5] și proteine-țintă [7], inclusiv cu histonele [3], acțiunea antiinflamatoare [13, 22], reglarea intensității stresului oxidativ prin captarea radicalilor liberi și influența asupra activității sistemului antioxidant [15, 21, 27].

A fost demonstrată capacitatea compușilor coordinativi de a modula activitatea enzimatică, fiind influențată capacitatea funcțională a SOD, tripsinei, enzimelor coagulării, kallikreinei, urokinazei, β-glucuronidazei, anhidrazei carbonice [10, 11, 12, 13, 19].

În contextul celor menționate anterior **scopul studiului** a fost cercetarea influenței unor compuși coordinativi ai cuprului (CC) autohtoni, noi asupra activității GPO în serul sangvin, pentru estimarea și selectarea celor mai eficienți în fortificarea protecției antioxidante.

### Material și metode

Cercetările au fost aprobate de Comitetul de etică a cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 26.04.2017).

A fost testată acțiunea CC autohtoni noi CMJ-33, CMT-67, TIA-3 și TIA-160, ce au fost sintetizați la Catedra de chimie anorganică a USM, sub conducerea dl Aurelian Gulea, prof. univ., dr. hab. șt. ch., academician.

Experiențele s-au făcut pe șobolani albi fără pe-

Tabelul 1

**Modificarea activității glutatation peroxidazei (UI/L) în serul sangvin al șobolanilor sănătoși la administrarea compușilor coordinativi autohtoni noi**

NR	Control	CMJ-33	CMT-67	TIA-3	TIA-160
1	568,4	730,8	633,3	633,3	925,7
2	406,0	406,0	828,2	568,4	893,2
3	682,1	812,0	730,8	617,1	568,4
4	714,5	665,8	698,3	665,8	535,9
5	665,8	893,2	584,6	909,4	584,6
M±m	607,4±55,9 (100%)	701,6±83,2 (115%)	695,1±41,9 (114%)	678,8±59,8 (112%)	701,5±105,1 (115%)

digriu (*Rattus albicans*), femele sănătoase, cu masa corporală de 170-225 g, întreținute în condiții similare și la rații standarde de vivariu. Fiecare lot de studiu în corespundere cu principiul celor 3R a inclus 5 animale experimentale [6]. CC autohtoni au fost administrați subcutanat în doza 1,0 μM/kg de 3 ori pe săptămână timp de 30 zile. După 24 ore de la expirarea termenului experiențelor, a fost colectat sângele pentru evaluarea activității enzimatică. Serul, obținut prin centrifugarea timp de 10 min la 1500 tur/min, a fost decantat în tuburi Eppendorf și congelat până la utilizare (-40°C).

Activitatea GPO (EC 1.11.1.9) în serul sangvin s-a determinat conform procedurii descris de Кулинский В. И., et al. [32] după tehnici, adaptate la riderul hibrid multi-modal cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) și exprimată în UI/L [18].

Evaluarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu ajutorul programei computerizate StatsDirect. A fost calculată media aritmetică±eroarea mediei (M±m). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p” (p<0,05).

### Rezultate și discuții

Rezultatele evaluării activității glutatation peroxidazei (GPO) în serul sangvin al șobolanilor sănătoși, femele, la administrarea compușilor coordinativi autohtoni noi – CMJ-33, CMT-67, TIA-3 și TIA-160, sunt relevate în datele din Tabelul 1.

Datele analizei statistice atestă că compușii testați exercită acțiune similară asupra activității GPO în serul sangvin al femelelor sănătoase. Astfel, la administrarea CMJ-33 activitatea GPO în ser a manifestat o tendință, statistic neveridică, de creștere cu 15%, a CMT-67 – cu 14%, a TIA-3 – cu 12% și a TIA-160 – cu 15%, comparativ cu valorile înregistrate la animalele experimentale din lotul martor (Tab. 1).

Nu au fost identificate diferențe statistic semnifi-

cative ale acțiunii diferitor CC asupra activității GPO în serul sangvin al femelelor sănătoase.

GPO este o enzimă responsabilă de detoxifierea peroxidului de hidrogen și peroxizilor organici, fiind un actor major în sistemul de protecție a lipidelor membranare și a hemoglobinei de oxidare de către peroxizi. De asemenea, enzima participă la neutralizarea xenobioticelor. Împreună cu superoxid dismutaza și catalaza, GPO formează un sistem de protecție antioxidantă enzimatică eficientă a diferitor celule.

Publicații științifice de ultimă oră relevă faptul că activitatea GPO diminuează în țesuturile care sunt supuse stresului oxidativ, inclusiv în stări patologice asociate cu ischemie/reperfuție. Astfel, micșorarea activității acestei enzime cardinale în protecția antioxidantă a fost stabilită în infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, torsione ovariană, hipoxia asociată anemiilor de diferită geneză, cancer etc. [28, 30, 31]. Diminuarea activității GPO poate, subsecvent, determina creșterea nivelului de peroxizi și perpetuarea, precum și amplificarea producerii de radicali liberi și intensificarea stresului oxidative, care la rândul său poate cauza deteriorarea oxidativă a țesuturilor.

Astfel, este evidentă necesitatea elaborării și studiului compușilor cu potențial terapeutic ce manifestă efect de potențare a activității GPO. CC autohtoni studiați au relevat capacitatea de a induce tendința de sporire a capacității funcționale a GPO în condiții fiziologice, care posibil va depăși nivelul de tendință la creșterea numărului de animale în loturile de studiu. Acțiunea CC autohtoni identificată în acest studiu necesită extinderea cercetării pe un număr mai mare de animale de laborator, precum și includerea în experiențe a șobolanilor-masculi pentru identificarea posibilelor diferențe de efecte dependente de gender. Rezultatele obținute deschid noi perspective de cercetare a acțiunii compușilor studiați în diverse stări patologice ce se caracterizează prin dereglarea funcțiilor sistemului de protecție antioxidantă, manifestată



prin diminuarea izolată a activității GPO sau asociată cu scăderea activității altor enzime antioxidante.

### Concluzii

Compușii coordinativi ai cuprului - CMJ-33, CMT-67, TIA-3 și TIA-160, au manifestat tendința de stimulare a activității GPO, fapt ce argumentează necesitatea continuării cercetărilor în scopul stabilirii potențialului lor profilactic și/sau terapeutic.

### Bibliografie

1. Adsule S., Barve V., Chen D., et al. Novel Schiff base copper complexes of quinoline-2-carboxaldehyde as proteasome inhibitors in Human prostate cancer cells. *J. Med. Chem.*, 2006;49:7242-7246.
2. Aiyelabola T., Akinkunmi E., Ojo I., et al. Syntheses, Characterization, Resolution, and Biological Studies of Coordination Compounds of Aspartic Acid and Glycine. *Bioinorg Chem Appl.* 2017;2017:2956145.
3. Babak M.V., Meier S.M., Huber K.V.M., et al. Target profiling of an antimetastatic RAPTA agent by chemical proteomics: relevance to the mode of action. *Chem Sci.* 2015;6:2449–2456.]
4. Barnham K.J., Kenche V.B., Ciccotosto G.D., et al. Platinum-based inhibitors of amyloid-beta as therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(19):6813-6818.
5. Brabec V., Kasparkova J. Modifications of DNA by platinum complexes. Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resist Updat.* 2005;8(3):131-146.
6. Ciudin E., Marinescu D. Patologia animalelor de laborator și tehnica experimentală. Iași, 1997, p. 170-173.
7. Ferraro G., Marzo T., Cucciolito M.E., et al. Reaction with Proteins of a Five-Coordinate Platinum(II) Compound. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):520.
8. Gaber M., El-Ghamry H.A., Fathalla S.K. Complexes of (1H-1,2,4-triazole-3-ylimino)methyl] naphthalene-2-ol. Structural, spectroscopic, biological, cytotoxicity, antioxidant and DNA binding. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;139:396-404.
9. Gulea A., Tsapkov V., Poirier D., et al. Sulfanyl-containing copper (II) internal complexes with 2-[(2-hydroxifenilamino)-methyl]-fenol and 1-[(2-hydroxifenilamino)-methyl]-naftalene-2-ol. *Russian Journal of General Chemistry*, 2010;40(3):212-218.
10. Iyaguchi D. Inhibition mechanism of trypsin by Schiff base metal chelate inhibitors. *Yakugaku Zasshi.* 2011;131(9):1299-303.
11. Iyaguchi D., Kawano S., Takada K., Toyota E. Structural basis for the design of novel Schiff base metal chelate inhibitors of trypsin. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(6):2076-80.
12. Jamil W., Perveen S., Shah S.A., et al. Phenoxy-acetohydrazide Schiff bases:  $\beta$ -glucuronidase inhibitors. *Molecules.* 2014;19(7):8788-802.
13. Kajal A., Bala S., Sharma N., et al. Therapeutic potential of hydrazones as anti-inflammatory agents. *Int J Med Chem.* 2014;2014:761030.
14. Kamiński K., Zagaja M., Łuszczki J.J., et al. Design, synthesis, and anticonvulsant activity of new hybrid compounds derived from 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanamides and 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)butanamides. *J Med Chem.* 2015;58(13):5274-86.
15. Khalid H., Hanif M., Hashmi M.A., et al. Copper complexes of bioactive ligands with superoxide dismutase activity. *Mini Rev Med Chem.* 2013;13(13):1944–1956.
16. Kumar D., Chadda S., Sharma J., Surain P. Syntheses, spectral characterization, and antimicrobial studies on the coordination compounds of metal ions with schiff base containing both aliphatic and aromatic hydrazide moieties. *Bioinorg Chem Appl.* 2013;2013:981764.
17. Marini V., Christofis P., Novakova O., et al. Conformation, protein recognition and repair of DNA interstrand and intrastrand cross-links of antitumor trans-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(thiazole)]. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(18):5819-28.
18. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. V. Gudumac, V. Rîvneac, O. Tagadiuc; et al. Univ.de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ch.: Tipogr. „Tehnica-Info”, 2012. 162 p.
19. Page S. Ruthenium compounds as anticancer agents. *Educ Chem.* 2012;10:26–29.
20. Palakuri Kavitha, K. Laxma Reddy. Synthesis, Structural Characterization, and Biological Activity Studies of Ni(II) and Zn(II) Complexes. *Bioinorganic Chemistry and Applications.* Vol. 2014, Article ID 568741, 13 p.
21. Puterová Z., Valentová J., Bojková Z., et al. Synthesis, crystal structure and antiradical effect of copper(II) Schiff base complexes containing five-, six- and unusual seven-membered rings. *Dalton Trans.* 2011;40(7):1484-90
22. Rakesh K.P., Manukumar H.M., Gowda D.C. Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(5):998-1003.
23. Ran X. G., Wang L. Y., Cao D. R., et al. Synthesis, characterization and in vitro biological activity of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) Schiff base complexes derived from salicylaldehyde and D,L-selenomethionine. *Applied Organometallic Chemistry*, 2011;25(1):9-13.
24. Rosu T, Gulea A, Nicolae A, Georgescu R. Complexes of 3d(n) metal ions with thiosemicarbazones: synthesis and antimicrobial activity. *Molecules.* 2007;12(4):782-96;
25. Rosu T., Pahontu E., Pasculescu S., et al. Synthesis and characterization of novel Cu(II) and Pd(II) complexes with 2-hydroxy-8-R-tricyclo[7.3.1.0.2,7]tridecane-13-one thiosemicarbazone. Study on biological activity. *Eur J Med Chem.* 2010;45:1627-1634;
26. Selvi G., Özdemir F.A., Aykutoglu G. et al. A neutral arene ruthenium(II) complex with a sulfonated N,O-chelating ligand: Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antibacterial activity. *Polyhedron*, 2020, Vol. 176.
27. Siddappa K., Mayana N.S. Synthesis, Spectroscopic Characterization, and Biological Evaluation Studies

of 5-Bromo-3-(((hydroxy-2-methylquinolin-7-yl)methylene) hydrazono) indolin-2-one and Its Metal (II) Complexes. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. Vol. 2014, Article ID 483282, 11 pages.

28. Waggiallah H., Alzohairy M. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. *N Am J Med Sci*. 2011;3(7):344-7.

29. Walker C.L., Walker M.J., Liu N.K., et al. Systemic bisperoxovanadium activates Akt/mTOR, reduces autophagy, and enhances recovery following cervical spinal cord injury. *PLoS One*. 2012;7(1):e30012

30. Yapca O.E., Turan M.I., Borekci B., et al. Bilateral ovarian ischemia/reperfusion injury and treatment options in rats with an induced model of diabetes. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(4):294-302.

31. Zhang F., Ru N., Shang Z.H., et al. Daidzein ameliorates spinal cord ischemia/reperfusion injury-induced neurological function deficits in Sprague-Dawley rats through PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):4878-4886.

32. Кулинский В. И., А. Леонова, Л. С. Колесниченко и др. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах. *Биомед. химия*. 2007;53(1): 91-98.

## RELAȚII ÎNTRE PROFILUL CLINIC, METABOLISMUL OSOS ȘI RISCUL DE FRACTURI DE FRAGILITATE ÎN PERIOADA POSTMENOPAUZALĂ

<sup>1,2</sup>Victor CAZAC – student-doctorand, asist. univ.,

<sup>1,2</sup>Liliana GROPPA – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Eugeniu RUSSU – dr. șt. med. conf. univ.,

<sup>1</sup>Lia CHIȘLARI – dr. șt. med. conf. univ.,

<sup>1,2</sup>Larisa ROTARU – dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă

<sup>1</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

<sup>2</sup>Laboratorul de reumatologie, IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

tel.: 0782 28 313; [victor.cazac@usmf.md](mailto:victor.cazac@usmf.md)

### Rezumat

Menopauza este asociată cu schimbări metabolice, inclusiv modificări în metabolismul osos, mineral, cu posibila dezvoltare a osteoporozei. În dezvoltarea osteoporozei postmenopauzale au fost implicați multipli factori, așa ca vârsta, constituția astenică, sedentarismul sau deficitul vitaminei D. În cercetarea dată, indexul adipozității a corelat negativ cu riscul de fracturi majore și riscul de fracturi de col femural, spre deosebire de IMC care nu a oferit rezultate semnificative. Parathormonul (PTH) seric a corelat invers cu riscul de fracturi majore, calciul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore și de col femural, fosforul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore. Prin urmare, spre deosebire de indicele masei corporale (IMC), procentul de adipozitate, împreună cu calciul și fosforul seric s-au dovedit a fi asociat cu risc sporit de fracturi de fragilitate. Parathormonul seric a fost asociat cu risc redus de fracturi, posibil prin rolul osteoanabolic ale oscilărilor pulsatile ale PTH.

**Cuvinte-cheie:** index adipozitate; biomarker; fracturi

**Summary: Relationships between the clinical profile, bone metabolism and fragility fracture risk in postmenopausal women.**

Menopause is associated with metabolic changes, including changes in bone and mineral metabolism with possible development of osteoporosis. In the development of postmenopausal osteoporosis, multiple factors have been involved, such as age, asthenic constitution, low activity and vitamin D level. Adiposity index revealed a negative correlation with major fragility fracture risk as well as hip fracture risk, whereas BMI yielded non-significant results. Age of menarche or menopause, number of births and pregnancies,  $\beta$ -CTX, serum osteocalcin, and serum vitamin D did not reveal significant relationships. Serum parathormone (PTH) values correlated inversely with major fracture risk, while serum calcium was associated with increased major fracture risk as well as femoral hip fracture risk, and serum phosphate level was associated with increase major fracture risk. Unlike body mass index (BMI), adiposity index, together with serum calcium and phosphate have proven to be associated with a higher fragility fracture risk. Serum PTH values was associated with a reduced fracture risk, possibly due to the osteoanabolic effect of pulsatile PTH secretion.

**Key-words:** adiposity index; biomarker; fractures.

### Rezюме: Взаимосвязь между клиническим профилем, метаболизмом костной ткани и риском переломов у женщин в постменопаузе.

Менопауза связана с метаболическими изменениями, включая изменения костного и минерального обмена с возможным развитием остеопороза. В развитии постменопаузального остеопороза было задействовано множество факторов, таких как возраст, астеническое телосложение, низкая активность и уровень витамина D. Индекс ожирения показал отрицательную корреляцию с риском серьезного перелома, а также с риском перелома шейки бедра, тогда как индекс массы тела (ИМТ) не дал значимых результатов. Возраст менархе или менопаузы, количество рождений и беременностей,  $\beta$ -СТХ, сывороточный остеокальцин и сывороточный витамин D не выявили значимых взаимосвязей. Уровни паратгормона в сыворотке крови (ПТГ) обратно коррелировали с риском серьезного перелома, в то время как содержание кальция в сыворотке было связано с повышенным риском серьезного перелома, а также с риском перелома бедра, а уровень фосфата в сыворотке крови был связан с повышенным риском серьезного перелома. В отличие от ИМТ, индекс ожирения вместе с содержанием кальция и фосфата в сыворотке крови, как было доказано, связан с более высоким риском хрупких переломов. Уровни ПТГ в сыворотке были связаны со снижением риска переломов, возможно, из-за остеонаболического эффекта пульсирующей секреции ПТГ.

**Ключевые слова:** индекс ожирения; биомаркер; переломы.

### Introducere

Menopauza este asociată cu schimbări metabolice, inclusiv modificări în metabolismul osos, mineral, cu posibila dezvoltare a osteoporozei. În cercetarea factorilor de risc pentru osteoporoză au fost depistate relații cu numeroși factori. Bunăoară, durata menopauzei și istoricul personal de fracturi au fost asociate negativ cu densitatea minerală osoasă (DMO). Pe de altă parte, valori mai înalte ale DMO au fost asociate cu pozitiv cu activitatea fizică, nivelul de educație, obezitatea, sindromul metabolic și valorile sporite ale feritinei serice. Cu toate acestea, există o variație mare a tipurilor, frecvenței și distribuției factorilor de risc responsabili de pierderea masei osoase, în funcție de populația cercetată de femei postmenopauzale<sup>1</sup>.

Principalul factor implicat în densitatea osoasă este echilibrul dintre activitatea osteoblastică (osteoformatoare) și osteoclastică (osteoresorbivă). Acest proces, numit remodelare osoasă, este necesar pentru acumularea țesutului osos în timpul creșterii, este implicat în homeostazia calciului și în repararea microleziunilor osoase. Remodelarea implică multiple evenimente moleculare, așa ca cooperarea între populațiile celulare osteoblastice, osteoclastice, celulelor imune și multiplilor hormoni așa ca parathormonul (PTH), vitamina D, calcitonina, hormonul creșterii, hormonii sexuali și alți factori de creștere și citokine. Activitatea sporită osteoclastică sau activitatea redusă osteoblastică pot duce la reducerea arhitecturală a masei osoase, cauzând osteoporoză și sporind riscul de fracturi<sup>2</sup>.

### Material și metodă

74 femei postmenopauzale, naive la tratament au fost evaluate clinic cu aprecierea factorilor de risc pentru dezvoltarea osteoporozei postmenopauzale, inclusiv cu aprecierea indicelui masei corporale

(IMC), cât și indexului adipozității Durnin & Womersley cu ajutorul caliperometriei și antropometriei<sup>3</sup>. Metabolismul osos a fost evaluat prin aprecierea valorilor serice ale markerului osteo-catabolic  $\beta$ -CTX, markerului osteo-anabolic osteocalcina, urmate de valorile serice ale 25-OH Vitaminei D3 și parathormonului intact.

Metabolismul mineral a fost evaluat prin dozarea serică a calciului, fosforului, cuprului, magneziului și zincului. Gradul de mineralizare a țesutului osos a fost evaluat prin densitometria prin absorbțiometrie a razelor X cu energie duală (DXA) la nivelul coloanei vertebrale lombare și colului femural bilateral. În final, a fost apreciat riscul de fracturi de fragilitate majore, și riscul de fracturi de fragilitate ale colului femural, utilizând indexul FRAX, calibrat pentru Moldova<sup>4</sup>. Au fost cercetați indici de corelare Pearson între parametrii clinici, metabolismul osos și mineral, și riscul de fracturi, utilizând programul de analiză statistic IBM SPSS Statistics V23.0.

### Rezultate

Indexul adipozității (IA) a corelat negativ cu riscul de fracturi majore ( $r=-0,579$ ,  $p=0,000$ ) și riscul de fracturi de col femural ( $r=-0,556$ ,  $p=0,000$ ), spre deosebire de IMC care nu a prezentat relații semnificative cu riscul de fracturi. Vârsta menarhei și menopauzei, numărul nașterilor și sarcinilor,  $\beta$ -CTX, osteocalcina serică, vitamina D serică nu au fost asociate cu modificări semnificative a riscului de fracturi.

Parathormonul (PTH) seric a corelat invers cu riscul de fracturi majore ( $r=-0,465$ ,  $p=0,003$ ), calciul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore ( $r=-0,426$ ,  $p=0,006$ ) și de col femural ( $r=0,330$ ,  $p=0,037$ ), fosforul seric a fost asociat cu risc sporit de fracturi majore ( $r=0,610$ ,  $p=0,000$ ). Densitatea minerală osoasă, atât la nivelul coloanei lombare, cât și la nivelul colului femural, au avut relații inverse de



Tabelul 1.

**Indici de corelare Pearson între parametri clinici, markeri ai metabolismului osos, densitatea minerală osoasă și riscul de fracturi în lotul cercetat.**

	<b>r</b>	<b>p</b>		<b>r</b>	<b>p</b>
IA – risc fracturi majore	0,579*	0,000	IMC – risc fracturi majore	0,050	0,745
IA – risc fracturi col	0,556*	0,000	IMC – risc fracturi col	0,172	0,258
PTH – risc fracturi majore	-0,465*	0,003	Fosfor – risc fracturi majore	0,610*	0,000
Calciu – risc fracturi majore	0,426*	0,006	Calciu – risc fracturi col	0,330**	0,037
DMO lombar – risc fracturi majore	-0,843*	0,000	DMO col femural – risc fracturi majore	-0,711*	0,000
DMO lombar – risc fracturi col	-0,663*	0,000	DMO col femural – risc fracturi col	-0,677	0,000

\* - relații statistic semnificative cu interval de confidență de 99%

\*\* - relații statistic semnificative cu interval de confidență de 95%

corelare strânse cu riscul de fracturi de fragilitate majore și fracturi de col femural (tabelul 1).

### Discuții și concluzii

Indexul Durnin & Womersley este un potențial instrument clinic de apreciere a gradului de adipozitate al pacientului. În cercetarea dată, indexul s-a dovedit a fi un instrument superior indicelui de masă corporală, în cuantificarea riscului de fracturi de fragilitate. O posibilă explicație ale datelor obținute ar fi faptul că deși masa corporală, prin efectul mecanic al său, indus de gravitație, asupra unităților de remodelare osoasă, reprezintă un factor de protecție în scăderea densității minerale osoase și a riscului de fracturi, probabil, componența masei corporale joacă un rol aparte. Bunăoară, ar fi utilă separarea țesutului moale corporal în țesut adipos și țesut non-adipos. Prin exemplul proteinelor din familia Wnt și căii Wnt de semnalizare, cât și a inhibitorilor acestei căi, pot fi descrise relațiile între procesele de adipogeneză și osteogeneză. Ambele își au originea de la celula stem mezenchimală multipotentă și sub controlul molecular discutat anterior, duc la trecerea celulei stem din statut inactiv în unul activ. Conexiunile complexe între adipogeneză și osteogeneză ar putea avea un rol în dezvoltarea obezității și osteoporozei<sup>5</sup>, și demonstrează că în contextul osteoporozei, un indice al masei corporale crescute nu ar trebui privit doar drept un stimul mecanic asupra sistemului osos, ci ar trebui luat în considerație impactul biologic al țesutului adipos și adipogenezei asupra metabolismului osos.

Valorile parathormonului seric, contra-intuitiv, au fost asociat cu risc redus de fracturi de fragilitate majore. Acest fenomen ar putea fi explicat prin rolul osteoanabolic ale oscilărilor pulsatile ale PTH. Astfel, parathormonul posedă atât efecte benefice metabolismului osos, așa ca stimularea 1- $\alpha$  hidroxilazei

în tubul contort proximal, necesare pentru activarea vitaminei D, sau stimularea activității osteoblastice, cât și efecte orientate spre catabolismul osos, așa ca inhibiția reabsorbției fosforului în tubii renali sau stimularea resorbției minerale osoase prin sporirea activității osteoclastice. Valorile sporite constante ar favoriza efectele osteocatabolice, pe când oscilațiile pulsatile favorizează statul osteoanabolic, posibil întâlnit în cercetarea dată.

Nu în ultimul rând am apreciat că valorile sporite ale calciului și fosforului seric, care probabil au reflectat gradul de resorbție a componentului mineral osos, au fost asociate cu un risc sporit al fracturilor de fragilitate.

### Bibliografie

1. Heidari B, Hosseini R, Javadian Y, Bijani A, Sateri MH, Nouroddini HG. Factors affecting bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Osteoporos.* 2015;10(1):15. doi:10.1007/s11657-015-0217-4
2. Locantore P, Del Gatto V, Gelli S, Paragliola RM, Pontecorvi A. The Interplay between Immune System and Microbiota in Osteoporosis. Piccirillo CA, ed. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:3686749. doi:10.1155/2020/3686749
3. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97. doi:-DOI: 10.1079/BJN19740060
4. Zakroyeva A, Lesnyak O, Cazac V, et al. Epidemiology of osteoporotic fracture in Moldova and development of a country-specific FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):13. doi:10.1007/s11657-019-0669-z
5. Colaianni G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. *World J Orthop.* 2014;5(3):242-246. doi:10.5312/wjo.v5.i3.242

## PREDICTORII DISPLAZIEI BRONHOPULMONARE LA COPIII PREMATURE

<sup>1</sup>Mariana CEAHLĂU - medic pediatru-neonatalog,

<sup>1</sup>Rodica SELEVESTRU - dr. șt. med., asist. univ.,

<sup>1,2</sup>Aliona COTOMAN – student-doctorand, medic pediatru-pneumolog,

<sup>1,2</sup>Svetlana ȘCIUCA - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

<sup>1</sup>Clinica universitară nr. 6 Pneumologie, Departamentul Pediatrie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

tel.: +373 798 82 887; e-mail: [ceahlau.mariana@inbox.ru](mailto:ceahlau.mariana@inbox.ru)

### Rezumat

Au fost studiați factorii neonatali (termenul de gestație, masa la naștere, oxigenoterapia) ce pot conduce la dezvoltarea displaziei bronhopulmonare (DBP). Loturile de studiu de cohortă prospectiv și retrospectiv a 65 de copii internați în secția copii prematuri, IMSP IMC cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal au fost create utilizând clasificarea prematurilor. Studiul a stabilit că vârsta medie de gestație, greutatea la naștere și barotrauma cauzată de ventilația artificială pulmonară (VAP) pentru copiii născuți prematur constituie factori de risc în realizarea DBP.

**Cuvinte-cheie:** Displazie bronhopulmonară, predictorii, copii, prematuri.

### Summary. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in premature children.

Neonatal factors (gestational age, birth weight, oxygen therapy) that may lead to the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) have been studied. The prospective and retrospective cohort study groups of 65 children hospitalized in the premature infant ward, IMSP BMI with a positive history of premature birth and with neonatal supported respiratory distress syndrome were created using the classification of preterm infants. The study found that the average gestational age, birth weight and barotrauma caused by artificial pulmonary ventilation (VAP) for premature babies are risk factors in achieving BPD.

**Key-words:** Bronchopulmonary dysplasia, predictors, children, premature.

### Резюме. Предикторы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Были изучены неонатальные факторы (гестационный возраст, масса тела при рождении, кислородотерапия), которые могут привести к развитию бронхолегочной дисплазии (БЛД). Проспективные и ретроспективные когортные группы исследования из 65 детей, госпитализированных в отделение недоношенных детей, Института Матери и Ребенка, с анамнезом преждевременных родов и с респираторным дистресс-синдромом, были созданы с использованием классификации недоношенных детей. Исследование показало, что средний гестационный возраст, масса тела при рождении и баротравма, вызванные искусственной вентиляцией легких у недоношенных детей, являются факторами риска в развитии БЛД.

**Ключевые слова:** Бронхолегочная дисплазия, предикторы, дети, недоношенные.

### Introducere.

Datorită succeselor în reanimatologia și terapia intensivă neonatală din ultimul deceniu, vădit a crescut supraviețuirea copiilor născuți prematur, în special, cei cu masă extrem de mică. Totodată, calitatea vieții copiilor ce au supraviețuit, nivelul indicelui de dizabilitate, riscurile de cronicizări pulmonare la etapele evolutive nu ne permit a prezenta problematica îngrijirii copiilor născuți prematur ca fiind soluționată. Una din cele mai frecvente complicații care sunt întâlnite în terapia intensivă neonatală este formarea maladiilor cronice pulmonare, în special displazia bronhopulmonară (DBP) [1, 2]. Patologia organelor respiratorii ocupă un loc de frunte în structura morbidității la copii și adolescenți, devenind astfel un pericol, ce necesită noi tactici și conduite în profila-

xie, diagnostic și tratament. Odată cu perfecționarea tehnicilor de îngrijire, metodelor de suport respirator intensiv al nou-născuților prematuri cu masă mică și extrem de mică la naștere, devine un imperativ al timpului de a soluționa multiplele situații ce duc la dezvoltarea patologiei cronice pulmonare la acest contingent de copii [3, 4].

Frecvența DBP, conform datelor literaturii, variază între 16% până la 40% și depinde de vârsta de gestație și masa corporală la naștere [5, 6].

În etiopatogenia DBP un rol important îl are acțiunea nocivă a ventilației artificiale pulmonare (VAP) asupra țesutului pulmonar imatur. Dar, în ultimul timp se atestă o „nouă” formă a DBP, care apare la copiii profund prematuri, luând în considerație efectuarea terapiei cu surfactant și VAP cu parametrii mai puțin

Tabelul 1.

## Distribuția copiilor din loturile de studiu

Grupele formate	Lotul cu DBP n=44 copii		Lotul control n=21 copii	
I grup	9 copii	20,5%	4 copii	19%
II grup	13 copii	29,5%	6 copii	28,6%
III grup	18 copii	40,9%	7 copii	33,3%
IV grup	4 copii	9,1%	4 copii	19%

agresivi, datorate sindromului de detresă respiratorie (SDR) a nou-născutului [1].

Conform datelor studiilor efectuate retrospectiv s-a conchis, că doar prezența factorilor de risc ai DBP nu totdeauna corelează cu probabilitatea crescută a apariției DBP. De aceea prognosticul la pacienți concreți este limitată. Există și opinia, că DBP poate fi factor cauzal al dezvoltării afecțiunilor idiopatice pulmonare cronice, în special poate conduce la formarea patologiilor pulmonare cronice obstructive la maturi [2, 5, 6]. Din această cauză, din primele zile de viață, când este cel mai oportun a efectua măsurile profilactice, este indicat de a forma grupe de copii cu risc major de formare a DBP.

**Scopul lucrării:** evaluarea factorilor de risc în dezvoltarea DBP la copiii prematuri.

**Materiale și metode:**

Pornind de la definiția copilului nou-născut prematur, ce ține cont de două criterii majore, vârsta de gestație și greutatea la naștere, este considerat copilul născut la termen mai mic de 37 săptămâni de gestație și greutatea la naștere mai mică de 2500 grame. Copiii prematuri pot fi categorisiți în neînsemnat prematuri (37–35 săptămâni), moderat prematuri (34–32 săptămâni) și sever prematuri (sub 32 săptămâni). În studiul nostru grupul copiilor severi prematuri a fost divizat în 3 grupe (grupul I – 23-25 s.g.; grupul II – 26-28 s.g.; grupul III – 29-32 s.g.), luând în considerație scopul studiului de a evalua riscul dezvoltării DBP, iar copiii prematuri neînsemnat și moderat uni-ficați (grupul IV – 33 - 36 s.g.) pentru a avea rezultate

statistice relevante, cât și pentru a lua în considerație scopul studiului de a evalua riscul dezvoltării DBP.

Prezentăm un studiu de cohortă prospectiv și retrospectiv a 65 de copii internați în secția copii prematuri, IMSP IMC cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal. Au fost create două loturi: de bază – 44 copii (67,7%: 95% CI 54,9-78,8), care au realizat DBP și 21 copii (32,3%: 95% CI 21,2-45,1) născuți prematur, care n-au realizat DBP. Ambele loturi au fost divizate suplimentar conform grupelor analizate mai sus.

Diagnosticul maladiei a fost efectuat pe baza analizei datelor anamnestic, clinice, de laborator și instrumentale, având la bază criteriile internaționale.

Informația a fost analizată statistic utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 3,5.

**Rezultate și discuții.**

Distribuția copiilor din loturile de studiu în grupe diferențiate după vârsta de gestație (tab.1) a fost etichetată pentru cei din lotul de bază: I grup – 9 copii (20,5%: 95% CI 9,8-35,5), II – 13 copii (29,5%: 95% CI 16,8-45,2), III – 18 copii (40,9%: 95% CI 26,3-56,8), IV – 4 copii (9,1%: 95% CI 2,5-21,7). În lotul control această distribuție a fost prezentată prin următoarele cifre: I grup – 4 copii (19%: 95% CI 5,4-41,9), II – 6 copii (28,6%: 95% CI 11,3-52,2), III – 7 copii (33,3%: 95% CI 14,6-57), IV – 4 copii (19%: 95% CI 5,4-41,9), respectiv cu valori statistice nesemnificative ( $\chi^2 = 1,38, p > 0,05$ ).

Studierea vârstei de gestație la nașterea copiilor, conform grupurilor create, a pus în evidență următo-

Tabel 2.

## Vârsta medie de gestație la copiii cu displazie bronhopulmonară

Grupele formate	Lotul cu DBP n=44 copii		Lotul control n=21 copii	
I grup	9 copii	24,2±0,29 săpt.	4 copii	24,5±0,33 săpt.
II grup	13 copii	27,3±0,18 săpt.	6 copii	26,5±0,37 săpt.
III grup	18 copii	30,2±0,21 săpt.	7 copii	31,0±0,33 săpt.
IV grup	4 copii	34,8±0,86 săpt.	4 copii	33,8±0,28 săpt.
		F=173,5, p<0,0001		F=145,04, p<0,0001



Tabelul 3.

## Greutatea medie la naştere la copiii cu displazie bronhopulmonară

Grupele formate	Lotul cu DBP n=44 copii		Lotul control n=21 copii	
I grup	9 copii	802,8±58,3 gr.	4 copii	853,3±92,6 gr.
II grup	13 copii	1081,7±58,3 gr	6 copii	1095±78,4 gr.
III grup	18 copii	1446,3±81,6 gr.	7 copii	1631,4±107,5 gr.
IV grup	4 copii	2037,5±136,4 gr.	4 copii	1975±310,4 gr.
		F=25,38, p<0,0001		F=145,04, p<0,0001

Tabelul 4.

## Durata medie de oxigenoterapie la VAP la copiii cu displazie bronhopulmonară

Grupele formate	Lotul cu DBP n=44 copii		Lotul control n=21 copii	
I grup	9 copii	50,5±17,8 zile	4 copii	19±15,9 zile
II grup	13 copii	12±3,9 zile	6 copii	24±16 zile
III grup	18 copii	10,42±2,59 zile	7 copii	9,5±2,9 zile
IV grup	1 copil	42 zile	nu au fost copii la VAP	
		F=6,14, p<0,003		F=0,6, p>0,05

rele valori medii pentru copiii cu DBP din I grup – 24,2±0,29 săpt., II – 27,3±0,18 săpt., III – 30,2±0,21 săpt., IV – 34,8±0,86 săpt., care au fost cu diferenţe semnificative (F=173,5, p<0,0001). Copiii prematuri care nu au realizat DBP au prezentat diferenţe al termenului de gestaţie cu semnificaţie minoră doar pentru unele grupuri: I gr. – 24,5±0,33 săpt. (T = 0,59, p>0,05), II – 26,5±0,37 săpt. (T = 2,3464, p<0,03), III – 31,0±0,33 săpt. (T = 2,0244, p>0,05), IV – 33,8±0,28 săpt. (T = 1,2649, p>0,05), respectiv, F = 145,04, p<0,0001 (tab.2).

Un factor important pentru statutul sistemului respirator la etapele ulterioare la copii prematuri este greutatea medie la naştere (tab.3), care la copiii cu DBP în I grup a avut valori de 802,8±58,3 gr, în grupul II acest parametru antropometric a fost mai mare – 1081,7±58,3 gr, respectiv pentru grupul III – 1446,3±81,6 gr, iar în lotul IV – 2037,5±136,4 gr, diferenţele fiind semnificative (F = 25,38, p < 0,0001). În lotul martor greutatea medie la naştere a avut următoarele valori medii respectiv pentru I grup – 853,3±92,6 gr, II – 1095±78,4 gr, III – 1631,4±107,5 gr, IV – 1975±310,4 gr (F = 145,04, p < 0,0001).

Analizând datele din literatura de specialitate, conchidem că, cu cât este mai mică masa corpului şi vârsta gestaţională la naştere, cu atât este mai mare probabilitatea dezvoltării displaziei bronhopulmonare. Conform datelor statistice la nou-născuţii cu masa mai mică de 1000 grame la naştere în 100 % cazuri se dezvolta DBP.

Durata medie de oxigenoterapie prin tehnici de VAP la copiii din grupurile create a constituit pentru

copiii cu DBP în I gr. – 50,5±17,8 zile, II – 12±3,9 zile, III – 10,42±2,59 zile, IV – 42 zile un copil (F = 6,14, p < 0,003), iar în lotul control pentru I gr. – 19±15,9 zile, II – 24±16 zile, III – 9,5±2,9 zile, din grupul IV – n-au fost copii expuşi oxigenoterapiei prin VAP, respectiv F = 0,6, p > 0,05 (tab.4).

**Concluzii:**

Studiul a stabilit că vârsta medie de gestaţie, greutatea la naştere şi barotrauma cauzată de oxigenoterapia prin tehnici de VAP pentru copiii născuţi prematur constituie factori cu potenţial de risc în realizarea DBP.

**Bibliografie:**

1. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы, контроль. Педиатрия., 2011; 90(1):128-133.
2. Abman S.H. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatol., 2002; 87:15.
3. Bogdanova A.V., Boytsova E.V., Starevskaya S.V. The early stages of help system to the children with bronchopulmonary dysplasia., 2004; 16.
4. Bogdanova A.V., Boitsova E.V., Starevskaya S.V., Popov S.D., Murygina G.L. Clinical features and course of bronchopulmonary dysplasia., 2002; 1:28–32.
5. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей., 2010; 152.
6. Сенаторова А.С., Логвинова А.Л., Черненко Л.Н., Муратов А.Р. Бронхолегочная дисплазия у детей., 2011; 1(16):36-38.

## DISTRIBUTION OF RS6795970 SNP VARIANTS IN SCN10A GENE IN YOUNG POPULATION OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Cristina BUTOVSCAIA - research assistant,  
Anastasia BUZA - research assistant,  
Daniela GALEA-ABDUȘA - PhD, research assistant,  
Ghenadie CUROCICHIN - MD, PhD, professor.

Laboratory of genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,  
Chisinau, Republic of Moldova

tel.: +373 69 654 423; cristina.butovscaia@usmf.md

### Summary

**Background.** PR interval reflects atrial and atrioventricular nodal conduction time and is an important determinant of arrhythmia risk. Genome-wide association studies (GWAS) have identified association of nonsynonymous SNP, rs6795970, in the SCN10A gene with PR interval in individuals of European ancestry. **Purpose.** To estimate the distribution of rs6795970 variants, associated with PR interval in young population of Republic of Moldova. **Methods.** 1390 young participants from Republic of Moldova with age range: 19-25 years, were genotyped for rs6795970 in the SCN10A gene, using TaqMan technology. **Results.** The genotype A/A, A/G, G/G distributions of rs6795970 among the young participants were 15%, 48%, 37% respectively ( $\chi^2 = 0.161$ ,  $p = 0.688$ ). The allele frequencies for A and G in young participants were 39% and 61% respectively. **Conclusion.** The minor allele frequency (MAF) in young Moldavian population was 0.39 for rs6795970 and was consistent with 1000 Genomes Project data in the European population – 0.41. 15% of all participants (the AA genotype), may have an increased risk of conduction abnormalities.

**Key-words:** SNP, PR interval, genotype, GWAS.

### Rezumat. Distribuția variantelor polimorfismului de un singur nucleotid rs6795970 al genei SCN10A la populația tânără din Republica Moldova

**Introducere.** Intervalul PR reflectă timpul de conducere nodală atrială și atrioventriculară și este un predictor important al riscului de aritmie. Prin studiile de tip *GWAS* a fost identificată asocierea polimorfismului de un singur nucleotid (SNP) rs6795970, nonsinonim, al genei SCN10A, cu intervalul PR la indivizii din populația europeană. **Scopul.** Determinarea distribuției variantei genetice ale polimorfismului rs6795970 asociat cu intervalul PR în populația tânără din Republica Moldova. **Metode.** Genotiparea polimorfismului rs6795970 al genei SCN10A la 1390 de participanți tineri din Republica Moldova, cu vârstele cuprinse între 19-25 de ani, s-a efectuat prin tehnica *TaqMan*. **Rezultate.** S-a stabilit că distribuțiile genotipurilor A/A, A/G, G/G de rs6795970 între participanți tineri au fost 15%, 48% și, respectiv, 37% ( $\chi^2=0,161$ ,  $p=0,688$ ). Frecvența alelei A a fost de 39%, iar a alelei majore G de 61%. **Concluzie.** Frecvența de 0,39 a alelei minore (*MAF*) în populația tânără din Republica Moldova, pentru rs6795970 este în concordanță cu datele Proiectului *1000 Genomes* pentru populația europeană – 0,41. 15% din toți participanții (genotipul AA) pot avea un risc crescut de anomalii de conducere.

**Cuvinte-cheie:** SNP, interval PR, genotip, GWAS.

### Резюме. Распределение вариантов однонуклеотидного полиморфизма rs6795970 гена SCN10A среди молодого населения Республики Молдова

**Введение.** PR интервал отражает время прохождения возбуждения по предсердиям и атриоventрикулярному соединению до миокарда желудочков и является важной детерминантой риска аритмий. Полногеномные исследования ассоциаций (*GWAS*) выявили связь несинонимичного однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs6795970 в гене SCN10A с PR интервалом у лиц европейского происхождения. **Цель.** Определить распределение генетических вариантов rs6795970, связанного с PR интервалом у молодого населения Республики Молдова. **Методы.** Генотипирование полиморфизма rs6795970 гена SCN10A среди 1390 молодых участников из Республики Молдова в возрасте от 19 до 25 лет было выполнено с использованием методики *TaqMan*. **Результаты.** Распределение генотипов A/A, A/G, G/G rs6795970 среди участников составило 15%, 48%, 37% соответственно ( $\chi^2 = 0,161$ ,  $p = 0,688$ ). Частоты аллелей A и G составили 39% и 61% соответственно. **Вывод.** Частота минорного аллеля (*MAF*) rs6795970 в популяции молодого населения Республики Молдова составила 0,39 и согласуется с данными проекта *1000 Genomes* в европейской популяции - 0,41. 15% от всех участников (генотип AA) могут иметь повышенный риск нарушений проводимости.

**Ключевые слова:** ОНП, PR интервал, генотип, GWAS.

### Introduction

The electrocardiogram (ECG) is a valuable clinical tool for assessing the function of the cardiac

conduction system. The electrocardiographic PR interval represents conduction through the atria and atrioventricular (AV) node to the Purkinje fibers. This

interval represents the time between the excitation of the atria and ventricles, which normally ranges from 120 to 200 milliseconds in duration on the standard 12-lead electrocardiogram [1].

Delayed conduction in the above parts of the cardiac conduction system, results in prolongation of this ECG parameter. Prolongation of the PR interval leads to increased risk of atrial fibrillation, heart block, and mortality. The duration of the PR interval has a important heritable component, with heritability estimates ranging up to 50% in populations of European and Asian ancestry [2, 3]. Genome-Wide Association studies (GWAS) have identified a common loci associated with PR interval duration. The strongest association was observed between nonsynonymous single nucleotide polymorphism, rs6795970 (G > A), in the *SCN10A* gene and the PR interval [1-4].

The *SCN10A* gene is mapped to chromosome 3p22.2 and encodes the alpha subunit, type X, of a voltage-gated sodium channel. The *SCN10A* gene is expressed in the dorsal root ganglion (DRG), nociceptive nerve fibers, retina, in the myocardium and preferentially in the Purkinje fibers of the cardiac conduction system. The allele A of the *SCN10A* gene polymorphism (rs6795970) was associated with increased risk of first-degree heart block, bundle-branch block, bifascicular heart block, idiopathic sick sinus syndrome [1-4].

Early determination of the genetic characteristics of the functioning of the cardiac conduction system in young people is important to form groups for early preventive interventions with the potential to reduce, in the future, the incidence of cardiovascular diseases.

The purpose of the study was to determine distribution of the genetic variants of rs6795970, associated with PR interval in young population of Republic of Moldova.

**Material and methods.** 1390 students from *Nicolae Testemitsanu* State University of Medicine and Pharmacy, aged between 19-25 years, enrolled in our cross-sectional study. Written informed consent was obtained from all the participants. Personal identifiers associated with medical information and blood samples were encrypted with a special codification and then analyzed. The study was approved by the *Nicolae Testemitsanu* SUMPh Research Ethics Committee.

**DNA isolation.** Genomic DNA was isolated from buffy coat using silica-based membrane technology in the form of a spin column Gene JET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) according to the manufacturer's protocol. Quality evaluation and quantification of isolated DNA samples was

performed by the spectrophotometry using NanoDrop 2000c.

**TaqMan SNP Genotyping.** Genotype analysis of all 1390 participants to detect rs6795970 (G>A) in the *SCN10A* gene was performed with commercially available TaqMan assay kit (Assay ID: C\_29261054\_10) on a QuantStudio 6 Flex instrument (Thermo Fisher Scientific). The data analysis has been performed using TaqMan Genotyper Software (v.1.3.1., Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific). The differences of genotype frequencies of the rs6795970 have been analyzed by the chi-square Test ( $\chi^2$ ), also used to test deviations of genotype distribution from the Hardy-Weinberg equilibrium.

**Results.** Out of 1390 samples, the genotyping successful call rate was 99.7%. The validity of the genotyping results is in concordance with the allele frequency distribution predicted by Hardy-Weinberg equilibrium for rs6795970 ( $\chi^2 = 0.161$ ,  $p = 0.688$ ). The distribution of genotypes and allele frequencies of the rs6795970 in the sample tested is shown in *table 1*. The genotype A/A, A/G, G/G distribution of rs6795970 was 15%, 48% and 37% respectively. The allele frequencies for A and G were 39% and 61% respectively.

*Table 1*

**The genotypes and alleles distribution of the rs6795970 *SCN10A* polymorphism**

	Young population of Republic of Moldova	
	(n=1390)	%
Genotype frequency		
G/G	515	37%
G/A	668	48%
A/A	207	15%
Allele frequency		
G allele	848	0.61
A allele	542	0.39

**Discussion.** Initially, *SCN10A* was found expressed in the dorsal root ganglion and the encoded Nav1.8 channels were thought to play a role in pain pathways [5]. Recently genome-wide association studies (GWAS) have identified strong association of the *SCN10A* with cardiac conduction. The Nav1.8 blocker, A-803467, prolonged the PR and QRS intervals in mice [6] and reduced the late sodium current (I<sub>Na, L</sub>) in mouse and rabbit cardiomyocytes, and slows action potential firing in sympathetic intracardiac neurons, confirming a direct role for *SCN10A* in cardiac conduction [7]. Chambers et al.



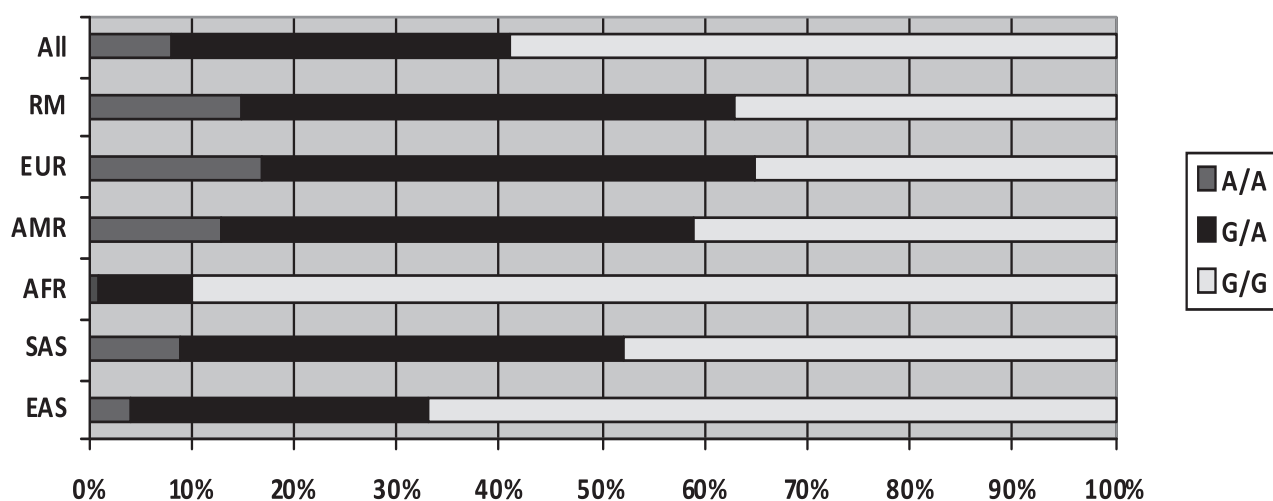


Fig. 1. Genotype frequency of the *SCN10A* polymorphism rs6795970

#### Notes:

ALL – All (phase 3 individuals, 1000 Genomes Project); RM - Population in Republic of Moldova; EUR – European; AMR- American; AFR – African; SAS – South Asian; EAS – East Asian (1000 Genomes Project).

In addition, it important to determine the association of rs6795970 genotypes with electrocardiographic parameters (FCC, PR, QRS, QT) to form risk groups for early general preventive efforts targeting with the potential to reduce, in the future, the incidence of cardiovascular diseases.

conducted a study involving 6,243 Indian Asians and 5,370 Europeans and identified association of rs6795970 with PR interval duration. It was reported that rs6795970 (G > A) leads to longer P-wave duration, PR interval and QRS duration, higher risk of heart block, and lower risk of ventricular fibrillation [4]. At the same time, Pfeufer et al. meta-analyzed the results of genome-wide association studies for PR interval in European-ancestry individuals and demonstrated a specific association of rs6795970 with atrial fibrillation and flutter [3]. A multi-centre study conducted in London revealed that A allele, encoding the Valine, was strongly associated with Brugada Syndrome (66.9%) compared with controls (40.1%), and demonstrated loss of Nav1.8 function [8]. Chiharuko Iio et al. proved the association between the rs6795970 polymorphism of the *SCN10A* gene and cardiac conduction disorders in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy [9]. The AA genotype of the rs6795970 was associated with predisposition to idiopathic sick sinus syndrome in Siberian population sample [10]. Thus, several studies have established the association of minor allele (A allele) with higher risk of conduction abnormalities. In our study, the minor allele frequency (MAF) was 0.39 for rs6795970, consistent with 1000 Genomes data in the European population – 0.41. Furthermore, we performed the comparative analysis of the obtained frequencies with those established in other studies on populations (Figure 1).

#### Conclusions.

In this study, we determined that distribution of the genetic variants of rs6795970, associated with PR interval in young population of Republic of Moldova was consistent with 1000 Genomes data in the European population.

Thus, our data demonstrate that at least 15% of all participants (the AA genotype), may have an increased risk of conduction abnormalities.

#### References.

- Holm H., et al., *Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration*. Net. Genet., 2010; 42:117-122.
- Newton-Cheh C., et al., *Genome-wide association study of electrocardiographic and heart rate variability traits: the Framingham Heart Study*. BMC Med. Genet., 2007; 8 Suppl 1: S7
- Pfeufer A., et al., *Genome-wide association study of PR interval*. Net. Genet., 2010; 42:153-159.
- Chambers J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction*. Net. Genet., 2010; 42:149-152
- Akopian AN, et al., *A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons*. Nature, 1996; 379 (6562):257–62.
- Sotoodehnia N., et al., *Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction*. Net. Genet., 2010; 42: 1068-1076.
- Yang T, et al., *Blocking SCN10A channels in heart reduces late sodium current and is antiarrhythmic*. Circ Res 2012; 111:322-32.

8. Behr ER, et al.; *UK10K Consortium. Role of common and rare variants in SCN10A: results from the Brugada syndrome QRS locus gene discovery collaborative study*. Cardiovasc Res. 2015; 106:520–529.
9. Chiharuko Iio, et al., *Association between genetic variation in the SCN10A gene and cardiac conduction abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. Int Heart J 2015; 56:421-427.
10. Никулина С. Ю., с соавт., *Полиморфизмы гена SCN10A у пациентов с синдромом слабости синусового узла*. Кардиология, 2018; 58(4):53-59.

## ULEIURILE VEGETALE AUTOHTONE: PROPRIETĂȚI ȘI MECANISME

Tatiana RAKOVSKAIA – student-doctorand an. I., asist. univ.

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 690 07 285; [tatiana.rakovskaya@inbox.ru](mailto:tatiana.rakovskaya@inbox.ru)

### Rezumat

**Introducere.** Uleiurile vegetale prin compușii lipofili (acizi grași polinesaturați, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcoolii, esteri, aldehide, cetone) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide, esteri hidroxicinamici, flavonoli, glucozide, procianidine) determină un șir de proprietăți biologice.

**Scop.** Analiza și sistematizarea proprietăților și mecanismelor uleiurilor vegetale.

**Materiale și metode.** Au fost selectate și analizate articolele din baza de date PubMed după cuvintele-cheie „uleiuri vegetale”, „proprietăți”, „mecanisme”.

**Rezultate.** Uleiurile vegetale au demonstrat activitate antimicrobiană, antioxidantă, antiinflamatoare, antitumorală, regeneratoare, citoprotectoare. Activitatea antioxidantă s-a atribuit captării radicalilor liberi (superoxid anionilor, radicalilor peroxilici, radicalilor peroxinitriti), inhibării peroxidării lipidelor, micșorării nivelului dienei conjugate, dialdehidei malonice și creșterii nivelului de expresie și producere a unor enzime antioxidante (glutathion peroxidazei, catalazei, superoxid dismutazei). Activitatea antiinflamatoare a fost determinată de inhibarea supraproducției oxidului nitric, citokinelor (interleukin-1beta, factorul de necroză tumorală) și prostaglandinelor proinflamatoare, majorarea citokinelor antiinflamatoare, diminuarea infiltrării celulelor inflamatoare și stresului oxidativ. Efectul antitumoral al uleiurilor vegetale implică mai multe mecanisme, inclusiv apoptoza, afectarea ADN-ului și stresul oxidativ.

**Concluzii.** Proprietățile biologice ale uleiurilor vegetale au fost atribuite acizilor grași polinesaturați, polifenolilor, procianidinelor, tocoferolilor, tocotrienolilor, carotenoizilor, fitosterolilor, clorofilelor, flavonolilor, glucozidelor.

**Cuvinte-cheie:** uleiuri vegetale, activitate antiinflamatoare, antioxidantă, regeneratoare, citoprotectoare, antitumorală.

### Summary. Native vegetable oils: properties and mechanisms

**Introduction.** Vegetable oils with lipophilic compounds (polyunsaturated fatty acids, tocopherols, tocotrienols, phytosterols, carotenoids, organic acids, alcohols, esters, aldehydes, ketones) and hydrophilic (phenolic acids, aldehydes, hydroxycinnamic esters, flavonols, glucosides, procyanidins) determines a number of biological properties.

**Aim.** Analysis and systematization of the properties and mechanisms of vegetable oils.

**Materials and methods.** Articles from the PubMed database were selected and analyzed according to the keywords „vegetable oils”, „properties”, „mechanisms”.

**Results.** Vegetable oils have demonstrated antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, regenerative, cytoprotective activity. The antioxidant activity is attributed to scavenging free radicals (superoxide anion radicals, peroxyl radicals, peroxynitrite radicals), inhibited the lipid peroxidation, decrease the levels of conjugated diene, malonic dialdehyde, and increase the gene expression levels and production of some antioxidant enzymes (glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase). The anti-inflammatory activity have been attributed by inhibited the overproduction of nitric oxide, pro-inflammatory cytokine (interleukin-1beta, tumour necrosis factor alpha) and prostaglandins, increase the levels of the anti-inflammatory cytokines, inhibited inflammatory cell infiltration and oxidative damage. The anti-tumor effect of vegetable oils involves several mechanisms including apoptosis, DNA damage and oxidative stress.

**Conclusions.** The biological properties of vegetable oils have been attributed to polyunsaturated fatty acids, polyphenols, procyanidins, tocopherols, tocotrienols, carotenoids, phytosterols, chlorophylls, flavonols, glucoside constituents.

**Key-words:** vegetable oils, anti-inflammatory, antioxidant, regenerating, cytoprotective and anti-tumor activity.

### Резюме. Растительные масла: свойства и механизмы

**Введение.** Липофильные (полиненасыщенные жирные кислоты, токоферолы, токотриенолы, фитостеролы, каротиноиды, органические кислоты, спирты, сложные эфиры, альдегиды, кетоны) и гидрофильные соединения (фенольные кислоты, альдегиды, гидроксидинаминовые эфиры, флавонолы, глюкозиды, процианидины) определяют биологические свойства растительных масел.

**Цель.** Анализ и систематизация свойств и механизмов растительных масел.

**Материалы и методы.** Из базы данных PubMed были выбраны и проанализированы статьи по ключевым словам «растительные масла», «свойства», «механизмы».

**Результаты.** Растительные масла обладают противомикробными, противовоспалительными, цитопротекторными, регенераторными, антиоксидантными, противоопухолевыми свойствами. Антиоксидантная активность обусловлена захватом свободных радикалов (супероксидных анионов, пероксильных и пероксинитритных радикалов), ингибированием перекисного окисления липидов, снижением конъюгированных диенов, малонового диальдегида и увеличением экспрессии и выработкой антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, каталазы, супероксиддисмутазы). Противовоспалительная активность обусловлена ингибированием образования оксида азота, цитокинов (интерлейкин-1бета, фактор некроза опухолей) и провоспалительных простагландинов, увеличение противовоспалительных цитокинов, уменьшение инфильтрации воспалительных клеток и окислительного стресса. Противоопухолевый эффект растительных масел обусловлен несколькими механизмами, включая апоптоз, повреждение ДНК и окислительный стресс.

**Выводы.** Биологические свойства растительных масел обусловлены полиненасыщенными жирными кислотами, полифенолами, процианидинами, токоферолами, токотриенолами, каротиноидами, фитостеролами, хлорофиллами, флавонолами, глюкозидами.

**Ключевые слова:** растительные масла, антиоксидантное, регенерирующее, противовоспалительное, цитопротекторное, противоопухолевое действие.

### Introducere

Uleiurile vegetale (floarea soarelui, șofran, semințe de struguri și dovleac, cânepă, germeni de grâu, migdale, rapiță, arahide, măslina, nuci, cocos etc.), de rând cu proprietățile nutriente și energetice, prezintă interes ca produse cu potențial medical printr-o varietate mare de efecte benefice asupra sănătății. Uleiurile vegetale sunt constituite din compuși lipofili (acizi grași, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcooli, esteri, aldehide, cetone, terpeni) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide fenolice, esteri hidroxicinamici, flavanoli monomerici, flavonoli, procianidine etc.). Lipidele sunt considerate unul dintre cei mai elementari nutrienți pentru om, precum și compuși indispensabili ai membranelor celulare. Metabolizarea lipidelor generează molecule bioactive, care sunt mediatori fundamentali ai căilor de semnalizare. Dereglările metabolismului lipidic pot duce la modificarea compoziției și permeabilității membranei, la întreruperea căilor de semnalizare și la unele stări patologice, precum cancerul, bolile cardiovasculare, metabolice, neurodegenerative, inflamatoare etc. Uleiurile vegetale sunt considerate cele mai importante surse de lipide, care constau din acizi grași (AG), prezenți sub formă de acizi grași saturați (AGS), mononesaturați (AGMN) și polinesaturați (AGPN) sau sub formă de *cis* sau *trans* bazat pe configurația legăturilor duble (AGPN n-3 sau n-6). Acizii grași polinesaturați n-3 și n-6, se consideră acizi grași esențiali (AGE), care nu se sintetizează în organism și necesită a fi suplimentați prin produsele alimentare.

Un șir de studii au documentat rolul AGE în multe căi biochimice care determină efect cardioprotector, antiaterogen, antitrombotic, antiinflamator, antiaritmie, hipolipemiant, antioxidant datorită influenței complexe asupra concentrațiilor de lipoproteine, fluidității membranelor biologice, funcției enzimelor membranare și a receptorilor, modularea producției de eicosanoide, metabolismului mineralelor [1, 4, 8].

**Materiale și metode.** Au fost selectate și analizate articolele din baza de date PubMed după cuvintele-cheie „uleiuri vegetale”, „proprietăți”, „mecanisme”.

**Rezultate și discuții.** Semințele de struguri conțin aproximativ 7-20% ulei. Uleiul din semințe de struguri are un nivel ridicat de AGPN (85-90%), în special acid linoleic (C18:2), acid oleic (C18:1) o cantitate mică de acid linolenic (C18:3) și acid palmitoleic (C16:1). Acidul palmitic (16:0) și stearic (18:0) erau principalii AGS (10%). Semințele de struguri conțin compuși fenolici (60-70% din totalul polifenolilor) care includ în principal antocianine, flavonoide (catechine, epicatechine, procianidine), flavanoli, flavonoli, stilbeni (resveratrol) și acizi fenolici [4,6,10,12].

Semințele de dovleac sunt apreciate pentru conținutul de proteine, acizi grași esențiali, acidul linoleic, acizi grași polinesaturați, fitoestrogeni, fitosteroli, compuși fenolici, vitamine, aminoacizi esențiali, tocoferoli, carotenoizi, diverse microelemente fier, K, Cr, Na, Mg, Zn, Cu, Mo, Se etc. [7,15].

**Acțiunea antioxidantă.** Agenții antioxidanți din uleiul de semințe de struguri, compuși fenolici, fla-



vonoidelor, tocoferolii și tocotrienolii, au demonstrat activitate hipocolesterolemică, antitumorală, neuro-protectoare și antioxidantă. Acțiunea antioxidantă a uleiului din semințe a fost determinată de conținutul de acid galic, catechină, epicatechină, procianidine și proantocianidine și poate fi rezultatul acțiunii sinergice a acestor compuși fenolici. Mecanismul efectului antioxidant este asociat cu capacitatea de captare a radicalilor liberi ai oxigenului, în special a radicalului hidroxil, chelării metalelor și de inhibare a peroxidării proteinelor și lipidelor. Atenuarea stresului oxidativ poate fi responsabilă de efectul antiinflamator, imunomodulator și hipolipemiant (diminuarea nivelului de lipoproteine cu densitate mică) [3,12,14].

Flavonoidele reprezintă un grup mare de compuși cu proprietăți antioxidante cu reducerea stresului oxidativ prin numeroase mecanisme. Studiile *in vitro* au arătat, că flavonoidele ar putea acționa ca antioxidanți preventivi (inhibarea formării radicalilor liberi), anti-oxidanți prin întreruperea reacțiilor în lanț de autooxidare (radicali de epurare, peroxid, alcoxil și hidroxil, oxidării lipoproteinei cu densitate mică), chelatori ai metalelor (neutralizarea ionilor metalelor prooxidante) și antioxidanți indirecti (inhibarea enzimelor implicate în generarea radicalilor liberi (xantina oxidaza, proteina kinaza C, ciclooxigenaza, lipoxigenaza) și potențarea activității enzimelor antioxidante: superoxid dismutaza (SOD), glutatión peroxidaza (GPx), glutatión-S-transferaza (GS), catalaza (CAT)). Flavonoidele datorită convertirii metabolice generează cantități mari de acizi fenolici simpli, care contribuie la eliminarea radicalilor liberi și îmbunătățirea acțiunii altor antioxidanți [1,4].

Sindromul metabolic (obezitatea, hipercolesterolemia) determină o susceptibilitate mai mare la stresul oxidativ din cauza unei epuizări de componente antioxidante, precum SOD, GPx, CAT, vitamina A, E, C și  $\beta$ -caroten. Extractele din semințe de struguri au demonstrat o îmbunătățire a stării oxidative hepatice la șobolani obezi prin creșterea conținutului de glutatión (GSH). Produsele din semințe de struguri la șobolani cu hipercolesterolemie au determinat o creștere a SOD, CAT, GSH, ascorbatului și  $\alpha$ -tocofrolului în țesutul cardiac. S-a estimat, că extractele din semințele de struguri au scăzut peroxidarea lipidelor prin chelarea radicalilor liberi și creșterea sistemului de apărare a antioxidanților [10].

Uleiul din semințe de dovleac, o sursă semnificativă de vitamina E, antioxidanți, a crescut semnificativ activitatea SOD, GPx și a redus concentrația de dialdehidă malonică (DAM) în ser și ficat la șoricicii cu diabet zaharat. S-a descoperit, că polizaharida din dovleac ar putea crește activitatea SOD, GPx și re-

duce conținutul de DAM în ser la șoarecii cu tumori [5,9,15].

Acțiunea antioxidantă a uleiului din semințe de dovleac se consideră a fi determinată de compușii fenolici (vanilina, tirozolul, luteolina, acidul sinapic și vanilic) în intoxicația cu acetaminofen, tetraclorura de carbon, metotrexat prin captarea radicalilor liberi, reducerea nivelului peroxidării lipidelor, DAM și majorarea activității enzimelor antioxidante și conținutului de GSH [9].

**Acțiunea antiinflamatoare.** Procianidinele din semințele de struguri sunt respinsabile de ieșirea radicalilor liberi, prevenirea peroxidării lipidelor și inhibarea formării de citokine pro-inflamatorii. Administrarea procianidinelor la șobolani cu artrită indusă de caragenan, a diminuat conținutul de oxid nitric (NO), interleukina-1beta (IL-1 $\beta$ ), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) și prostaglandină E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) în exsudat. Studiile *in vitro* au raportat, de asemenea, că extractele din semințe de struguri au inhibat supraproducția de NO și PGE<sub>2</sub>, au suprimat expresia oxid nitric sintezei inductibile și au inhibat translocarea factorului nuclear kB (NF-kB) în macrofage. Extractele din semințe de struguri pot crește, de asemenea, nivelurile de citokine antiinflamatorii IL-2 și IL-4 în țesuturi. Prin aceste efecte se inhibă infiltrarea celulelor inflamatorii și deteriorarea oxidativă a țesuturilor [1].

Flavonoidele joacă un rol important în sistemul imunitar și, prin urmare, în procesele inflamatorii din sindromul metabolic, diabet, obezitate și bolile cardiovasculare. Proantocianidinele din semințele de struguri au fost evidențiate pentru efectul antiinflamator prin inhibarea formării de citokine pro-inflamatorii și reducerea stresului oxidativ. Mai multe adipokine, precum leptina, IL-6, TNF- $\alpha$ , adiposina, rezistina, angiotensinogenul și adiponectina, sunt recunoscute ca mediatori ai inflamației. Proantocianidinele au diminuat capacitatea leptinei de a produce citokine proinflamatorii de macrofage. Proantocianidinele oligomere au scăzut nivelul proteinei C-reactive (PCR) în plasmă și au crescut concentrațiile plasmatice de adiponectină, au modulată expresia genei IL-6, TNF- $\alpha$  și adiponectină în țesutul adipos la șobolani cu dietă bogată în grăsimi cu reducerea inflamației la nivelul țesutului adipos, intestinului, mușchiului scheletic și țesutului pulmonar. [10].

Studiile au demonstrat că produsele din nuci pot inhiba activarea sistemului imun înăscut, probabil prin scăderea producției de citokine proinflamatorii (PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18) și pot crește producția de citokine antiinflamatorii (adiponectina) cu ameliorarea disfuncției endoteliale. Capacitatea de a modula inflamația poate explica riscul redus de diabet și boli

cardiovasculare. Nucile pot influența favorabil inflamația și funcția endotelială prin AGPN omega-3, fibrele dietetice, magneziu, L-arginină și antioxidanți. Mecanismele fiziopatologice ale efectelor benefice ale aportului de magneziu au fost asociate cu diminuarea nivelului markerilor inflamației (PCR, E-Selectina, VCAM-1) și ameliorarea funcției endoteliale, iar efectele metabolice ale magneziului pot fi datorate parțial efectelor cationului asupra inflamației sistemice. Acizii grași omega-3, în special acidul eicosa-pentaenoic și docosahexaenoic, au proprietăți antiinflamatorii prin inhibarea producției de IL-6, IL-1 $\beta$  și TNF $\alpha$  în celulele mononucleare din sângele periferic. L-arginina, de rând cu efectul pozitiv asupra vasodilatației dependente de endoteliu, a diminuat nivelul PCR, cu consecințe pozitive asupra inflamației sistemice și maladiilor cardiovasculare [11].

**Acțiunea antimicrobiană.** Uleiul din semințe de struguri a avut un efect inhibitor asupra *Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli* fără a afecta celulele gazdă. S-a demonstrat, că extractul de semințe prezintă o activitate antibacteriană mai puternică împotriva bacteriilor gram-pozitive, comparativ cu gram-negative. Sucul de struguri și din semințe de struguri negri au demonstrat un efect inhibitor față de *Listeria monocytogenes*. Principalii compuși activi, responsabili de efectul antimicrobian, au fost catechinele, epicatechinele și pigmentii antocianici [3,4].

Activitatea antimicrobiană este atribuită polifenolilor. Studiile au demonstrat activitatea bactericidă a extractelor din semințe de struguri față de bacteriile patogene: *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Mycobacterium smegmatis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus* și *Yersinia enterocolitica*. Polifenolii din semințele de struguri pot fi considerați ca agenți pentru conservarea alimentelor și ca medicament nu numai pentru suprimarea creșterii bacteriilor patogene, dar și prin prevenirea oxidării [1].

Uleiul din dovleac a manifestat proprietăți de a inhiba o gamă largă de bacterii: (*Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas veronii* biogrupul *sobria*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica typhimurium*, *Serratia marcescens* și *Staphylococcus aureus*) și fungi (*Candida albicans*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* și *Mycosphaerella arachidicola*) datorită prezenței unor peptide și proteine. S-a estimat că efectul se poate determina de sinergismul cu nikomicina, inhibitor al chitin sintazei, și de inhibarea proteazelor fungice patogene [9,15].

**Acțiunea antitumorală.** Activitatea antitumorală a extractelor din struguri cuprinde o gamă largă de mecanisme biologice și ținte celulare, determinând inhibarea creșterii celulare și apoptoza mai multor linii celulare canceroase, incluzând plămâni, colon, sân, vezică, leucemie și tumori de prostată. Aceste efecte sunt probabil determinate de modularea selectivă a echilibrului redox și manifestarea acțiunilor antioxidante și/sau pro-oxidante. Activitatea antitumorală a uleiului din semințe de struguri se bazează în mare parte pe creșterea speciilor reactive de oxigen, urmată de reglarea mai multor căi moleculare cheie, inclusiv MAPK kinaze, PI3K/Akt, NF-kB, proteine citoscheletice și metaloproteine. Rezultatele promițătoare obținute *in vitro* și în studiile pe animale sugerează, că extractele din semințe de struguri pot servi ca sursă de molecule potențial noi pentru cercetarea clinică [4].

Unii compuși fenolici ai uleiului de semințe de struguri au activități anticancerigene și acționează în modularea ciclului celular, fiind citotoxici pentru celulele tumorale, fără a compromite celulele sănătoase. Proantocianidinele sunt polimeri ai flavan-3-ol cu efect antiproliferativ asupra celulelor canceroase. Mecanismele biologice sugerate sunt atenuarea expresiei factorului pro-angiogen, cum ar fi factorul de creștere endotelial vascular și angiopoietine, și inactivarea căii de semnalizare a 3-kinazei fosfotizidice/proteinei kinazei B (PI3K)/PKB), cu inducerea apoptozei celulelor canceroase. Procianidinele au crescut toxicitatea agentului chimioterapeutic 5-fluorouracil asupra celulelor, sugerând că aceste componente pot fi utilizate ca supliment în tratamentul cancerului de colon. S-a sugerat, că diversitatea compușilor bioactivi din semințele de struguri pot fi responsabili pentru activitatea antitumorală prin multiple evenimente și mecanisme celulare (activitatea antioxidantă, antiinflamatoare, antiproliferativă, inducerea apoptozei, întreruperea ciclului celular, modularea enzimelor antioxidante etc.). Resveratrolul și acidul galic din uleiul de semințe de struguri pot manifesta efecte anticancerigene prin efectul proapoptotic, antiproliferativ, antioxidant și antiinflamator. Compușii polifenolici din struguri (procianidinele, resveratrolul etc.) prezintă interes pentru studiul în calitate de agenți pentru profilaxia și/sau tratamentul cancerului [1,3,4,14].

Dietele bogate în semințe de dovleac au fost asociate cu un risc mai mic de cancer gastric, prostată, sân, plămâni și colorectal. Efectul antitumoral al uleiului din semințe de dovleac poate fi determinat de prezența carotenoizilor. Au fost izolate câteva proteine din semințele de dovleac (moscatina, cucurmosina etc.) care au inhibat creșterea celulelor de leucemie, proliferarea melanomului [15].

În studiile experimentale și clinice s-a raportat, că fitoestrogenii (genisteina și daidzeina etc.), cucurbitacinele, și moscatinele din semințele de dovleac sunt responsabile pentru activitățile anticancerigene. Rezultatele au arătat că fitoestrogenii exercită un efect citotoxic asupra celulelor canceroase printr-o acțiune bifazică, activități estrogenice și antiestrogenice. Extractul hidroalcoolic din semințe de dovleac a inhibat proliferarea celulelor canceroase și hiperplastice, iar efectul antitumoral nu a fost mediat prin receptorii hormonilor sexuali steroizi. Unele cercetări au constatat, că isoflavonele, ca fitoestrogeni, exercită efecte similare cu estrogenii, dar posedă proprietăți non-hormonale care pot contribui la efectele lor. Efectul citotoxic *in vitro* al extractelor etanolice și apoase din semințele de dovleac în cancerul de prostată a fost realizat prin stres oxidativ, depolarizare mitocondrială și mecanisme de apoptoză. S-a raportat că cucurbitacinele induc apoptoza prin căile JAK/STAT, PARP, MAPK [5].

### Concluzii.

Uleiurile vegetale prin compușii lipofili (acizi grași, tocoferoli, tocotrienoli, fitosteroli, carotenoizi, acizi organici, alcooli, esteri, aldehide, cetone, terpeni) și hidrofilii (acizi fenolici, aldehide fenolice, esteri hidroxicinamici, flavanoli monomerici, flavonoli, procianidine etc.) manifestă proprietăți antioxidante, antitumorale, antiinflamatoare, antimicrobiene, hipolipemice, cardioprotectoare etc. Flavonoidele se pot manifesta ca antioxidanți preventivi, anti-antioxidanți prin întreruperea reacțiilor în lanț de autoxidare, chelatori ai metalelor și antioxidanți indirecti. Acțiunea antiinflamatoare a uleiurilor vegetale se poate realiza prin scăderea producției de citokine proinflamatorii și creșterea producției de citokine antiinflamatorii. Efectul antimicrobian al uleiurilor vegetale poate fi determinat de compușii fenolici. Compușii bioactivi din uleiuri pot fi responsabili pentru activitatea antitumorală prin multiple evenimente și mecanisme celulare (activitatea antioxidantă, antiinflamatoare, anti-proliferativă, inducerea apoptozei, dereglarea ciclului celular, modularea enzimelor antioxidante etc.).

### Bibliografie

1. Bellili S., Jazi S., Nasr S. et al. *Grape seed oil: chemical composition, biological properties and health*

*benefits*. In: Seed Oil: Production, Uses and Benefits. 2018; 145-173.

2. de Souza R.G.M., Schincaglia R.M., Pimentel G.D. et al. *Nuts and Human Health Outcomes: A Systematic Review*. *Nutrients*. 2017; 9(12): 1311.

3. Garavaglia J., Markoski M.M., Oliveira A. et al. *Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health*. *Nutr Metab Insights*. 2016; 9: 59–64.

4. Karami S., Rahimi M., Babaei A. *An overview on the antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anti-cancer activity of grape extract*. *Biomed Res Clin Prac*. 2018, 3.

5. Lestari B., Meiyanto E. A. *Review: The Emerging Nutraceutical Potential of Pumpkin Seeds*. *Indones. J. Cancer Chemoprevent*. 2018; 9(2), 92-101.

6. Mokhtar R.A., El-Banna N.H., Haggag M.H. *Protective Effect of Grape Seed Oil on Hypercholesterolemia in Rats*. *International Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2016; 5(5): 310-317.

7. Montesano D., Blasi F., Simonetti M.S. et al. *Chemical and Nutritional Characterization of Seed Oil from Cucurbita maxima L. (var. Berrettina) Pumpkin*. *Foods*. 2018; 7: 30.

8. Orsavova J., Misurcova L., Ambrozova J.V. et al. *Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids*. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6): 12871–12890.

9. Qamar Abbas Syed, Mafia Akram, Rizwan Shukat. *Nutritional and Therapeutic Importance of the Pumpkin Seeds*. *Biomed J Sci & Tech Res* 2019; 21(2).

10. Rodríguez-Pérez C., García-Villanova B., Guerra-Hernández E. et al. *Grape Seeds Proanthocyanidins: An Overview of In Vivo Bioactivity in Animal*. *Models. Nutrients*. 2019; 11(10): 2435.

11. Salas-Salvadó J., Casas-Agustench P., Murphy M.M. et al. *The effect of nuts on inflammation*. *Asia Pac J. Clin. Nutr*. 2008;17 (S1):333-336.

12. Shinagawa F.B., de Santana F.C., Tdrres L.R.D. et al. *Grape seed oil: a potential functional food?* *Food Sci. Technol, Campinas*, 35(3): 399-406, Jul.-Set. 2015.

13. Unusan N. *Proanthocyanidins in grape seeds: An updated review of their health benefits and potential uses in the food industry*. *Journal of Functional Foods*. 2020; 67: 103861.

14. Zhu F., Du B., Li J. *Recent advance on the antitumor and antioxidant activity of grape seed extracts*. *International Journal of Wine Research*. 2015; 7: 63-67.

15. Yadav M., Jain S., Tomar R. et al. *Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review*. *Nutrition Research Reviews* (2010), 23, 184–190.



## MENOPAUAZĂ CHIRURGICALĂ: ASPECTE PSIHOLOGICE ÎN PERIOADA PERIOPERATORIE

Elena VATAMAN - student-doctorand,

Departamentul Obstetrică și Ginecologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 681 12 277; envataman@gmail.com

### Rezumat

Histerectomia reprezintă una dintre cele mai frecvente intervenții ginecologice. Uterul ca organ hormonal țintă are nu numai un rol fiziologic, dar și social, sexual și psihologic, iar bolile și intervențiile chirurgicale asupra acestui organ pot crește rata de incidență a tulburărilor psihice. Scopul studiului a fost de a analiza tendința, amploarea și factorii de impact ai schimbării stării psihologice înainte și după histerectomie. Studiul a fost realizat în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” (Chișinău) prin examinarea a 16 cazuri de histerectomie. A fost aplicată metoda de chestionare, iar instrumentele utilizate au fost Scala Climacterică Greene și Inventarul Depresiv Beck completate preoperator și la a 10-12-a zi postoperator. Analizând gradul depresiei pacientelor în legătură cu histerectomia s-a constatat preoperator în 37,5% lipsa depresiei și în 56,25% – depresia de grad minim. Postoperator la aceste paciente s-a înregistrat diminuarea gradului de depresie astfel încât 50,0% au raportat lipsa depresiei, iar 31,25% dintre paciente au raportat depresie de grad minim. Analiza scorurilor totale a Scalei Climacterice Greene a demonstrat că acestea aveau tendință de micșorare de la 0,73 preoperator la 0,69 postoperator pe contul profilului psihologic și somatic. De remarcat faptul că deja la a 10 -12 - a zi postoperator pacientele au raportat scoruri mai mari a profilului vasomotor (0,68 vs 1,25). La pacientele incluse în studiu gradul problemelor psihologice a fost sporit în perioada preoperatorie, ce poate fi explicat prin dezvoltarea depresiei, ca răspuns la simptomele fizice pentru care este planificată histerectomia, și anxietății, determinate de viitoarea intervenție chirurgicală.

**Cuvinte-cheie.** Menopauza chirurgicală, depresie, anxietate.

### Summary. Surgical menopause: psychological aspects in the perioperative period

Hysterectomy is one of the most common gynecological interventions. The uterus as a target hormonal organ has not only a physiological role, but also a social, sexual and psychological role, but diseases and surgeries on this organ can increase the incidence rate of mental disorders. The aim of the study was to analyze the trend, extent and impacting factors of the change in the psychological status before and after hysterectomy. The study was performed at Municipal Clinical Hospital „Gheorghe Paladi” (Chisinau) by examining 16 cases of hysterectomy. The questionnaire method was applied, and the tools used were the Greene Climacteric Scale and the Beck Depressive Inventory completed preoperatively and on the 10-12th postoperative day. Analyzing patients' degree of depression about hysterectomy, we found preoperatively in 37.5% lack of depression and in 56.25% - minimal depression. Postoperatively, these patients experienced a decrease in depression so that 50.0% reported no depression, and 31.25% of patients reported minimal depression. The analysis of the total scores of the Greene Climacteric Scale showed that they tended to decrease from 0.73 preoperatively to 0.69 postoperatively on account of the psychological and somatic profile. It should be noted that already on the 10th -12th postoperative day the patients reported higher scores of the vasomotor profile (0.68 vs 1.25). Patients included in the study had an increased degree of psychological problems especially in the preoperative period, which can be explained by the development of depression, in response to the physical symptoms for which the hysterectomy was planned, and anxiety, caused by future surgery.

**Key-words.** Surgical menopause, depression, anxiety.

### Резюме. Хирургическая менопауза: психологические аспекты в периоперативном периоде

Гистерэктомия является одной из самых распространенных гинекологических вмешательств. Матка как гормональный орган-мишень играет не только физиологическую роль, но также социальную, сексуальную и психологическую, а заболевания и операции на этом органе могут увеличить частоту возникновения психических расстройств. Целью исследования было проанализировать тенденцию, величину и влияние факторов психологического изменения до и после гистерэктомии. Исследование проводилось в Муниципальной Клинической Больнице «Георге Палади» (Кишинев) путем изучения 16 случаев гистерэктомии. Был применен метод анкетирования с использованием следующих инструментов: Климактерической Шкалы Грина и Депрессивного Опросника Бека, заполненных до операции и на 10-12 день после операции. Анализируя степень депрессии пациенток в связи с гистерэктомией, была обнаружено отсутствие депрессии до операции у 37,5% пациенток и у 56,25% - депрессия минимальной степени. В послеоперационном периоде у этих пациенток отмечалось снижение степени депрессии, 50,0% женщин сообщили об отсутствии депрессии, а 31,25% пациенток указали на минимальную депрессию. Анализ по Климактерической Шкале Грина показал, что пациентки имели тенденцию к снижению показателей с 0,73 до операции до 0,69 после операции из-за психологического и соматического профиля. Следует отметить,

что уже на 10-12 день после операции женщины сообщали о более высоких показателях вазомоторного профиля (0,68 против 1,25). У пациенток, включенных в исследование, в предоперационном периоде была повышена степень психологических проблем, что можно объяснить развитием депрессии в ответ на физические симптомы, по поводу которых запланирована гистерэктомия, и беспокойство, вызванное будущим хирургическим вмешательством.

**Ключевые слова.** Хирургическая менопауза, депрессия, беспокойство.

## Introducere

Histerectomia sau înlăturarea chirurgicală a uterului, rămâne în continuare una dintre cele mai frecvente operații ginecologice efectuate în întreaga lume [1, 6], cu până la 100 000 de intervenții, înregistrate anual în Marea Britanie [11]. Rezultatele unui studiu australian (2018), au demonstrat că incidența histerectomiei la nivel național a scăzut nesemnificativ (de la 54,7 la 40,7/10000/an,  $p < 0,005$ ), dar totodată, a crescut semnificativ rata histerectomiei cu anexectomie atât în grupul pacientelor tinere (de la 31% la 65%,  $p < 0,005$ ) cât și în grupul celor mai în vârstă (de la 44% la 58%,  $p < 0,005$ ), totuși, aceasta creștere având loc aproape în întregime după anul 2011 [10].

Multe paciente suportă histerectomia din cauza simptomelor nonmaligne precum hemoragii uterine, dureri pelvine cronice, care au un efect negativ asupra calității vieții unei femei. Așadar, în calitate de rezultate pozitive ale histerectomiei pot fi enumerate încetarea sângerărilor uterine anormale, dispariția durerilor pelvine cauzate de endometrioza sau a simptoamelor de presiune asociate cu fibroame. Prin urmare, conform celor mai recente studii, la femeile simptomatice cu tulburări menstruale sau conexe, în cazul eșuării tratamentului conservator, histerectomia poate îmbunătăți calitatea vieții și reduce simptomele psiho-neurologice [9].

Pe de altă parte, histerectomia poate conduce la dezvoltarea unor noi probleme de sănătate. Potrivit unor studii, în urma histerectomiei are loc instalarea bruscă a menopauzei chirurgicale, senzația de pierdere a feminității și a atractivității ceea ce provoacă apariția mai multor simptome psihologice precum psihoza, depresia, disfuncțiile psiho-sexuale, scăderea libidoului, dispoziție labilă și altele. Asocierea tulburărilor psihologice în urma histerectomiei este de circa 38,8%, potrivit unui studiu efectuat în Bangladesh [6].

Uterul ca organ hormonal țintă are nu numai un rol fiziologic, dar și social, sexual și psihologic special [2]. Organul reproductiv feminin este asociat cu sexualitatea, fertilitatea și maternitatea, fiind perceput de majoritatea femeilor ca simbol al identității lor, iar afectarea și/sau pierderea acestui organ prin histerectomie are repercusiuni emoționale și poate duce la probleme psihologice intense, în special în cazul femeilor din țările în curs de dezvoltare [1]. Prin ur-

mare, histerectomia reprezintă un eveniment foarte stresant, deoarece implică pierderea părții corpului asociate cu grația feminină și feminitate, provocând schimbări semnificative în corpul femeilor. Din păcate, aceste probleme sunt rareori exprimate și adresate medicului, deoarece pacientele se simt adesea incomod și jenant.

Numeroși factori pot contribui la apariția tulburărilor psihologice în perioada perioperatorie. Femeile sunt obligate să ia decizii referitoare la tratament pentru supraviețuire care au un impact negativ asupra fertilității și sexualității. Factorii identificați, care contribuie la creșterea riscului de probleme psihologice postoperatorii includ vârsta fragedă la momentul intervenției chirurgicale, statutul socioeconomic scăzut, nivelul educațional, sprijinul social scăzut și altele [9].

**Scopul studiului** a fost de a analiza tendința, amploarea și factorii de impact ai schimbării stării psihologice înainte și după histerectomie.

**Materiale și metode.** Studiul actual a fost realizat în cadrul secțiilor de ginecologie ale IMSP Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” prin examinarea a 16 cazuri de histerectomie care s-au înregistrat în ianuarie-martie, anul 2020, având ca indicație miomul uterin. Pacientele incluse în studiu nu aveau tulburări organice evidente ale sistemului nervos, tulburări intelectuale, antecedente de tulburări psihiatrice și patologii extragenitală decompensată. Acestea puteau înțelege și completa în totalitate chestionarele utilizate. Pacientele nu au raportat evenimente stresante majore în ultimul an și nu au suportat intervenții chirurgicale în ultimele șase luni.

A fost aplicată metoda de chestionare, iar instrumentele utilizate au fost Scala Climacterică Greene și Inventarul Depresiv Beck completate preoperator și la a 10-12-a zi postoperator.

Inventarul Depresiv Beck, elaborat de către Aaron Beck pentru a determina gradul depresiei la persoanele care suferă de această tulburare, reprezintă un chestionar format din 21 de întrebări iar fiecare din acestea au patru răspunsuri posibile. Scorurile variază de la zero, ceea ce indică cel mai mic grad de severitate al simptomelor, până la un scor de trei, care descrie cel mai mare grad de severitate. Un scor total de până la 4 puncte indică absența depresiei, 5-13 puncte - de-

presia de grad minim, 14-20 puncte - depresia grad moderat, iar un scor de peste 21 de puncte indică la o depresie de grad sever [7].

Scala climacterică Greene se utilizează ca instrument clinic sau de cercetare pentru a evalua severitatea simptomelor climacterice și pentru a evalua calitatea vieții femeilor și măsoară un total de 21 de simptome. Fiecare simptom este evaluat de femeie în funcție de gravitatea sa folosind o scală de evaluare în 4 puncte de la deloc (0) la extrem (3). Întrebările 1-11 abordează simptomele psihologice care includ evaluarea anxietății (întrebările 1-6) și depresiei (întrebările 7-11). Aspectele somatice sunt abordate în întrebările 12-18 și simptomele vasomotorii în întrebările 19 și 20. Întrebarea 21 evaluează disfuncția sexuală. Scorul climacteric Greene total reprezintă suma tuturor celor 21 de scoruri [8].

**Rezultate.** Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat în limitele 35 și 48 ani, astfel, până la vârsta de 40 ani au fost 3 paciente, 41-45 ani - 6 paciente și cu vârsta mai mare de 46 ani - 7 paciente. Vârsta medie a pacientelor incluse în studiu a fost de 43,6 ani  $\pm$  4,2. Analiza volumului operator a evidențiat faptul că cele mai multe histerectomii au fost fără anexectomie (în 14 cazuri). Histerectomia cu anexectomie bilaterală s-a înregistrat în 2 cazuri.

Tabelul 1

**Gradul depresiei conform Inventarului Depresiv Beck**

IDB, valoarea	Preoperator (n = 16)		Postoperator, la a 10 - 12 zi (n=16)	
	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
$\leq 4$	6	37,5	8	50,0
5-13	9	56,25	5	31,25
14-20	1	6,25	3	18,75
$\geq 21$	0	0	0	0

Studiind gradul de depresie utilizând Inventarul Depresiv Beck la pacientele incluse în studiu s-a constatat preoperator în 37,5% cazuri lipsa depresiei, iar în 56,25% - depresia de grad minim. Postoperator la aceste paciente s-a înregistrat diminuarea gradului de depresie astfel încât 50,0% au raportat lipsa depresi-

ei, iar 31,25% dintre paciente au raportat depresie de grad minim. Totodată menționăm că a crescut numărul pacientelor cu depresie de grad moderat de la 1 caz (6,25%) preoperator la 3 cazuri (18,75%) postoperator (tabelul 1).

Analizând gradul depresiei în corelare cu vârsta conform Inventarului Depresiv Beck s-a constatat faptul că gradul de depresie avea tendința de creștere la pacientele cu vârsta de până la 45 ani. Pe de altă parte s-a diminuat gradul depresiei la pacientele cu vârsta peste 46 ani (tabelul 2).

Analiza scorurilor totale a Scalei Climacterice Greene a demonstrat că acestea aveau tendință de micșorare de la 0,73 preoperator la 0,69 postoperator (tabelul 3) pe contul profilului psihologic (0,76 vs 0,63) și somatic (0,75 vs 0,67). De remarcă faptul că deja la a 10 -12-a zi postoperator pacientele au raportat scoruri mai mari a profilului vasomotor (0,68 vs 1,25).

Tabelul 3

**Scorul total a scalei climacterice a lui Greene**

	Preoperator	Postoperator
Statutul psihologic:	0,76	0,63
anxietate	0,65	0,61
depresie	0,88	0,66
Statutul somatic	0,75	0,67
Statutul vasomotor	0,68	1,25
Disfuncția sexuală	0,43	0,31
Scor total	0,73	0,69

Din cele 21 simptome care formează Scala Climacterică a lui Greene cele mai relevante au fost: senzația de nervozitate sau încordare (cu un scor total de 1,06 în perioada preoperatorie și 0,68 postoperator), iritabilitatea (0,87 preoperator vs 0,43 postoperator), cefaleea (1,43 preoperator vs 0,75 postoperator). La a 10-12-zi postoperator pacientele au raportat scoruri mai mari referitor la următoarele simptome: bufee de căldură (0,68 preoperator vs 1,37 postoperator) și transpirații nocturne (0,68 preoperator vs 1,12 postoperator).

Tabelul 2

**Gradul depresiei în corelare cu vârsta conform Inventarului Depresiv Beck**

IDB, valoarea	Preoperator (n = 16)			Postoperator, la a 10 - 12 zi (n=16)		
	$\leq 40$ ani	41-45 ani	$\geq 46$ ani	$\leq 40$ ani	41-45 ani	$\geq 46$ ani
$\leq 4$	2 (12,5%)	1 (6,25%)	3(18,75%)	1 (6,25)	2 (12,5%)	5 (31,25%)
5-13	0	5(31,25%)	4(25%)	1(6,25)	2(12,5%)	2(12,5%)
14-20	1 (6,25%)	0	0	1(6,25)	2(12,5%)	0
$\geq 21$	0	0	0	0	0	0



**Discuții.** Cercetările din anii 1940-1970 sugerează că histerectomia duce la creșterea tulburărilor psihice și a altor probleme psihologice. Într-o revizuire din anul 1977 a 21 de studii efectuate asupra femeilor care au suferit histerectomie, 15 dintre ele au demonstrat reacții psihologice negative în urma acestei intervenții, în timp ce 6 studii nu au înregistrat nici un efect negativ. Aceasta a generat ideea că histerectomia poate conduce la creșterea morbidității psihice și a problemelor psihologice. Totodată aceste studii au avut o serie de limitări metodologice deoarece majoritatea lor a evaluat statutul psihiatric numai după histerectomie, puține au utilizat măsuri standardizate, iar grupurile de studiu au fost foarte eterogene din punct de vedere al indicațiilor și tipului de intervenție chirurgicală. În plus, loturile de femei care au suferit histerectomie nu au fost comparate cu femeile din populația generală [4].

Cercetări mai recente care abordează aceste limitări metodologice conturează concluzii contradictorii. Astfel, studiul efectuat în Badakhshan a demonstrat că femeile care au suportat histerectomie raportează o creștere semnificativă a gradului de depresie în comparație cu grupul de control [4]. Pe de altă parte, un șir de cercetători au raportat o îmbunătățire a calității vieții după o histerectomie și lipsa efectelor psihologice negative [1]. Darwish (2014) a concluzionat, într-un review sistematic, că histerectomia a fost asociată semnificativ cu scăderea gradului depresiv în perioada postoperatorie [1]. Mai mult, în studiul efectuat de Davies și Doyle, utilizând chestionarul standard de apreciere a calității vieții au fost comparate scorurile din grupul femeilor supuse histerectomiei cu alte două grupuri: femeile care s-au tratat de patologie ginecologică ambulator și femeile din populația generală. În grupul femeilor cu histerectomie 48% dintre ele au raportat preoperator dereglări depresive, comparativ cu 38% în grupul ginecologic și 19% în eșantionul populației generale. La 6 luni după operație doar 20% din grupul femeilor supuse histerectomiei au înregistrat un nivel ridicat de depresie [4].

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că la pacientele care urmează să suporte histerectomie, preoperator se înregistrează un nivel mai mare de dereglări psihologice manifestate prin anxietate și depresie. Aceasta poate fi explicat printr-o varietate de factori, inclusiv instalarea depresiei ca răspuns la simptomele fizice în curs de desfășurare pentru care este planificată histerectomia și anxietatea cu privire la viitoarea intervenție chirurgicală. Aceste date sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate care susțin că anxietatea preoperatorie la ginecopate este mai frecventă decât la alți pacienți chirurgicali.

Cercetările sugerează că factorul de vârstă poate

fi deosebit de relevant în apariția dereglărilor psihologice după histerectomie, arătând că femeile mai tinere (sub 50 de ani) tind să aibă o stare fizică mai bună decât femeile în vârstă, având în același timp un statut emoțional mai precar și o calitate a vieții mai joasă [9]. Aceste date sunt în concordanță cu rezultatele studiului prezent care a arătat o tendință de creștere a gradului de depresie deja la a 10-12 zi postoperator la femeile de până la 45 ani. Marea majoritate a femeilor de vârstă tânără, inevitabil, suportă o povară psihologică uriașă, deoarece sunt anxioase cu privire la efectele dăunătoare ale histerectomiei asupra caracteristicilor lor feminine și a calității vieții postoperatorii. Cooper et al. sugerează că femeile care suferă histerectomie la o vârstă mai tânără sunt un grup definit, care poate necesita mai mult sprijin și consiliere decât femeile mai în vârstă [9].

### Concluzii

Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a analiza tendința schimbărilor stării psihologice în perioada perioperatorie în rândul femeilor cu histerectomie. S-a constatat că, la pacientele incluse în studiu gradul problemelor psihologice a fost sporit în perioada preoperatorie, ce poate fi explicat prin dezvoltarea depresiei, ca răspuns la simptomele fizice pentru care este planificată histerectomia, și anxietății, determinate de viitoarea intervenție chirurgicală. Totodată s-a constatat că vârsta la care se efectuează histerectomia ar putea fi un factor de risc în apariția dereglărilor psihologice în perioada postoperatorie.

### Bibliografie

1. Elweley M. Z, Sabra, A. I., *Psychological problems, Concerns and beliefs in women undergoing hysterectomy*. IOSR Journal of Nursing and Health Science, 2015; 4 (6): 48-57.
2. Yongmei Li, Ni Wang, Lin Li, Jichang Li, *Psychological Statuses of Premenopausal Women Before and After Hysterectomy*. Clinical Medicine Research., 2017; 6 (4): 143-148.
3. Majumdar A., Saleh, S., *Psychological aspects of hysterectomy & postoperative care*. Hysterectomy, 2012; 365-392.
4. Shifren J. L., Avis N. E., *Surgical menopause: effects on psychological well-being and sexuality*. Menopause, 2007; 14(3): 586-591.
5. Bahri N., Tohidinik H. R., Najafi T. F., Larki M., Amini T., Sartavosi Z. A. *Depression following hysterectomy and the influencing factors*. Iranian Red Crescent Medical Journal; 2016, 18.1.
6. Ray A., Das S., *Psychological morbidity following hysterectomy in eastern indian population*. Paripex-Indian Journal Of Research; 2019, 8.12.

7. Li Y., Wang N., Li L., Li J., *Psychological Statuses of Premenopausal Women Before and After Hysterectomy*. Clinical Medicine Research; 2017, 6 (4) 143-148.
8. Sierra B., Hidalgo L. A., Chedraui P. A., *Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale*. Maturitas, 2005, 51(3) 236-245.
9. Banovcinova L., Jandurova S., *Subjective perceptions of life among women after hysterectomy*. In: SHS Web of Conferences. EDP Sciences, 2018. p. 02009.
10. Cure N. D., Robson S. J., *Changes in hysterectomy route and adnexal removal for benign disease in Australia 2001–2015: a national population-based study*. Minimally invasive surgery; 2018.
11. Ekanayake C., Pathmeswaran A., Herath R., Wijesinghe P., *Vaginal, sexual and urinary symptoms following hysterectomy: a multi-centre randomized controlled trial*. Women's Midlife Health; 2020, 6(1) 1-7.

## EVOLUȚIA CLINICĂ LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT FĂRĂ ELEVAREA SEGMENTULUI ST ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT TIP II SUPUȘI REVASCULARIZĂRII MIOCARDICE PERCUTANE

<sup>1,2</sup>Artiom SUREV - student doctorand, asist. univ.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie,

<sup>2</sup>Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă,

<sup>2</sup>IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 69-284-807; [surev@inbox.ru](mailto:surev@inbox.ru)

### Rezumat

Scopul cercetării a fost aprecierea evoluției clinice postprocedurale a pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST (NSTEMI) asociat cu diabet zaharat tip II (DZ) în comparație cu pacienți non-diabetici la 6 luni după revascularizarea miocardică percutană. Au fost evaluate două loturi de pacienți cu NSTEMI: 59 cu DZ și 193 non-diabetici. Pacienții din ambele loturi au fost supuși revascularizării miocardice prin angioplastia coronariană și evaluați clinic la 6 luni postprocedural. Subiecții diagnosticați cu DZ nu au prezentat rata semnificativ mai mare de deces, infarct miocardic repetat, reapariția anginei pectorale sau de revascularizare repetată față de pacienții care nu aveau DZ, dar a fost dovedită scăderea mai evidentă a toleranței la efort în grupul pacienților diabetici.

**Cuvinte-cheie:** infarct miocardic fără elevarea segmentului ST, diabet zaharat tip II, revascularizarea miocardică, angioplastia.

**Summary. Clinical development after percutaneous myocardial revascularization in patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation associated with type II diabetes.**

The aim of the research was to assess the postprocedural clinical evolution of patients with acute myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) associated with type II diabetes mellitus (DM) compared to non-diabetic patients at 6 months after percutaneous myocardial revascularization. Two groups of patients with NSTEMI were evaluated: 59 with DM and 193 non-diabetics. Patients in both groups underwent myocardial revascularization by coronary angioplasty and evaluated clinically at 6 months postprocedurally. Subjects diagnosed with diabetes did not show a significantly higher rate of death, repeated myocardial infarction, recurrence of angina pectoris or repeated myocardial revascularization than patients who did not have diabetes, but a more marked decrease in exercise tolerance in the diabetic patient group has been shown.

**Key-words:** myocardial infarction without ST-segment elevation, diabetes mellitus, myocardial revascularization, angioplasty.

**Резюме. Клиническая эволюция у пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в ассоциации с сахарным диабетом II типа перенесших чрезкожную реваскуляризацию миокарда.**

Целью исследования была оценка клинической эволюции пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (NSTEMI), ассоциированным с сахарным диабетом II типа (СД), по сравнению с пациентами без диабета через 6 месяцев после чрезкожной реваскуляризации миокарда. Обследованы две группы пациентов с NSTEMI: 59 с СД и 193 без диабета. Пациенты в обеих группах подвергались реваскуляризации миокарда с помощью коронарной ангиопластики и оценивались клинически через 6 месяцев после процедуры. Субъекты с диагнозом диабет не имели значительно более высокой смертности, повторного инфаркта миокарда, рецидива

стенокардии либо повторной реваскуляризации в сравнении с пациентами, у которых не был диагностирован сахарный диабет, но было отмечено более заметное снижение толерантности к физической нагрузке в группе больных диабетом.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, сахарный диабет II типа, реваскуляризация миокарда, ангиопластика.

### Introducere

Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea patologiilor sistemului cardiovascular și în special a cardiopatiei ischemice [1]. Prezența acestei patologii agravează evoluția aterosclerozei coronariene și duce la progresarea mai rapidă a plăcilor de ateroscleroză și destabilizarea, eruperea lor mai frecventă și mai precoce, ce la rândul său cauzează dezvoltarea evenimentelor coronariene acute [2]. Ghidul actual al Societății Europene de Cardiologie în privința managementului pacienților cu sindrom coronarian acut care se prezintă fără elevarea segmentului ST, dar și ghidul național al Republicii Moldova, recomandă evaluarea tuturor pacienților cu Non-STEMI referitor la prezența diabetului zaharat și de a monitoriza frecvent nivelul glicemiei la pacienți cu diabet zaharat cunoscut sau la cei cu hiperglicemia înregistrată la internare [3] [4].

Incidența diabetului zaharat de tip 2 la pacienți care au dezvoltat sindromul coronarian acut conform datelor publicate de echipa de cercetători din Beijing, China în frunte cu Dr. Mengge Zhou, care au evaluat peste 63 de mii de pacienți cu sindrom coronarian acut în cadrul studiului efectuat în comun cu Asociația Americană a Inimii, constituie 37,6% și este aproximativ egală la pacienți care s-au prezentat cu sau fără elevarea segmentului ST (36,8% versus 39,0%). Prevalența s-a arătat a fi mai mare la femei (45,0% versus 35,2%,  $p < 0,001$ ) [5].

Diabetul zaharat are un impact direct asupra mortalității la pacienți cu sindrom coronarian acut. Conform datelor obținute de Dr. Sean M. Donahoe și echipa în cadrul metaanalizei efectuate, care a inclus date din 11 studii desfășurate pe parcursul anilor 1997-2006 cu peste 62 de mii de pacienți, pacienții diabetici cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST au înregistrat mortalitatea în 30 de zile 2,1% vs. 1,1% la pacienți nondiabetici ( $p < 0,001$ ). Mortalitatea la 1 an după sindrom coronarian acut la pacienți cu diabet zaharat tip II a ajuns la 7,2% [6].

Reperfuția miocardică percutană ameliorează prognosticul acestor pacienți și scade considerabil rata mortalității. Cercetarea efectuată de Mayada Issa și coautorii care a inclus peste 13 mii de pacienți cu diabet zaharat tip II decompensat care au dezvoltat infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST a arătat rata evident mai mică de mortalitate intraspita-

licească la pacienți care au fost supuși revascularizării miocardice (3.3% vs 12.2%,  $p < 0.001$ ) [7].

### Material și metode

În această cercetare au fost incluși două loturi de pacienți cu NSTEMI care au fost supuși revascularizării miocardice prin angioplastia coronariană. Primul lot a fost completat cu 59 de pacienți la care a fost diagnosticat diabetul zaharat de tip II, în lotul de control au intrat 193 de pacienți non-diabetici.

Diagnosticul de diabet zaharat a fost stabilit în caz dacă nivelul glucozei serice a jeun a fost mai mare sau egal cu 7 mmol/l.

La o distanță de 6 luni de la efectuarea intervenției pacienții au fost evaluați în vederea incidenței de deces, infarct miocardic repetat, reparația semnelor de angină pectorală și revascularizării miocardice repetate. Prezența anginei pectorale la 6 luni după revascularizare a fost apreciată inclusiv și prin efectuarea testului electrocardiografic de efort fizic dozat (cicloergometrie).

Datele obținute au fost prelucrate statistic și efectuată comparația între loturi.

### Rezultate și discuții

Nivelul mediu al glicemiei apreciat la internarea pacientului în staționar cauzată de sindrom coronarian acut în lotul pacienților cu DZ a fost  $10,948 \pm 0,601$  mmol/l vs.  $5,606 \pm 0,077$  mmol/l în grupul celor non-diabetici ( $p < 0,001$ ).

La șase luni de evidentă mortalitatea a fost comparabilă statistic. Din doi pacienți decedați unul a fost diagnosticat cu diabet zaharat: 1,7% vs. 0,5% ( $p > 0,05$ ). Infarct miocardic repetat au suportat 2 (3,4%) pacienți diabetici și 2 (1,0%) din lotul pacienților non-diabetici ( $p > 0,05$ ). Reparația în diferită măsură a semnelor anginoase a fost menționată de pacienții din ambele subloturi. Semene clinice de angină pectorală au fost înregistrate la 38 (19,8%) de pacienți non-diabetici vs. 16 (27,6%) în sublotul cu DZ ( $p > 0,05$ ). Prezentarea clinică a anginei pectorale la pacienți cu diabet zaharat dese ori este atipică și apare de obicei în stadiile avansate a patologiei. Diferența statistică la acest parametru nu a fost atinsă, dar se observă o tendință de reparația mai frecventă a anginei pectorale la pacienți diabetici, ce ulterior se confirmă analizând datele testului de efort prezentate mai jos, unde se observă toleranța la efort scăzută

sau recuperată incomplet în acest grup de pacienți. Revascularizarea repetată a fost necesară la 6 (3,1%) pacienți non-diabetici vs. la 1 (1,7%) pacienți cu DZ ( $p > 0,05$ ).

Intensitatea medie a efortului efectuat în timpul cicloergometriei a fost mai mare în lotul cu pacienți non-diabetici:  $108,29 \pm 1,96$  Wt vs.  $96,053 \pm 3,24$  Wt ( $p < 0,01$ ). Timpul total al efortului efectuat în mediu la fel a fost mai mare la pacienți fără DZ:  $9,144 \pm 0,18$  min. vs.  $8,088 \pm 0,31$  min. ( $p < 0,01$ ). Rata testului interpretat ca pozitiv a fost egală în ambele loturi: 5 (2,7%) pacienți fără diabet zaharat vs. 3 (5,3) pacienți diabetici ( $p > 0,05$ ). Toleranța înaltă la efort au avut 83 (44,4%) de pacienți non-diabetici vs. 12 (21,1) pacienți cu diabet zaharat; toleranța medie – 83 (44,4%) vs. 36 (63,2%) și toleranța joasă la 21 (11,2%) de pacienți fără DZ vs. la 9 (15,8%) pacienți diabetici ( $p < 0,01$ ).

### Concluzii

1. Prezența diabetului zaharat la pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutane pe termen mediu de 6 luni nu a influențat rata mortalității, infarctului miocardic repetat și a necesității de revascularizare repetată.

2. Pacienții cu diabet zaharat înregistrează o tendință de creștere a ratei reapariției semnelor clinice de angina pectorală la 6 luni după revascularizare.

3. Asocierea diabetului zaharat la pacienți cu NSTEMI duce la recuperarea mai lentă și incompletă a toleranței la efort fizic după revascularizarea miocardică percutană.

4. Revascularizarea miocardică percutană aplicată la pacienți cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST are un impact favorabil la toți pacien-

ții indiferent de nivelul glicemiei și duce la scăderea ratei de mortalitate și infarct miocardic repetat.

### Bibliografie

1. Abraș M, Grib L, Gheorghiu C, Grib A, Surev A. Factorii de risc și detectările angiografice la pacienții cu sindrom coronarian acut. *Bul Acad Științe Mold Științe Medicale*. 2016;51(2):107–11.

2. Gheorghiu C, Grib A, Surev A. Risk factors evaluation in patients with acute coronary syndrome. 2016 [citată 30 iulie 2020]; Disponibil la: <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/11030>.

3. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.

4. Grosu A, David L, Caldare L, Raducanu A, Diaconu N, Gratiu C, et al. Sindromul coronarian acut și Infarctul miocardic acut: protocol clinic național PCN-81. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.

5. Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol*. 1 noiembrie 2018;17(1):1–14.

6. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765–75.

7. Issa M, Alqahtani F, Ziada KM, Stanazai Q, Aljohani S, Berzingi C, et al. Incidence and Outcomes of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Patients Hospitalized with Decompensated Diabetes. *Am J Cardiol*. 2018;122(8):1297–302.



## URGENŢELE HIPERTENSIVE ÎNTRE PROBLEME ŞI REALIZĂRI LA ETAPA DE PRESPITAL

<sup>1,2</sup>Natalia CATANOI – student-doctorand, asist. univ.,

<sup>1,2</sup>Ala RABOVILA – student-doctorand, asist. univ.,

<sup>1,2</sup>Natalia SCURTOV – student-doctorand, asist. univ.,

<sup>2</sup>Mihail PEŞTEREANU – medic de urgenţă

<sup>1</sup>Catedra de urgenţe medicale,

<sup>1</sup>IP USMF „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova,

<sup>2</sup>IMSP Centrul Naţional de Asistenţă Medicală Urgenţă Prespitalicească

tel: +373 69153822, e-mail: natalia.catanoi@usmf.md

### Rezumat

*Scopul:* Studiarea urgenţelor hipertensive la etapa de prespital.

*Materiale şi Metode:* Studiu realizat pe baza analizei fişelor de solicitare a Centrului Naţional de Asistenţă Medicală Urgenţă Prespitalicească a urgenţelor cardiovasculare şi hipertensive pentru anii 2017 - 2019.

*Rezultate:* În Republica Moldova, în anul 2019, Serviciul de Asistenţă Medicală Urgenţă Prespitalicească a deservit 48.103 urgenţe cardiovasculare majore. Din ele urgenţe hipertensive extreme 23.570, ceia ce constituie 49%. Urgenţele cardiovasculare gradul II au reprezentat 125.752, dintre care urgenţe hipertensive comune 65.286, ceia ce constituie 51,9% şi HTA esenţială gradul I şi II au fost 33.732 sau 26,8%.

*Concluzii:* Prevenirea hipertensiunii arteriale, prin asigurarea unui management precoce la etapa de prespital ar trebui să fie o prioritate pentru toate nivelele în sistemele de sănătate.

**Cuvinte-cheie:** Hipertensiune Arterială; Urgenţă Hipertensivă; Prespital.

### Summary. Hypertensive crises between problems and achievements at the prehospital stage

*Purpose:* Studying hypertensive crises at the prehospital stage.

*Material and Methods:* The study was conducted based on the analysis of the Prehospital Emergency Medical Assistance Request Sheets for Hypertensive and Cardiovascular Emergencies in the Republic of Moldova for 2017 - 2019 years.

*Results:* The National Centre of Prehospital Emergency Medicine from Chisinau, Republic of Moldova in 2019 has given Emergency Medical Care to 48.103 major cardiovascular emergencies. Of these, Hypertensive Emergencies (extreme hypertensive emergencies) were 23.570, which is 49%. Grade II cardiovascular emergencies constituted 125.752 and 65.286 of these were Hypertensive Urgencies (common hypertensive emergencies), which constituted 51,9% and essential hypertension stage I and stage II were 33.732 or 26,8%.

*Conclusion:* Preventing hypertension by ensuring early management at the prehospital stage should be a priority for all levels in health systems.

**Key-words:** Hypertension; Hypertensive Emergency; Prehospital.

### Резюме. Гипертонические кризы между проблемами и достижениями на догоспитальном этапе

*Цель:* Изучение гипертонических кризов на догоспитальном этапе.

*Материалы и методы:* Исследование основано на анализ данных карт вызовов скорой медицинской помощи Национального Центра Догоспитальной Скорой Медицинской Помощи при сердечно-сосудистых неотложных состояниях и гипертонических кризах за 2017 - 2019 годы.

*Результаты:* В 2019 году в Республике Молдова службой Догоспитальной Скорой Медицинской Помощи было оказана помощь в 48.103 случаях экстренных сердечно-сосудистых состояниях. Из них 23.570 были экстренные гипертонические кризы, что составляет 49%. Неотложные сердечно-сосудистые состояния (II степени) составили 125.752 случая, из которых неосложненные гипертонические кризы 65.286, что соответствует 51,9%, а эссенциальная гипертония 1-й и 2-й степени-33.732 или 26,8%.

*Выводы:* Профилактика гипертонии путем раннего менеджмента на догоспитальном этапе должна стать приоритетом для всех уровней систем здравоохранения.

**Ключевые слова:** Гипертония; Гипертонический криз; Догоспитальный.

### Introducere.

Hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă o provocare globală de sănătate, cu prevalenţa ridicată şi comorbiditatea cardiovasculară şi renală asociată.

HTA este principalul factor de risc pentru deces şi dizabilitate pe scară globală [1, 3]. Hipertensiunea este, de asemenea, un factor de risc important fetal şi maternal [11]. Ea este una dintre cele mai răspândite

afecțiuni cardiovasculare și rămâne a fi cauză majoră de mortalitate, atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova (RM). Interesul sporit al medicilor din lume privind maladia hipertensivă se explică atât prin frecvența înaltă, cât și prin complicațiile ei, care conduc la pierderea capacității de muncă [4]. Conform ultimelor studii la nivel mondial, tensiunea arterială ridicată este estimată că provoacă 7,5 milioane de decese, 50% dintre bolile cardiace, accidentele vasculare cerebrale și insuficiența cardiacă, 13% dintre decese la scară globală și peste 40% dintre decesele la persoanele cu diabet [12,13,14].

Prevalența generală a HTA la populația generală este de 30-45% , cu o creștere bruscă înregistrată odată cu îmbătrânirea [5,6].

**Scopul lucrării.** Studiarea urgențelor hipertensive la etapa de prespital.

**Materiale și metode.** Studiul a fost realizat pe baza analizei retrospective a datelor din fișele de solicitare a Centrului Național de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească pentru urgențele cardiovasculare și hipertensive din Republica Moldova în perioada 2017 - 2019.

**Rezultate și discuții.** În anul 2017 Centrul Național de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească

din Republica Moldova, a deservit 183 147 urgențe profil cardiologic cu o pondere de 21,4% din totalul persoanelor deservite. Urgențe cardio-vasculare majore au fost 46 298 cazuri, din ele Urgențe hipertensive extreme 17 671, ce constituie 38,2%. Urgențele cardiovasculare de gradul II au constituit 125 538, dintre care Urgențe hipertensive comune 44 433 sau 35,4%, iar HTA esențială gr. I și gr. II – 58 073 cazuri sau 46,2% (Figura 1).

În anul 2018 Serviciul de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească din RM a deservit 181 757 urgențe profil cardiologic cu o pondere de 21,9% din totalul persoanelor deservite. Urgențe cardio-vasculare majore au fost 41 669 cazuri, din ele Urgențe hipertensive extreme 21 680, ce constituie 52%. Urgențele cardiovasculare de gradul II au constituit 135 561, dintre care Urgențe hipertensive comune 61.862 sau 45,6%, iar HTA esențială gr. I și gr. II – 36 820 cazuri sau 27,2%.

În comparație cu anii precedenți, în anul 2019, Serviciul de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească din RM a deservit 183 131 urgențe cardiologice cu o pondere de 22,3% din totalul persoanelor deservite. Urgențe cardiovasculare majore – 48 103.

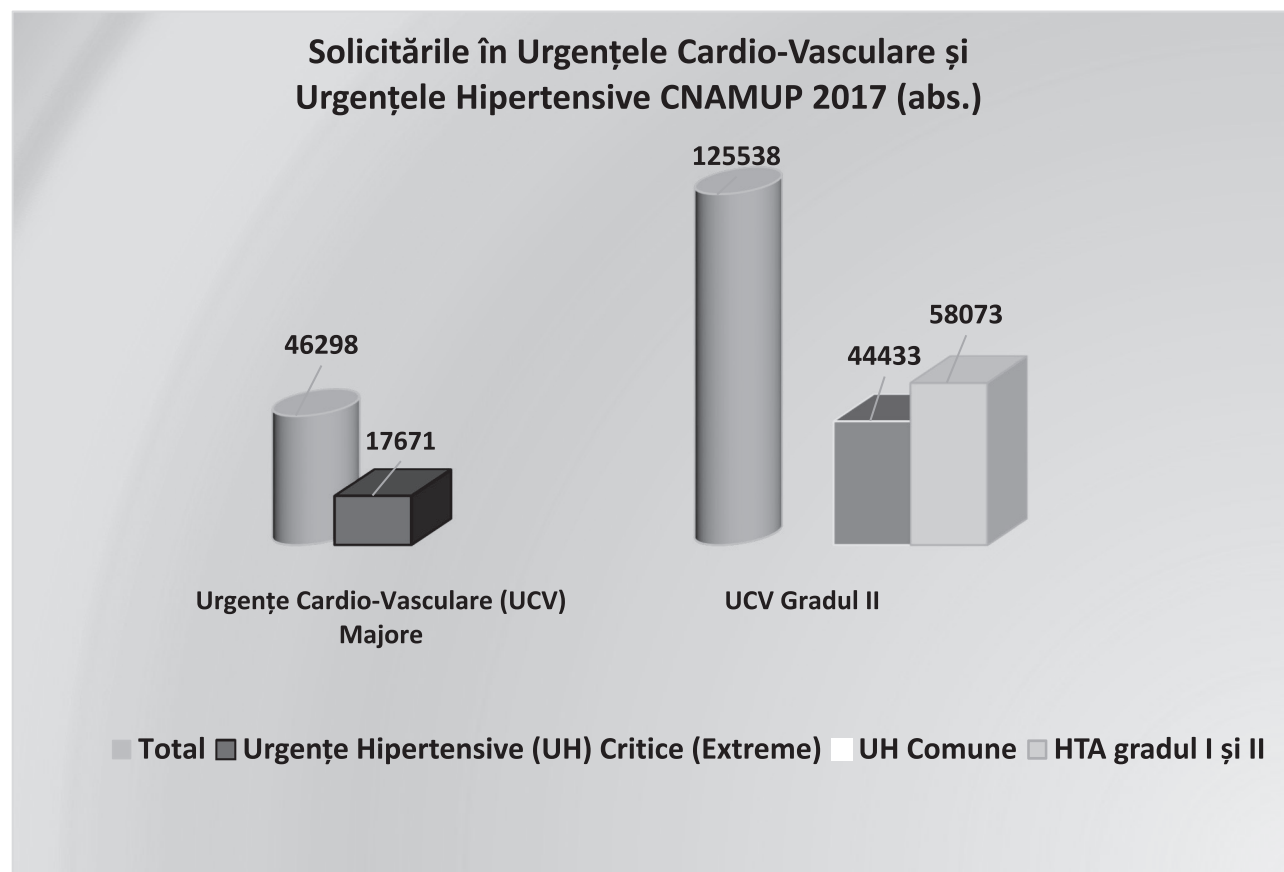


Figura 1. Solicitățile în Urgențele Cardio-Vasculare și Urgențele Hipertensive IMSP CNAMUP 2017 conform clasificării actualizate 2017 ACC/AHA

Tabelul 1.

## Urgențe cardiovasculare și hipertensive IMSP CNAMUP 2017-2019 [4]

Indicatorii	Anul 2017	Anul 2018	Anul 2019
Nr. de persoane deservite, total	855.249	831.555	820.813
Nr. urgențelor cardiovasculare, total	183.147	181.757	183.131
% din numărul total de persoane deservite	21,4%	21,9%	22,3%
Urgențe cardiovasculare majore	46.298	41.669	48.103
Din acestea urgențe hipertensive extreme	17.671 / 38,2%	21.680 / 52%	23.570 / 49%
Urgențe cardiovasculare gr. II	125.538	135.561	125.752
Din acestea urgențe hipertensive comune	44.433 / 35,4%	61.862 / 45,6%	65.286 / 51,9%
HTA esențială gr. I și gr. II	58.073 / 46,2%	36.820 / 27,2%	33.732 / 26,8%

Din ele urgențe hipertensive extreme 23 570, ceia ce constituie 49%. Urgențele cardiovasculare gradul II au reprezentat 125 752, dintre care urgențe hipertensive comune 65 286, ceia ce constituie 51,9%, iar HTA esențială de gradul I și II au fost 33 732 cazuri sau 26,8% (Tabelul 1).

Analiza acestor date ne atestă o creștere a incidenței solicitărilor Serviciului de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească în toate categoriile de urgențe cardiovasculare și mai ales în urgențele cardiovasculare majore și urgențele hipertensive extreme atât pe întreaga Republică cât și pe municipiul Chișinău. Aceasta ne demonstrează că HTA se întâlnește totuși în populație și în marea majoritate este netratată, fapt care ne confirmă și creșterea incidenței accidentelor vascular cerebrale.

### Concluzii.

Hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru maladiile cardiovasculare și accidentele vascular cerebrale. Prevenirea hipertensiunii arteriale, prin asigurarea unui management precoce la etapa de prespital ar trebui să fie o prioritate pentru toate nivelele în sistemele de sănătate. Trebuie să impuse strategii clare și inteligente de prevenire atât a hipertensiunii arteriale, cât și a complicațiilor acesteia. Este important ca populația să conștientizeze necesitatea menținerii sub control a factorilor de risc și la nevoie rapid să solicite Serviciul 112.

### Bibliografie:

1. Andrea M. P. Romani. *Beneficial Role of Mg<sup>2+</sup> in Prevention and Treatment of Hypertension*. Hindawi. International Journal of Hypertension 2018;1: 1-7. Article ID 9013721. <https://doi.org/10.1155/2018/9013721>.

2. Whelton PK, et al. *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2018;71(19). Accesibil la: [http://www.onlinejacc.org/content/71/19/e127?\\_ga=2.142391602.1812823036.1533808903-306045162.1530583577](http://www.onlinejacc.org/content/71/19/e127?_ga=2.142391602.1812823036.1533808903-306045162.1530583577)

3. Alvaro Yogi, Rhian M. Touyz, et al. *Transient Receptor Potential Melastatin 7 (TRPM7) Cation Channels, Magnesium and the Vascular System in Hypertension*. Circulation Journal, Official Journal of the Japanese Circulation Society. (Circ J 2011; 75: 237 – 245).

4. Fișele de solicitare a Centrului Național de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească a urgențelor cardiovasculare și hipertensive pentru anii 2017 - 2019.

5. Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republica Moldova nr. 430 din 03.04.2020 „Cu privire la Serviciul de Asistență Medicală Urgentă Prespitalicească din Republica Moldova.”

6. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. European Heart Journal; vol. 37; no. 29; pp. 2315–2381; 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*.

European Heart Journal; vol. 34; no. 28; pp. 2159–2219; 2013. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151

8. Vertkin A.L., Gorodețkii V.V., Topoleanskii A.V., Barishnikov A.A., Kruglov V.A. *Dogospitalinaia pomoshci pri vnezapnom povishenii AD i ghipertonicescom krize*. [Верткин А.Л., Городецкый В.В., Тополянский А.В., Барышников А.А., Круглов В.А. Догоспитальная помощь при внезапном повышении АД и гипертоническом кризе] ПМЖ. 2001. №20. С. 885. Accesibil la:

[https://www.rmj.ru/articles/neotlozhnaya\\_terapiya/Dogospitalynaya\\_pomoschy\\_pri\\_vnezapnom\\_povyshenii\\_AD\\_i\\_gipertonicheskom\\_krize/](https://www.rmj.ru/articles/neotlozhnaya_terapiya/Dogospitalynaya_pomoschy_pri_vnezapnom_povyshenii_AD_i_gipertonicheskom_krize/)

9. Shehjan G.G. *Klinicheskaja jeffektivnosti orotatamagnija v terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij*. [Шехян Г.Г. Клиническая эффективность оротамагния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний]. Русский медицинский журнал (ПМЖ). 2017;4:273-278. www.rmj.ru

10. Ghicavii V., Bacinschii N., Bumacov L. ș.a. Capitolul 2.8 *Farmacologia clinică a medicamentelor antihipertensive și antihipotensive*. In: *Farmacologie clinică: manual pentru instituții de învățământ superior*. Medicina: Chișinău, Republica Moldova; pp. 415–416, 431; 2009. ISBN: 978-9975-9912-4-7

11. Protocol clinic național Nr. 1. Hipertensiunea arterială la adult. Chișinău 2016. Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 929 din 29.11.2016 cu

privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hipertensiunea arterială la adult”. Accesibil la: [http://89.32.227.76/public/info/Ghid/protocolls/cardiologie/adult3/pcn1/http://89.32.227.76/\\_files/15279-PCN-1%2520HTA%2520%252B%2520FA%2520%2528finalizat%2529.pdf](http://89.32.227.76/public/info/Ghid/protocolls/cardiologie/adult3/pcn1/http://89.32.227.76/_files/15279-PCN-1%2520HTA%2520%252B%2520FA%2520%2528finalizat%2529.pdf)

12. Protocol clinic național Nr. 5. Urgențe hipertensive la adult. Chișinău 2008. Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 239 din 10.06.2008 cu privire la aprobarea Protocolului clinic Național “Urgențe hipertensive”. Accesibil la: [http://89.32.227.76/public/info/Ghid/protocolls/medicinadeurgenta/0234pcn5/http://89.32.227.76/\\_files/3961-PCN-5%2520urgente%2520hipertensive%2520la%2520adult.pdf](http://89.32.227.76/public/info/Ghid/protocolls/medicinadeurgenta/0234pcn5/http://89.32.227.76/_files/3961-PCN-5%2520urgente%2520hipertensive%2520la%2520adult.pdf)

13. Ghicavii V., Stratu E., Ghicavii V. ș.a. *Medicamentele – baza farmacoterapiei raționale: îndrumar pentru medici*. Tipografia Centrală: Chișinău, Republic of Moldova; pp. 884–885; 2013. ISBN: 978-9975-9912-4-7

14. Suneja Manish, Sanders M. Lee. *Hypertensive Emergency*. *Med Clin N Am* 101 (2017) 465–478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.007>.

15. Keun-Sik Hong. *Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke*. *J Stroke*. 2017 May; 19(2): 152–165. Published online 2017 May 31. doi: 10.5853/jos.2017.00164, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466289/>

## PARTICULARITĂȚILE ARTRITELOR ÎN PARAZITOSE

Maia GROSU – student-doctorand,

Liliana GROPPA – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Ala PASCARI-NEGRESCU – dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicina Internă,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 606 57 441, [maiaagrosualidr@gmail.com](mailto:maiaagrosualidr@gmail.com)

### Rezumat

O mare varietate de paraziți au fost asociați cu afectări ale aparatului locomotor. Deși în literatura de specialitate sunt descrise multe cazuri clinice totuși nu s-a definit termenul de sindrom articular parazitar, iar patogeniza rămâne necunoscută. Scopul acestei lucrări fiind de a cerceta particularitățile clinice și paraclinice ale afectărilor articulare în infecțiile parazitare. În studiu au fost incluși 50 de bolnavi cu afectare articulară la care s-au depistat *Toxocara*, *Giardia intestinalis* și *Toxoplasma gondii*. La acești pacienți artrită cu caracter inflamator era la 30%, caracter mecanic la 10% și caracter mixt la 60%. 50% aveau articulații tumefiate, iar la 16% s-a atestat efuzii lichidiene. Diversitate a fost observată și la analiza investigațiilor de laborator. Markerii inflamației acute fiind prezenți în 60-76% din cazuri, iar eozinofilia în 88%. În cazul artropatiilor de origini neelucidate prezența infecțiilor parazitare necesită să fie investigată.

**Cuvinte-cheie:** *Toxocara*, *Giardia-lamblii*, *Toxoplasma gondii*, artrite.

### Summary. Particularities of arthritis in parasitoses

A wide variety of parasites have been associated with musculoskeletal disorders. Although many clinical cases are described in the literature, the term of parasitic joint syndrome has not been defined and the pathogenesis remains unknown.

The aim of this study is to investigate the clinical and paraclinical features of joint damage in parasitic infections. The study included 50 patients with joint damage in whom *Toxocara*, *Giardia intestinalis* and *Toxoplasma gondii* were detected. Arthritis with inflammatory character was detected at 30%, mechanical character at 10% and at 60% - mixed. 50% had swollen joints and 16% had fluid effusions. Diversity was also observed in the analysis of laboratory investigations.



Markers of acute inflammation being present in 60-76% of cases and eosinophilia in 88%. In the case of arthropathies of unexplained origin, presence of parasitic infections require to be investigated.

**Key-words:** *Toxocara*, *Giardia-lambliia*, *Toxoplasma gondii*, arthritis.

### Резюме. Особенности артрита при паразитических инфекциях

Широкое разнообразие паразитов были связаны с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Хотя многие клинические случаи описаны в литературе, термин «синдром паразитарного сустава» не был определен, и патогенез остается неизвестным.

Целью данной работы является исследование клинических и параклинических особенностей повреждения суставов при паразитарных инфекциях. В исследование были включены 50 пациентов с повреждением суставов, у которых были обнаружены *Toxocara*, *Giardia intestinalis* и *Toxoplasma gondii*. Артрит с воспалительным характером выявлен у 30%, механический характер у 10% и у 60% - смешанный. У 50% были опухшие суставы и у 16% было накопление жидкости. Разнообразие также наблюдалось при лабораторных исследований. Маркеры острого воспаления присутствуют в 60-76% случаев, а эозинофилия - в 88%. В случае артропатий необъяснимого происхождения присутствие паразитарных инфекций должны быть исследованы.

**Ключевые слова:** *Toxocara*, *Giardia intestinalis*, *Toxoplasma gondii*, артрит.

### Introducere.

Infecțiile parazitare au o pondere înaltă la nivel mondial fiind de multe ori neglijate și considerate doar boli tropicale. Parazitozele în care se întâlnesc alterări ale aparatului locomotor sunt: cestodele (*echinococoza*); trematodele (*opistorhoza*, *schistosomiaza*); nematodele (*filarioza*, *dranculoza*, *anchilostomiaza*, *toxocaroză*, *strongiloidoză*,); protozoa (*giardioza*, *toxoplasmoza*).

Afectarea articulară se produce prin 3 mecanisme: 1 - Pătrunderea parazitului în articulație cu provocarea reacției inflamatorii locale iar ulterior încapsularea și calcificarea parazitului. 2 - Inflamația articulară poate interveni secundar depozitării paraziților în spațiul periarticular. Și al treilea mecanism este răspunsul imunologic-inflamator datorat prezenței agentului parazitar în organism. Acesta fiind și predominant.

De cele mai multe ori caracterul manifestărilor clinice sunt nespecifice fără afectări ale altor sisteme de organe caracteristice pentru infecțiile parazitare, astfel diagnosticul întârzie după mai multe tentative eșuate de tratamente convenționale. În Republica Moldova, patologia sistemului articular s-a observat în parazitozele provocate de *Echinococcus granulosus* (cu o incidență pe țară de 4,3%), *Giardia lamblia* (4,86%), *Toxocara* (24,6%). De asemenea afectare musculoscheletală s-a observat la bolnavii infestați cu *Toxoplasma gondii* și *Ascaris lumbricoidis*.

În literatura de specialitate sunt descrise o multitudine de cazuri clinice ale afectării articulare în infecțiile parazitare dar lipsesc cercetări sistematice care ar oferi informație importantă atât pe plan național cât și internațional și pentru elaborarea tacticilor de management precoce în diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni.

### Scopul

Cercetarea particularitățile clinice și paraclinice ale afectărilor articulare în infecțiile parazitare cu *Toxocara*, *Toxoplasma Gondii*, *Giardia lamblia*.

### Material și metode

În anul 2017 am inițiat un studiu prospectiv cu scop de a aprecia manifestările reumatologice în parazitoze. Unul din substraturile cercetate fiind aparatul articular. În studiu au fost incluși 50 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 18 și 64 ani dintre care 28 femei (56%) și 22 bărbați (44%). Vârsta medie a constituit 41 ani.

Subiecții au fost diagnosticați pozitiv cu *Toxocara* - 22 pacienți (44%), *Toxoplasma gondii* - 15 pacienți (30%), *Giardia intestinalis* - 16 (26%) și cu semne clinice de artrită. Pacienții au fost investigați clinic și paraclinic (PCR, VSH, IgE total, eozinofile) s-a efectuat ecografia și radiografia articulară. De asemenea pentru excluderea altor cauze ale artritelor s-au efectuat testele serologice la ANA, FR, Ac anti-CCP, Acidul uric, ASLO.

### Rezultate

La 15 pacienți (30%) artritele aveau caracter inflamator, 5 pacienți (10%) caracter mecanic și 30 pacienți (60%) - durerile articulare erau cu caracter mixt. 25 subiecți (50%) aveau articulații tumefiate și la 8 pacienți (16%) sau atestat efuzii lichidiene. 8 persoane (16%) erau cu monoartrită, 26 persoane (52%) - oligoartrite și 16 (32%) - poliartrite.

La examenul ecografic s-a evidențiat sinovită la 10 subiecți (20%), modificări degenerative erau la 14 subiecți (28%) și la 26 (52%) era aspect normal. S-au înregistrat valori peste limitele normei ale IgE totale la 40 pacienți (80%), eozinofilie la 44 pacienți (88%),

VSH înalt la 30 subiecți (60%), iar PCR depășea limitele normei la 38 pacienți (76%).

### Concluzii

În parazitozele studiate predomină oligo- și poliartritele cu caracter mixt, asimetrice, cu schimbări alergice și inflamatorii în investigațiile de laborator iar modificările imagistice sunt cu aspect nespecific în majoritatea cazurilor.

### Bibliografie

1. Groppa L., Popa S., Rotaru L., Agachi S., Russu E., Deseatnicova E., Pascari-Negrescu A., Sasu B., Chislari L., Chiaburu L., Cepoi-Bulgac D., Cazac V., Dutca L., Sasu D., Radu I. „Reumatologie și nefrologie manual”, Chișinău 2018, pp 471:12-44
2. Abd El Bagi M. „Imaging of Parasitic Diseases of the Musculoskeletal System and Soft Tissues,” în *Imaging of Parasitic Diseases*, Berlin, Springer, 2008, pp. 159-177.
3. Placinta Gh. „Toxocaroză - problema actuală”, monografie Chișinău, 2017. pp 47-52
4. Despommier D., Griffin D., Hotez P., Knirsch Ch. „Parasitic diseases” 6 edition, New York, 2017, pp 602:141-154
5. Watts R.A., Conagan P.G., Foster H. „Oxford textbook of rheumatology”, 4th edition Oxford: University Press, 2013, pp 1553:802-808
6. Espinoza L. „Infections and the rheumatic diseases”, LA USA, Springer Nature Switzerland 2019, 458:301-314
7. Colofitchi A. „Toxocara Ghid National,” [http://cnspl.md/wp-content/uploads/2014/11/Toxocaroză\\_-\\_Ghid\\_National\\_2013.pdf](http://cnspl.md/wp-content/uploads/2014/11/Toxocaroză_-_Ghid_National_2013.pdf), Chișinău, 2013.
8. Prisacari V., Pantea V., Lungu V., Iarovoi P. „Echinococoză (hidatidoză) - etiologie, patogenie, tablou clinic.” PDF, Chișinău, 2012.
9. Zvant. V. „Parazitologie clinica”, Cluj-Napoca, 2011. pp 348:48-72
10. Autor Administrația „Buletin informativ privind situația epidemiologică prin boli parazitare în R. Moldova în anul 2017”, agenția națională pentru sănătate publică, 2018

## PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC ALE COLESTAZEI INTRAHEPATICE DE SARCINĂ

Maria CEMORTAN - student-doctorand,

Departamentul Obstetrică și ginecologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 69672 425; [maria cemortan@yahoo.com](mailto:maria cemortan@yahoo.com)

### Rezumat

În acest articol sunt prezentate datele unui studiu, realizat pe parcursul anului 2019, pe un lot de gestante cu coleastăză intrahepatică de sarcină. Au fost cercetate datele clinico-anamnestice și paraclinice la aceste femei, care au pus în evidență simptomul de bază al patologiei cercetate – pruritul cutanat, asociat cu diverse modificări ale datelor paraclinice și de laborator. Au fost apreciate modificări ale testelor funcționale ale ficatului. În baza studiului prezent la femeile cu coleastăză intrahepatică de sarcină au fost determinate semne paraclinice ale sindromului inflamator, citolitic și hepatopriv. A fost elucidat rolul decisiv al determinării nivelului acizilor biliari în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină.

**Cuvinte-cheie:** coleastăză intrahepatică de sarcină, diagnostic, simptomul de bază.

### Summary: Diagnostic features of intrahepatic cholestasis of pregnancy

The article presents data on the research conducted during 2019 on a group of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. There were investigated anamnestic, clinical and paraclinical data, which highlighted the basic symptom of the cholestasis gravidarum – skin itching, associated with various changes in paraclinical and laboratory data. There were also assessed changes in liver function tests. Based on the present study were determined paraclinical signs of inflammatory, cytolytic and hepatodepressive syndrome. It was highlighted the role of determining the level of bile acids in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**Key-words:** intrahepatic cholestasis of pregnancy, diagnosis, basic symptom.

### Резюме: Диагностические особенности внутрипеченочного холестаза беременности

В статье представлены данные об исследовании, проведенном в группе женщин с внутрипеченочным холестезом беременности в 2019 году. Были изучены данные анамнеза, клинические и параклинические данные, которые выявили основной симптом холестаза – кожный зуд, связанный с различными изменениями в лаборатор-

ных данных. Были также оценены изменения в результатах функциональных проб печени. На основе результатов данного исследования были определены параклинические признаки воспалительного, цитолитического и гепатодипрессивного синдрома. Была подчеркнута роль определения уровня желчных кислот в диагностике внутрипеченочного холестаза беременности.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременности, диагностика, основной симптом.

## Introducere

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS), cunoscută și sub denumirea de colestaza obstetricală, colestaza gravidarum, prurigo gravidarum, este una dintre cele mai frecvente patologii hepatice observate în timpul sarcinii, cu prevalență diferită la nivel mondial [1, 2]. Etiologia și patogeniza CIS sunt multifactoriale. S-a constatat că factorii de mediu, deficiențele nutriționale, modificările hormonale și variațiile genetice sunt posibile cauze ale apariției colestazei gravidarum [3]. Mai frecvent, CIS se prezintă sub formă de prurit cutanat în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină, cu valorile aminotransferazelor serice crescute și/sau nivelul crescut de acizi biliari serici [1, 4]. În cazul suspiciunii la colestaza gravidarum este necesar de a efectua un diagnostic diferențiat minuțios cu alte afecțiuni hepatice caracteristice sarcinii, cum ar fi preeclampsia, ficatul gras acut de sarcină și HELLP-sindromul [2, 5]. Totodată, un studiu recent, efectuat de către Mor și colab. (2020) demonstrează riscul crescut de preeclampsie la femeile cu CIS, comparativ cu grupul de control (7,78% vs 2,41%) [6]. Mai mult ca atât, același studiu sugerează evoluția severă a preeclampsiei la gestantele cu CIS în 3,89% cazuri comparativ cu 0,80% în grupul de control [6]. Abide Ç. Y. și colab. (2017) sugerează că în CIS au loc anumite modificări ale markerilor hematologici de inflamație, precum raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR), raportul dintre trombocite și limfocite (PLR), volumul trombocitelor (MPV), distribuția eritrocitelor (RDW), deși rezultatele prezentate sunt controversate [1]. Simptomele CIS se rezolvă,

de obicei, în 48 de ore post-partum, cu normalizarea ulterioară a testelor funcționale hepatice (TFH) în 2-8 săptămâni [7]. Datele literaturii de specialitate indică la o corelare dintre nivelul seric al acizilor biliari și rezultatele perinatale cu risc crescut de naștere prematură spontană și iatrogenă, lichid amniotic meconial și deces antenatal al fătului [7, 8, 9, 10].

**Funcțiile hepatice în sarcina fiziologică** nu se schimbă semnificativ, însă este recomandat de a ne orienta la limitele superioare ale valorilor de referință. Totodată, conform opiniei unor autori, este necesar de a reduce valorile de referință ale alanilaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST) și  $\gamma$ -glutamilttransferazei (GGTP) cu circa 20% de la cele înregistrate în afara sarcinii, *Tabelul 1* [11, 12, 13]. Valorile bilirubinei totale și a celei libere, la fel, sunt scăzute pe parcursul sarcinii, iar bilirubina conjugată este micșorată în trimestrul II și III de sarcină [13].

Acidul colic (CA) și acidul cenodeoxicolic (CDCA) sunt acizii biliari primari, care reprezintă produsele finale ale metabolismului hepatic al colesterolului. Anterior transportării prin membrana canaliculară pentru formarea bilei, CA și CDCA sunt conjugate cu taurina și glicina (în raport de cca 1:3). În ileonul terminal și colon, CA și CDCA sunt expuse modificărilor bacteriene, formând acizii biliari secundari ca acidul deoxicolic (DCA) și acidul litocolic (LCA). Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este un acid biliar terțiar, fiind rezultatul modificărilor bacteriene, urmat de metabolismul hepatic. În normă, el este detectabil în serul sangvin în cantități mici. Acizii biliari sunt reabsorbiți în ileonul terminal și, prin vena portă, sunt transportați în ficat, unde, la rândul său,

*Tabelul 1.*

**TFH în sarcina fiziologică.**

Indice	Norma	Trimestrul de sarcină		
		I	II	III
AST, U/l	7-40	10-28	10-29	11-30
ALT, U/l	0-40	6-32	6-32	6-32
Bilirubina totală, mmol/l	0-17	4-16	3-13	3-14
GGTP, U/l	11-50	5-37	5-43	3-41
FA, U/l	30-130	32-100	43-135	133-418
Acizii biliari, $\mu$ mol/l	5-10	-	5,3-5,7	5,6-6,5
Albumina, g/l	35-46	28-37		

sunt reabsorbiți până la 95% din cantitatea lor totală. În sarcina fiziologică, odată cu avansarea termenului de gestație, se înregistrează sporirea minimală a nivelului *acizilor biliari* [11, 12]. Totodată, rezultatele unor studii par controversate. Astfel, unii autori au arătat creșterea semnificativă a CA în trimestrul III de gestație, comparativ cu primul, alții, însă, nu au determinat diferențe considerabile [12]. Cu toate acestea, a fost demonstrată dublarea nivelului de CDCA odată cu avansarea sarcinii, iar DCA rămânând la același nivel. Conform opiniei unor autori, este mai informativ raportul dintre concentrația acizilor biliari primari (CA:CDCA), care variază între 0,68 și 1,9 la termenul 38-40 săptămâni de gestație [11, 12, 13]. Valorile de referință a acizilor biliari totali în ser variază, însă majoritatea cercetătorilor apreciază limita de sus a acestora la nivelul 10  $\mu\text{mol/l}$ .

**Modificările TFH în colestaza intrahepatică de sarcină.** Enzimele transaminazice sunt localizate intracelular în hepatocite, iar ridicarea valorilor serice indică la prezența leziunilor hepatocelulare. În colestaza gravidarum valorile *ALT* și *AST* pot crește până la și după ridicarea valorilor acizilor biliari; ALT fiind un marker mai sensibil al CIS, care se majorează de cca 2-10 ori, comparativ cu AST nu crește în CIS atât de semnificativ. În marea majoritate a cazurilor de CIS, *bilirubina* se apreciază în limitele fiziologice, ceea ce nu permite efectuarea unui pronostic al severității patologiei cercetate. Totodată, adesea se înregistrează și cazurile de hiperbilirubinemie, determinate, de obicei, de creșterea bilirubinei conjugate [14, 15]. În unele studii au fost demonstrate valori majorate ale *GGTP*, însă mai frecvent nivelul *GGTP* era în limitele parametrilor fiziologici. Unii cercetători menționează, că nivelul seric ridicat al *GGTP* este asociat și cu schimbările altor TFH. Concentrația *fosfatazei alcaline* (FA) poate fi mărită în CIS, însă sinteza isoformelor de către placentă limitează interpretarea FA în calitate de marker biochimic.

Prezintă interes studierea coeficientului de Ritis, care se apreciază prin raportul *AST/ALT* și reflectă severitatea afectării ficatului. În funcție de metodele utilizate, coeficientul de Ritis poate varia în limitele 0,7-1,4 la indivizii sănătoși. Se observă o creștere a valorii coeficientului de Ritis mai mare de 2 (în principal, datorită *AST*) în leziunile hepatice severe cu distrugerea celulelor ficatului (ex.: hepatită cronică activă cu un grad sporit de activitate, ciroză hepatică); în procesele acute care afectează membrana celulară și nu implică structurile profunde ale celulei hepatice, valoarea coeficientului de Ritis este sub 1 [16]. De menționat, că coeficientul de Ritis nu poate fi interpretat în mod individual, ci numai în ansamblu cu alte TFH.

Nivelului seric al *acizilor biliari* la moment este considerat drept marker biochimic cert pentru diagnosticul și monitorizarea stării pacientelor cu CIS. În literatura mondială sunt descrise cazuri cu ridicarea valorilor acizilor biliari serici de 100 ori de la nivelul maxim normal al acestora [13, 17]. Până în prezent există controverse în ceea ce privește debutul CIS, și anume ce este primar: ridicarea valorilor serice ai acizilor biliari sau apariția simptomelor clinice. În unele studii majoritatea pacientelor sunt diagnosticate cu acizi biliari crescuți primar, până la apariția simptomelor clinice sau altor schimbări în TFH [17]. Nu există o opinie unică în ceea ce privește timpul optimal al prelevării sângelui pentru investigarea concentrației acizilor biliari serici. De menționat, că post-prandial acizii biliari serici cresc semnificativ și se mențin mai mult timp la nivelele majorate anume la pacientele cu CIS, ceea ce permite efectuarea diagnosticului diferențial dintre o stare fiziologică și una patologică [14]. Însă abordarea sus-numită este costisitoare, necesită mai multe prelevări în dinamică, ceea ce nu permite utilizarea ei în managementul clinic de rutină. Totodată Ghidul Colegiului Regal de Obstetrică și Ginecologie (RCOG) recomandă, în absența posibilității testării acizilor biliari serici, de a stabili diagnosticul de CIS la o gravidă în temeiul prezenței pruritului cutanat și TFH anormale, cu condiția de rezolvare a ambelor post-partum, însă aceasta conduce la un supradiagnostic de CIS cu o supraintervenție ulterioară [18].

Totodată, în literatura mondială există date despre alți parametri biochimici, care ar putea fi utili în diagnosticul CIS. Astfel, un studiu longitudinal prospectiv a demonstrat schimbări în *profilul lipidic* la pacientele cu CIS, și anume elevarea LDL colesterolului, colesterolului total și apolipoproteinei B-100 [14].

Un alt studiu a arătat asocierea CIS cu afectarea *toleranței la glucoza*. Totodată nivelul seric al glucozei a fost similar în grupul de control și la pacientele afectate de colestaza intrahepatică de sarcină. Însă testul la toleranța la glucoza și testul post-prandial (după 2 ore) denotă ridicarea valorilor glicemiei la gravidele cu CIS, comparativ cu datele grupului de control [14].

Than N. și coaut. (2013) au raportat *timpul protrombinic* prelungit la 20% din pacientele cu colestaza gravidarum [19]. Însă Geenes V și colab. au demonstrat contrariul, efectuând un studiu pe un lot de 65 gravide cu colestază intrahepatică de sarcină, care nu au avut schimbări în profilul sistemului de coagulare [14].

Totodată, studierea markerilor biochimici adiționali de către diferiți cercetători a arătat creșterea nivelului seric de *prolactină* la pacientele cu CIS, scă-



derea nivelului *seleniului* la gravidele cu această stare patologică, scăderea *T3*, creșterea concentrației serice a *ureei* și *creatininei* [14]. Analiza urinei la pacientele cu colestaza intrahepatică de sarcină a arătat creșterea excreției acizilor biliari totali CA și CDCA până la 100 ori, însă micșorarea excreției DCA și LCA. Excreția redusă a acizilor biliari secundari susține ipoteză că defectul canalicular este semnul primar al CIS, ceea ce confirmă afectarea circulației enterohepatice [20].

La ecografia ficatului și a vezicii biliare în colestaza de sarcină se apreciază ducturile biliare intrahepatice aparent normale, însă odată cu avansarea patologiei apar schimbări în vezica biliară; ea se mărește în dimensiuni, pereții se îngroașă, ceea ce cu mare probabilitate conduce la formarea calculilor. Cu toate că 13% din femei cu CIS sunt afectate de colelitiază, nu au fost efectuate studii randomizate în domeniul dat. De menționat, că sarcina propriu-zisă este asociată cu creșterea incidenței calculilor biliari asimptomatici. Totodată, au fost descrise cazuri de colestază intrahepatică de sarcină și la femeile cu colecistectomie în anamneză, ceea ce sugerează că prezența colelitiazii nu este cauzată de CIS [15, 21].

Biopsia ficatului este o altă oportunitate în diagnosticul CIS, însă cu aplicare limitată în practică. O parte de studii au descris structura normală a ficatului biopat, fără schimbări evidente în celulele hepatice. La examinarea țesuturilor a fost depistată dilatarea moderată a ducturilor biliare, stază biliară în canaliculi cu dopuri biliare. Datele microscopiei electronice indică la o arhitectură bine păstrată a ficatului cu dilatarea capilarelor biliare, microvili deteriorați și depozite granulare sub formă de trombi biliari [21, 22].

### Scopul studiului

În cadrul acestui studiu ne-am propus evaluarea cazurilor de colestază intrahepatică de sarcină la femeile internate în IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) pe parcursul anului 2019. Pentru realizarea scopului propus, au fost trasate următoarele **obiective**: analiza incidenței cazurilor de patologie vizată și aprecierea severității CIS prin prisma investigațiilor de laborator la femeile incluse în studiu.

### Material și metode de cercetare

Studiul retrospectiv a fost realizat în cadrul secțiilor de „Terapia sarcinii” și „Patologia gravidității și urgențe obstetricale” ale IMSP Institutul Mamei și Copilului (mun. Chișinău) prin examinarea a 35 cazuri de colestază intrahepatică de sarcină, care s-au înregistrat pe parcursul anului 2019. Fișele medicale ale gravidelor au fost analizate prin intermediul unei anchete, care a inclus 40 de întrebări privind datele

generale despre pacientă, anamneza, evoluția sarcinii prezente, rezultatele investigațiilor de laborator.

### Rezultate și discuții

Pe parcursul anului 2019, în secțiile de profil a patologiei sarcinii au fost internate 2993 de gestante, dintre care 35 (1,2%) au fost gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Conform datelor literaturii de specialitate, frecvența acestei stări patologice variază între 0,5-1% [23]. De menționat, că în această instituție medico-sanitară de nivel terțiar de asistență medicală perinatală sunt spitalizate pacientele cu patologii extragenitale din țară, fiind referite din instituții medicale de nivelul I și II.

În conformitate cu datele lui *Dixon P.H.*, care atestă o frecvență sporită a colestazei intrahepatice la femeile cu vârsta peste 35 de ani, am analizat datele obținute prin prisma acestui indicator [23]. Vârsta pacientelor incluse în studiu a variat în limitele 17-43 de ani, vârsta medie fiind 31,1±0,9 ani. Majoritatea femeilor incluse în studiu au fost de vârsta până la 35 de ani (28 femei – 80,0±7,7%) ani. Totodată în 2 cazuri (5,8±28%) vârsta gravidelor a depășit 40 de ani.

Conform datelor din literatura de specialitate colestaza gravidarum apare mai des la gestantele cu sarcina gemelară, comparativ cu sarcina monofetală (20,9% vs 4,7%) [24]. Totodată în studiu actual 80,0±7,7% (28 femei) au fost cu sarcină monofetală, 6 femei (17,1±7,5%) cu sarcină gemelară și într-un caz (2,9±2,3%) s-a înregistrat o sarcină cu triplex.

Având în vedere necesitatea supravegherii minuțioasă a sarcinii complicate cu CIS, am analizat numărul de internări cu scop de diagnostic și tratament a fiecărei gravide pe parcursul sarcinii și durata aflării lor în staționar. Așadar, în 54,3±7,8% (19 cazuri) gravidele s-au internat o singură dată pe parcursul sarcinii în legătură cu colestaza gravidarum în secția specializată, totodată în 14 cazuri (40,0±8,4%) femeile incluse în studiu au fost reinternate în staționar pe parcursul gravidității, iar 2 gravide au fost spitalizate de 3 ori în incinta secției de terapie sarcinii datorită diagnosticului de CIS. Durata internării în staționar a femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS, a variat în limitele 4-35 de zile, cu durata medie de 10,3±0,7 zile, ceea ce reflectă complexitatea patologiei cercetate și necesitatea abordării fiecărui caz în mod individual.

Luând în considerație datele literaturii de specialitate, care sugerează că simptomul subiectiv principal al patologiei cercetate este pruritul cutanat, am analizat acuzele pacientei la internare în staționar [18]. În 100% cazuri (35 femei) gravidele au acuzat pruritul cutanat de diferită localizare și intensitate. Analizând prezența acestui sindrom la femeile incluse în studiu, am identificat că pruritul cutanat palmar s-a

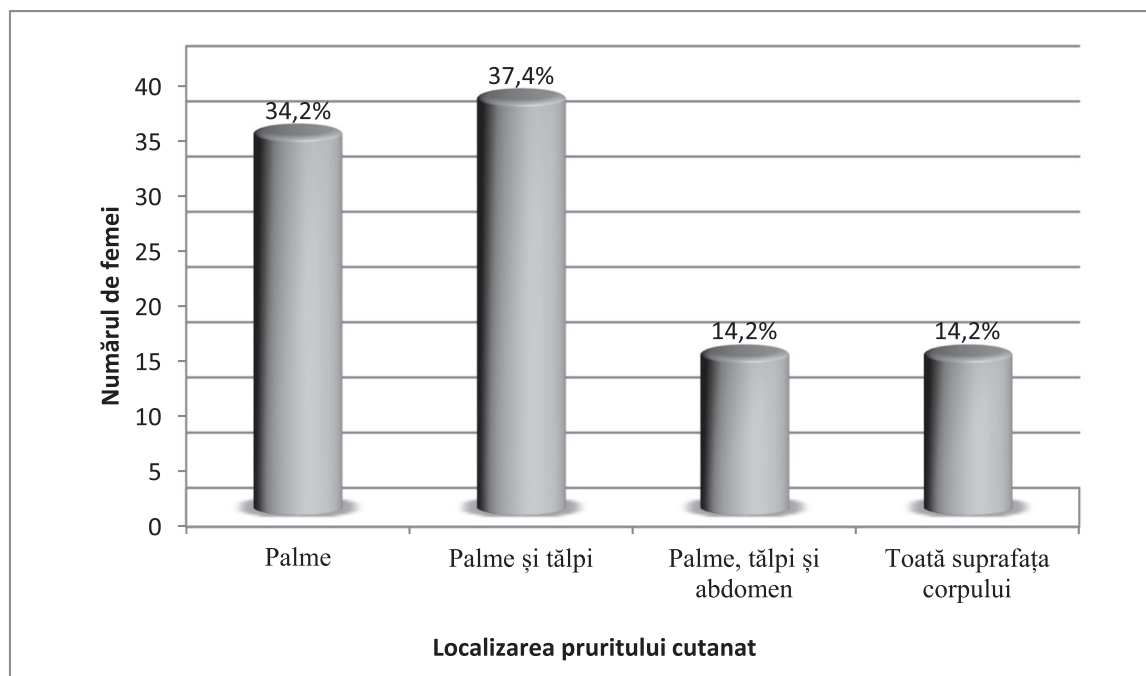


Figura 1. Localizarea pruritului cutanat la femeile cu CIS, incluse în studiu (%)

înregistrat la 12 femei, 13 gravide au prezentat prurit în regiunea palmelor și tălpiilor, 5 gestante au acuzat prezența pruritului pe palme, tălpi și abdomen. Pruritul cutanat intens pe toată suprafața corpului s-a înregistrat la 5 femei (Figura 1). Totodată intensificarea pruritului cutanat în timpul nopții s-a depistat în 7 cazuri, provocând insomnie la gravide.

În conformitate cu datele lui Mor și colab. (2020), menționate mai sus, femeile cu CIS au riscul crescut de preeclampsie, însă în studiul nostru nu s-a determinat nici un caz de preeclampsie sau HELLP-sindrom [6].

Analizând datele obținute prin prisma investigațiilor de laborator, am constatat că în majoritatea cazurilor femeile internate în staționar au necesitat un spectru larg de investigații paraclinice. Cercetările analizei generale de sânge demonstrează că valorile hemoglobinei, la femeile incluse în studiu, în medie au fost  $111 \pm 1,9$  g/l, totodată 6 femei ( $17,1 \pm 5,7\%$ )

au fost diagnosticate cu anemie de gr. I, și o femeie ( $4,0 \pm 0,7\%$ ) a suferit de anemie feriprivă de gr. II, complicând sarcină. Având în vedere teoria inflamatorie de patogeneză a CIS, a fost cercetat nivelul leucocitelor în ser, viteza sedimentării hematiilor (VSH) și valorile proteinei C-reaktive în calitate de markeri ai inflamației. Totodată a fost calculat raportul dintre neutrofile și limfocite (NLR) [1, 24]. Așadar, leucocitoza relativă a fost depistată în 4 cazuri ( $11,4 \pm 5,0\%$ ), nivelele variind între  $9,2-9,9 \times 10^9/l$  (valorile de referință:  $4-9 \times 10^9/l$ ). Totodată VSH a fost apreciat la 25 femei ( $71,4\%$ ), în toate cazurile fiind mai mare decât valorile de referință ( $2-15$  mm/h), într-un caz ajungând la 34 mm/h. Proteina C-reaktivă a fost apreciată în 12 cazuri ( $34,2\%$ ), la 9 femei fiind negativă și în 3 cazuri valorile fiind crescute ( $6, 24$  și  $48$   $\mu\text{g/ml}$ , respectiv), limitele normei fiind sub  $6 \mu\text{g/ml}$ .

Valorile medii ale NLR (raportul dintre neutrofile

Tabelul 2.

Valorile TFH la femeile, incluse în studiu.

Indice	Valorile de referință	Valorile TFH la femeile, incluse în studiu	
		Valorile medii	Valorile maxime
AST, U/l	7-40	$95,7 \pm 16,4$	508,9
ALT, U/l	0-40	$71,8 \pm 13,8$	435,0
Bilirubina totală, mmol/l	0-17	$12,0 \pm 0,4$	26,0
GGTP*, U/l	11-50	$21,5 \pm 2,1$	58
FA, U/l	30-130	$512 \pm 65,4$	2172
LDH**, U/l	225 - 450	$267 \pm 21,19$	496

\*GGTP a fost prelevat la 28 femei, incluse în studiu

\*\* LDH a fost prelevat la 30 femei, incluse în studiu

și limfocite) la femeile incluse în studiu, au constituit  $3,74 \pm 1,87$ . Ținând cont de faptul, că nu există o opinie unică în literatura de specialitate în ceea ce privește valorile de referință ale NLR, am comparat datele obținute cu datele studiului efectuat de către Huguet și colab. (2016), care a inclus 71873 participanți [25]. Valorile medii ale NLR calculate în acest studiu au fost 1,54-2,38 pentru femei și 1,50-2,52 pentru bărbați. Așadar, datele prezentei cercetări arată creșterea semnificativă a raportului dintre neutrofile și limfocite la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Astfel, rămâne discutabilă implementarea markerilor hematologici de inflamație în practica aprecierii severității colestazei intrahepatice de sarcină.

În contextul colestazei intrahepatice de sarcină un interes deosebit prezintă studierea testelor funcționale ale ficatului, *Tabelul 2*.

Astfel, modificările markerilor biochimici ai sângelui, s-au constatat la toate femeile incluse în studiul retrospectiv. Mai frecvent au fost apreciate modificări ale ALT și AST, fiind cunoscuți drept indicatori ai sindromului citolitic. Totodată, în studiul actual a fost calculat și coeficientul de Ritis, la o gravidă fiind mai mare de 2, iar coeficientul de Ritis sub 1 a fost determinat la 27 femei ( $77,14 \pm 5,9\%$ ), ceea ce confirmă datele literaturii de specialitate, consacrate patogenezei colestazei.

Componentele bilei au un efect toxic asupra hepatocitelor, în special asupra mitocondriilor, direct sau indirect blocând ciclul respirator și oxidarea acizilor grași. În rezultat apare nu doar alterarea funcției hepatocitelor, ci și stimularea proceselor de peroxidare a lipidelor, ceea ce conduce la deteriorare celulară [5].

Pentru aprecierea severității sindromului hepatopriv, am analizat valorile de protrombina după Quick, fibrinogenul și INR. Totodată, a prezentat interes analiza nivelului proteinei generale în sânge și a nivelului de colesterol la femeile, sarcina cărora s-a complicat cu CIS, aceștia fiind markeri ai sindromului hepatopriv. În studiu actual nu a fost depistat nici un caz de hipoprotrombinemie și/sau hipofibrinogenemie, valorile INR la fel fiind în limitele normei ( $0,85-1,25$ ) la toate gravidele. Din contra, la unele femei s-a depistat creșterea valorilor de fibrinogen și protrombină, peste valorile de referință ( $2-4$  g/l și  $70-130\%$  corespunzător), ceea ce, la rândul său, ne-a permis să presupunem tendința spre tromboze la aceste femei. Acest fapt poate fi explicat prin prezența patologiilor asociate la gravidele incluse în studiu, care ar cauza schimbări în coagulogramă. Nivelul seric de colesterol total a fost apreciat în 14 cazuri (40%), la toate femeile investigate fiind mai mare decât valorile de referință (sub  $5,2$  mmol/l). Proteina totală (valorile de

referință  $64-83$  g/l) a fost apreciată la toate gestantele incluse în studiu, astfel în 17 cazuri (48,6%) s-a depistat hipoproteinemie cu nivelul minim al acestui indicator de  $53,4$  g/l, înregistrat la o gravidă, fiind un semn al sindromului hepatopriv.

De menționat, că determinarea nivelului seric ai acizilor biliari este un criteriu de diagnostic crucial în aprecierea severității colestazei intrahepatice de sarcină, pentru determinarea prognosticului materno-fetal și diagnosticul diferențial al patologiei cercetate cu alte tulburări hepatice în sarcină. Implementarea acestor investigații va permite de a optimiza diagnosticul CIS.

### Concluzii

Colestaza intrahepatică este cea mai comună afecțiune hepatică indusă de sarcină și apare, de obicei, în trimestrul III. Spectru larg de investigații de laborator permite determinarea semnelor paraclinice ale sindromului inflamator, citolitic și hepatopriv la gestantele cu CIS. Ținând cont de faptul că imaginea ecografică a ficatului și a vezicii biliare este aparent normală în cazurile de CIS, metoda dată poate fi recomandată pentru diagnostic diferențial al patologiei cercetate cu alte afecțiuni hepatice întâlnite în sarcină. Markerul biochimic esențial în diagnosticul CIS este creșterea nivelului acizilor biliari serici, ceea ce impune necesitatea aprecierii lor în toate cazurile suspecte la colestaza intrahepatică de sarcină. Astfel, stabilirea la timp a diagnosticului de colestaza intrahepatică de sarcină, monitorizarea în dinamică a parametrilor clinici și de laborator, aplicarea tratamentului oportun, contribuie la prevenirea complicațiilor grave materno-fetale, legate de patologia cercetată.

### Bibliografie

1. Cigdem Yayla Abide1, Fisun Vural2, Cetin Kiliç1, Evrim Bostane1 Ergen1, ilter Yenidede1, Ahmet Eser1, Oya Pekin1. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J ObstetGynecol* 2017;14:160-5 DOI: 10.4274/tjod.67674
2. Smith, D. D., & Rood, K. M. (2020). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 63(1):134-151, March 2020. doi:10.1097/grf.0000000000000495
3. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *ObstetGynecol Clin North Am* 2010;37:269-82.
4. Yule, C. S., Holcomb, D. S., Kraus, A. C., Brown, C., McIntire, D. D., & Nelson, D. B. (2020). 502: Time to symptom improvement with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(1), S327. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.518

5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Внутри-печеночный холестаз: от патогенеза до лечения. [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) | УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (89) – V/VI 2012
6. Mor, M., Shmueli, A., Krispin, E. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 301, 655–664 (2020).
7. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J ObstetGynecol* 2015;212:100.e1-e7.
8. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31:1-8.
9. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case control study. *Hepatology* 2014;59:1482-91.
10. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoSOne* 2012;7:e28343.
11. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ*. 2013 Oct 25;347:f6055. doi: 10.1136/bmj.f6055.
12. Stephen J. Bacak, DO, MPH, Lorelei L. Thornburg, MD, Liver Failure in Pregnancy. *Critical Care Clinics* January 2016 Volume 32, Issue 1, Pages 61–72
13. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD012546. DOI: 10.1002/14651858.CD012546.pub2.
14. Williamson C, Geenes V, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, *Clinical Expert Series*, (*Obstet Gynecol* 2014;124:120–33) DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346
15. Mohan, M., Antonios, A., Konje, J., Lindow, S., Ahmed Syed, M., & Akobeng, A. (2019). Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, 3, 100026.
16. Botros M, Sikaris KA. The de ritistratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(3):117–130.
17. Egan N, Bartels A, Khashan AS, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG*. 2012;119:493–498.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric cholestasis. Green-top Guideline No. 43*. 2011.
19. Than, N. N., & Neuberger, J. (2013). Liver abnormalities in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(4), 565–575. doi:10.1016/j.bpg.2013.06.015
20. Başaranoğlu S, Ağaçayak E, Uçmak F., et al. The role of vitamin B1-B2 and plasma lipid profile in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2017; 45 (04) 461-465
21. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know?. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(4):385–394. doi:10.20524/aog.2018.0264
22. Vikrant Gupta, Sonika Gupta, Shivani Gupta. Prevalence and incidence of biliary Sludge and stones during pregnancy: a Hospital based study *PARIPEX - INDIAN JOURNAL OF RESEARCH* volume 8, august 2019, print issn no. 2250 - 1991
23. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* - 2016; 40: p.141-153.
24. Вороник Юлия Николаевна, Мацюк Ярослав Романович Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. №3.
25. Apa Huguet, E.; Maccallini, G.; Pardini, P.; Hidalgo, M.; Obregon, S.; Haehnel, M.; Carrizo, P.; Koretzky, M.; Di Leva, A.; Inserra, F.; Botto, F.; Kotliar, C. [Pp.21.11] Reference Values And Distribution Of The Neutrophil To Lymphocyte Ratio In A Large-Scale Population, *Journal Of Hypertension*: September 2016 - Volume 34 - Issue - P E247-E248 Doi: 10.1097/01.Hjh.0000492053.31373.D7



## EVALUAREA SATISFACȚIEI PACIENTELOR PRIVIND CALITATEA ASISTENȚEI MEDICALE ANTENATALE PRIMARE

**Irina SAGAIAC** - dr. șt. med., asist. univ.,  
**Maria CEMORTAN** - student-doctorand,  
**Stelian HODOROGEA** - dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul Obstetrică și ginecologie,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 693 40 259; [irina.sagaidac@usmf.md](mailto:irina.sagaidac@usmf.md)

### Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele unui studiu prospectiv, realizat pe parcursul anului 2019 prin chestionarea a 300 de lăuze, cu scopul aprecierii nivelului de satisfacție privind calitatea asistenței medicale antenatale primare. În majoritatea cazurilor, femeile incluse în studiu s-au înregistrat în evidența medicului de familie la termenul sarcinii până la 12 săptămâni – 68,1±2,5%, iar în 31,9% - la termene avansate până la 35 săptămâni de gestație. În rezultatul chestionării s-a stabilit că majoritatea lăuzelor chestionate (88,9%) sunt satisfăcute de calitatea serviciilor oferite la nivelul asistenței medicale primare. În cadrul îngrijirilor antenatale au fost înregistrate rezerve substanțiale în ce privește pregătirea psihonoțională, socială și legală a gravidei și membrilor familiei ei, parteneriatul în sarcină și naștere.

**Cuvinte-cheie:** asistența medicală antenatală primară, sarcina, satisfacția pacienților

### Summary: Assessment of patient satisfaction regarding the quality of antenatal medical care.

The current prospective study was carried out within the post-partum department of Municipal Hospital no. 1 (mun. Chisinau) by questioning 300 women who gave birth during the year 2019, with the aim of assessing the level of patient satisfaction regarding the quality of antenatal health care they have attended during pregnancy. In most cases, women included in the study were registered at the family doctors' offices at a gestational age up to 12 weeks - 68.1 ± 2.5% cases, however in 31.9% of cases women were registered their themselves at the outpatient offices at gestational ages up to 35 weeks. As a result of the survey, it was established that most of the respondents (88.9%) are satisfied with the quality of services provided at the level of primary health care. Substantial shortcomings were registered in antenatal care regarding the psycho-emotional, social and legal training of the pregnant woman and her family members, the partnership in pregnancy and birth.

**Key-words:** antenatal care, pregnancy, patient satisfaction

### Резюме: Оценка удовлетворенности пациентов в качестве оказания антенатальной медицинской помощи.

Данное проспективное исследование было проведено в послеродовых отделениях Клинической городской больницы №. 1 (mun. Кишинев), путем опроса 300 женщин, родивших в течение 2019 года. Целью исследования являлась оценка уровня удовлетворенности женщин качеством родового медицинского обслуживания, которое они получали во время беременности. В большинстве случаев женщины, включенные в исследование, встали на учет семейных врачей в связи с беременностью в гестационном сроке до 12 недель - 68,1±2,5% случаев, однако в 31,9% случаев женщины встали на учет в более поздних сроках беременности – до 35 недель гестации. В результате опроса было установлено, что большинство женщин (88,9%) были удовлетворены качеством услуг, предоставляемых на уровне первичной медико-санитарной помощи. Существенные недостатки были выявлены в отношении психоэмоциональной, социальной и правовой подготовки беременной женщины и членов ее семьи в ходе родового медицинского обслуживания, оказываемого в амбулаторном секторе.

**Ключевые слова:** родовая медицинская помощь, беременность, удовлетворенность пациента.

### Introducere

În conformitate cu prevederile Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului, asigurarea unui început sănătos de viață trebuie să fie o prioritate a statului, fiind stabilite mecanismele de finanțare și asigurare a serviciilor de asistență medicală și socială calitative pentru mamă și copil [1]. Conform Programului unic, asistența medicală este finanțată din mijloacele asigurării obligatorii de asistență medicală și cuprinde diferite maladii și stări, prevăzute în Clasificarea In-

ternațională a Maladiilor (CIM), revizia a 10-a a Organizației Mondiale a Sănătății, inclusiv sarcina, nașterea, lăuzia (O00 - O99) [2, 3]. Astfel, pe perioada de la momentul stabilirii gravidei în evidența medicului de familie până la 42 de zile post-partum, asistența medicală este garantată de către stat, indiferent de faptul dacă ea este sau nu angajată în câmpul muncii.

În scopul îmbunătățirii sănătății și protecției maternității, au fost elaborate și aprobate Standardele de supraveghere a femeilor gravide în condiții de am-

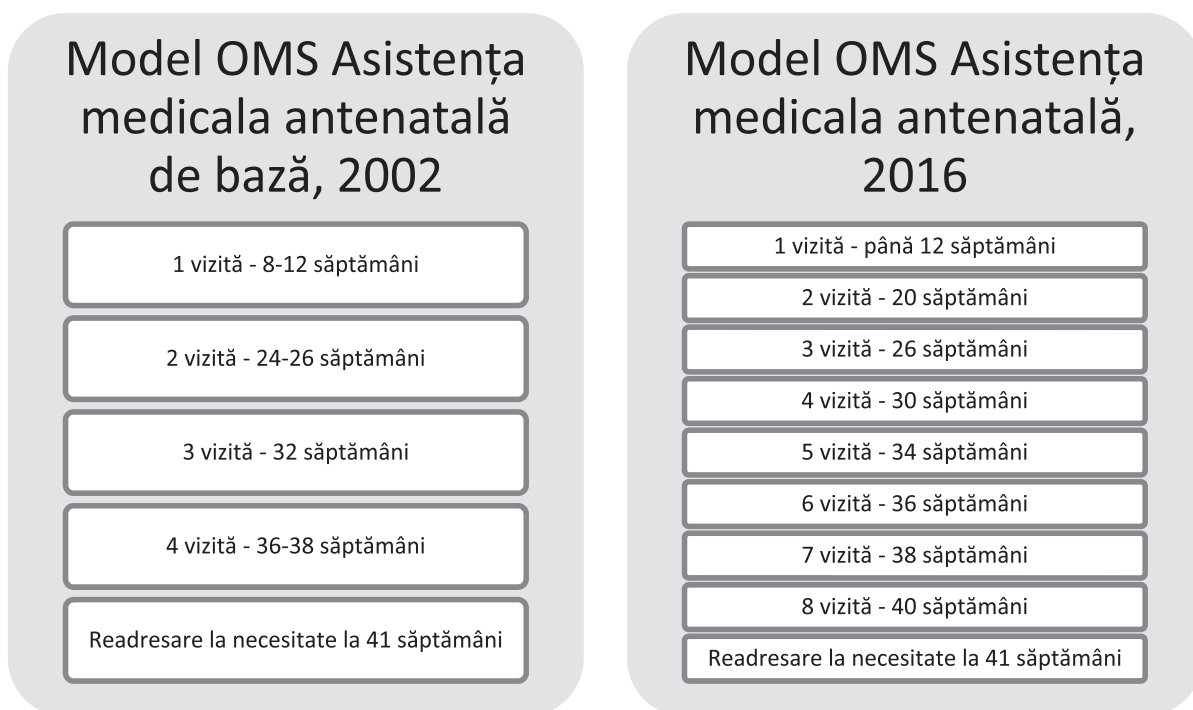


Figura 1. Modele de asistență medicală antenatală, propuse de OMS.

bulatoriu (Ordinul Ministerului Sănătății nr 31 din 27.01.16), care propun un spectru larg de examinări clinice și paraclinice pentru toate femeile gravide [4]. Conform acestor standarde, pe parcursul sarcinii, femeile beneficiază de 7 vizite antenatale la medicul de familie (I-a – la luarea la evidență (până la 12 săptămâni de sarcină), a II-a – la termenul de sarcină de 16-18 săptămâni, a III-a – la 22-24 săptămâni, a IV-a – la 28-30 săptămâni, a V-a – la 32-33 săptămâni, a VI- 35-36 săptămâni, a VII-a – la 38-40 săptămâni) [4]. Conform, listei analizelor de rutina pentru gravidă, prevăzute în Standardele de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu include: grupa de sânge și Rh-factor, titrul de anticorpi la gravidele Rh-negative, hemograma, glucoza în sânge (glicemie simplă și test de toleranță la glucoza), urograma, proteina în urină, HBsAg la gravide nevaccinate, RMP, testarea la markerii HIV. Datele studiului Multiple Indicator Cluster Survey (MICS) din anul 2012, indică că în Republica Moldova aproximativ 95% femei au beneficiat de cel puțin 4 vizite antenatale la medicul de familie și numai cca 1% dintre gravide nu au efectuat nici o vizită antenatală, mai frecvent fiind femei din grupurile social-vulnerabile [5].

Totodată, la nivel mondial există diverse modele de organizare a asistenței medicale antenatale primare. În conformitate cu Ghidul OMS (2016), „Recomandări OMS privind îngrijirea antenatală pentru o experiență de sarcină pozitivă” este propus modelul de prestare a serviciilor de asistență medicală perinatală, care prevede cel puțin 8 contacte cu personalul

medical pe parcursul sarcinii. Acest model ar înlocui modelul anterior recomandat de către OMS (Asistența medicală antenatală de bază), propus în anul 2002 (Figura 1) [10].

Având în vedere faptul, că infecția cu HIV și malariala fiind cauze indirecte de morbiditate și mortalitate maternă, provoacă aproximativ 25% din decese și complicații extrem de grave la femeile gravide, asistența medicală antenatală oferă o oportunitate importantă pentru prevenirea și tratamentul bolilor concomitente, prin furnizarea de îngrijiri medicale antenatale complexe [6, 7]. În țările cu venituri mici și medii, nivelul de asistență medicală antenatală a sporit din momentul implementării în 2002 a modelului OMS de asistență medicală perinatală, cunoscut sub denumirea de „Asistența medicală antenatală de bază”. Acest model reprezintă o abordare focusată pe monitorizarea sarcinii în cele patru perioade critice [8, 9]. Cu toate acestea, în 2007-2014, la nivel mondial, doar 64% dintre femeile însărcinate au vizitat un lucrător medical de 4 ori, în conformitate cu recomandările OMS. Acest fapt sugerează necesitatea aplicării eforturilor suplimentare la dezvoltarea, organizarea asistenței medicale antenatale și asigurarea calității acesteia [10].

Modelul propus de OMS (2016), permite identificarea femeilor din grupul de risc pentru diferite patologii și complicații ale sarcinii și nașterii, precum: stările hipertensive asociate sarcinii, preeclampsia, HELLP-sindromul, diabetul zaharat gestațional, bacteriuria asimptomatică, grupul de risc pentru hemora-

giile post-partum, etc., în scopul micșorării morbidității și mortalității materne. De asemenea, s-a dovedit că, aplicarea modelului cu un număr mai mare de contacte antenatale produce și o diminuare semnificativă, statistic concludentă, a mortalității și morbidității perinatale [10].

În Federația Rusă sarcina fiziologică este monitorizată în centrele de sănătate pentru femei, prevăzute cel puțin 7 vizite la medicul ginecolog, 2 vizite la medicul internist și stomatolog, câte o vizită la medicul oftalmolog și otorinolaringolog și vizite suplimentare, la necesitate, la medicii specialiști conform patologieilor asociate sarcinii [11]. În majoritatea țărilor Uniunii Europene, modelul prestării asistenței medicale perinatale nu diferă considerabil de cel prezent în Republica Moldova. Totodată, în unele țări, sarcina fiziologică este monitorizată de către moașă și nu necesită implicarea medicului specialist (de exemplu, Marea Britanie) [12].

Conform Hotărârii de Guvern Nr. 886 din 06.08.2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate, gravidele și familiile lor vor beneficia de servicii de susținere psihosocială în timpul sarcinii și nașterii și de un program de pregătire către naștere [13]. Pregătirea psiho-emoțională către naștere a gravidelor are loc în perioada antenatală prin participarea viitoarelor mame și membrii familiei acesteia la ședințe în grupuri, unde se discută diverse subiecte legate de perioadele nașterii, analgezia în naștere, îngrijirea nou-născutului, profilaxia depresiei post-partum. În total sunt prevăzute 4 ședințe de pregătire psiho-emotională către naștere: I-a ședință – după luarea la evidență la medicul de familie, a II-a – la 28-30 de săptămâni de sarcină, a III-a – la 32-33 de săptămâni, a IV-a – la 35-36 de săptămâni, tematica cărora corespunde termenului de gestație, fiind stipulată în Ordinul Ministerului Sănătății nr.31 din 27.01.2016 „Cu privire la aprobarea Standardelor de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu” [1, 4]. Ședințele sunt organizate în instituțiile medicale primare și în secțiile consultative ale Centrelor perinatale.

### Scopul studiului

În cadrul acestui studiu ne-am propus evaluarea nivelului de satisfacție a femeilor aflate în perioada post-partum privind asistența medicală antenatală primară oferită pe parcursul sarcinii prezente. Pentru realizarea scopului, au fost trasate următoarele **obiective**: aprecierea satisfacției privind calitatea asistenței medicale antenatale la nivel primar, inclusiv comunicarea cu personalul medical de sector, evaluarea utilizării Carnetului Perinatal, pregătirea psiho-emoțională, socială și legală în cadrul **școlii mamei**.

### Material și metode de cercetare

Studiul prospectiv a fost realizat în cadrul secțiilor de lăuzie ale IMSP SCM nr. 1 (mun. Chișinău) prin chestionarea a 300 femei, aflate la evidența medicului de familie, care au născut pe parcursul anului 2019. Drept criterii de includere în cercetare au servit următoarele gestante în perioada post-partum, care și-au oferit acordul informat verbal care s-au aflat la evidența medicului de familie cu sarcina curentă. Patru femei au fost excluse din studiu, deoarece nu au fost stabilite la evidența medicului de familie, respectiv nu au beneficiat de îngrijiri antenatale. Dintre ele, în 2 cazuri lăuzele au menționat că nu au dorit să se adreseze la medic, aceste femei au abandonat copiii ulterior post-partum; în alte 2 cazuri pacientele au venit de peste hotare cu termenul avansat de sarcină, argumentând că nu au reușit să se stabilească la evidența medicului de familie.

Chestionarul a inclus 40 de întrebări privind datele generale despre pacientă, anamneza obstetricală, patologiiile extragenitale, evoluția sarcinii prezente, gradul de satisfacție privind asistența medicală antenatală primară. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul programului SPSS 21.

### Rezultate și discuții

Vârsta femeilor incluse în studiu a variat în limitele 18-47 de ani, majoritatea (59,3±1,7%) având vârsta cuprinsă între 21-30 ani. Totodată 33,1±1,6% din femeile incluse în studiu au avut 31-40 de ani, iar în 3 cazuri (0,9±0,3%) vârsta lăuzelor a depășit 40 de ani (*Tabelul 1*).

*Tabelul 1.*

**Vârsta femeilor incluse în studiu (abs.,%).**

Vârsta femeilor (ani)	N (abs.)	M ±m (%)
↓20	21	7,0±0,9
21-25	73	24,4±1,6
26-30	100	34,4±2,0
31-35	72	24,3±1,6
36-40	27	9,0±1,0
↑40	3	0,9±0,3

Din numărul total de femei incluse în prezentul studiu 33,7±3,1% au fost primigeste, 31,3±2,9% - secundigeste și multigeste – în 35,0±3,4% cazuri.

Analiza rezultatelor obținute prin prisma patologiei extragenitale a evidențiat că majoritatea lăuzelor au anamnezic necomplicat (*Tabelul 2*).

Datele studiului denotă, că afecțiunile extragenitale mai frecvent înregistrate țin de sistemele nefro-urinar și hepatic (17,7%), astfel, ne-am propus să analizăm acest grup de femei prin prisma numărului de vizite antenatale la nivelul asistenței medicale primare.

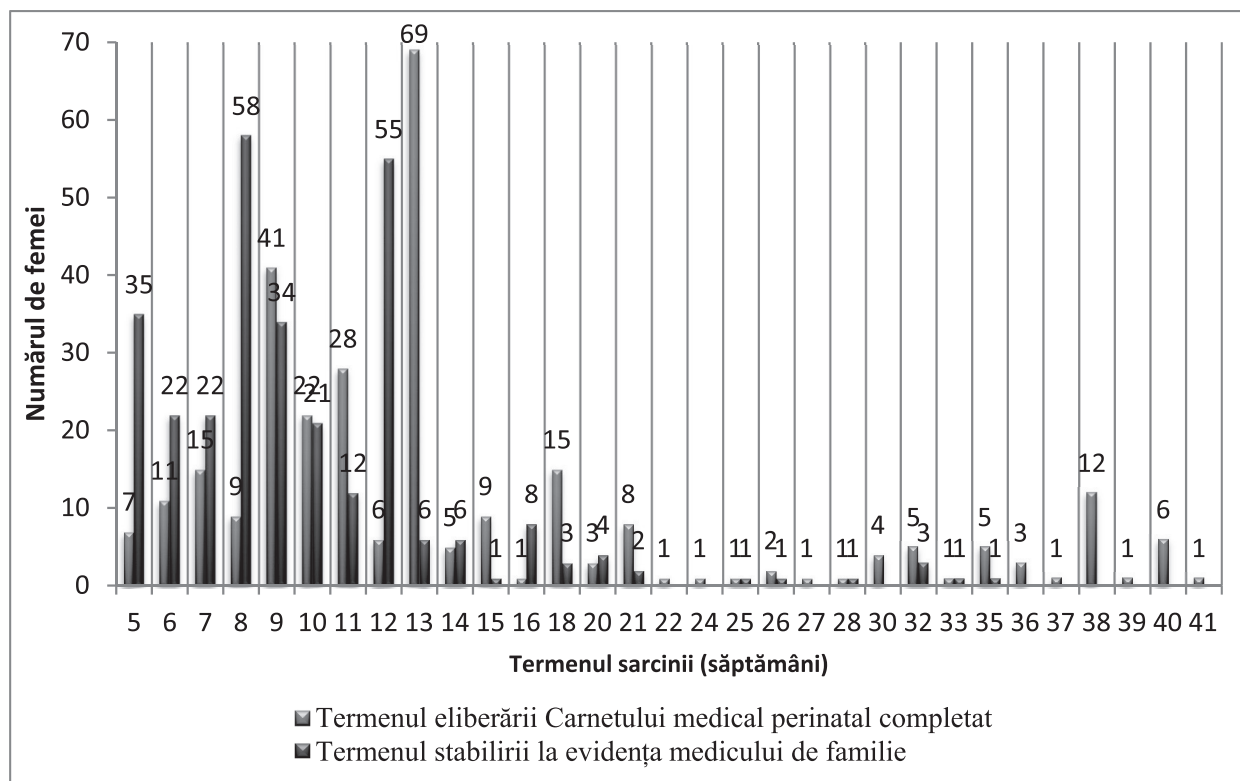


Figura 2. Termenul stabilirii în evidența medicului de familie vs. termenul sarcinii la care a fost elibera Carnetului Perinatal (abs.).

Dintre ele, un număr mic – 35,2% (19 femei) au efectuat mai puțin de 7 vizite la medicul de familie, cele 7 vizite prevăzute de Programul Unic au fost înregistrate la 64,8% (34 f) femei din grupa cercetată, dintre care 24 de femei au efectuat 8 și mai multe vizite antenatale la nivelul asistenței medicale primare. De exemplu, în studiu au fost incluse 11 (3,7±1,1%) lăuze diagnosticate cu colestaza intrahepatică de sarcină, care au necesitat monitoring minuțios din partea medicului de familie și altor specialiști de profil, ținând cont de riscurile materno-fetale crescute și au efectuat cel puțin 8 vizite antenatale la medicul de familie în 72,8% cazuri și vizite suplimentare la alți specialiști: ginecolog, hepatolog, medic internist [14].

În majoritatea cazurilor, femeile incluse în studiu s-au stabilit la evidența medicului de familie la termenul sarcinii până la 12 săptămâni – 68,1±2,5%, la 12-21 săptămâni de gestație – 28,4±1,7%, în 3,5±0,9% cazuri femeile s-au adresat la medicul de familie la termenul sarcinii mai mare de 21 săptămâni. În conformitate cu standardele de îngrijire antenatală carnetul medical perinatal, trebuie să fie eliberat fiecărei gravide la prima vizită, odată cu stabilirea la evidența medicului de familie. Carnetul medical perinatal conține informație succintă despre starea gravidei la momentul vizitei, rezultatele investigațiilor paraclinice, datele gravidogramei și ghidează medicul de familie dar și alți specialiști cu care contactează femeia pe parcursul sarcinii, în evaluarea stării gravidei și a fătului. În studiul actual, la întrebarea despre termenii de sarcină la care s-au stabilit la evidența medicului de familie și la ce termen gestație le-a fost eliberat Carnetul Perinatal (Figura 2), majoritatea femeilor au relatat, că s-au stabilit la evidența medicului de familie până la termenul de 12 săptămâni de gestație - 259 femei, dar numai 139 gravide au primit Carnetul Medical Perinatal. Din răspunsurile unor lăuze, carnetul medical perinatal a fost eliberat cu întârziere, sau nu a fost completat la fiecare vizită, de acest motiv 24 femei din studiu, au primit carnetul perinatal completat la sfârșitul trimestrului III, la termenul 36-41 săptămâni. Conform recomandărilor OMS fiecare gravidă trebuie să dețină actele medicale proprii, cea

Tabelul 2.

**Patologia extragenitală la femeile incluse în studiu (abs., %)**

	Patologie extragenitală (sistemul)	N	M ±m (%)
1	Cardiovascular	6	2,0±0,3
2	Nefro-urinar	33	11,0±1,8
3	Gastro-intestinal	13	4,3±1,2
4	Hepatic	20	6,7±2,0
5	SNC	5	1,7±0,7
6	Endocrin	14	4,7±1,1
7	Respirator	4	1,3±0,7
8	Traumatisme	3	1,0±0,6



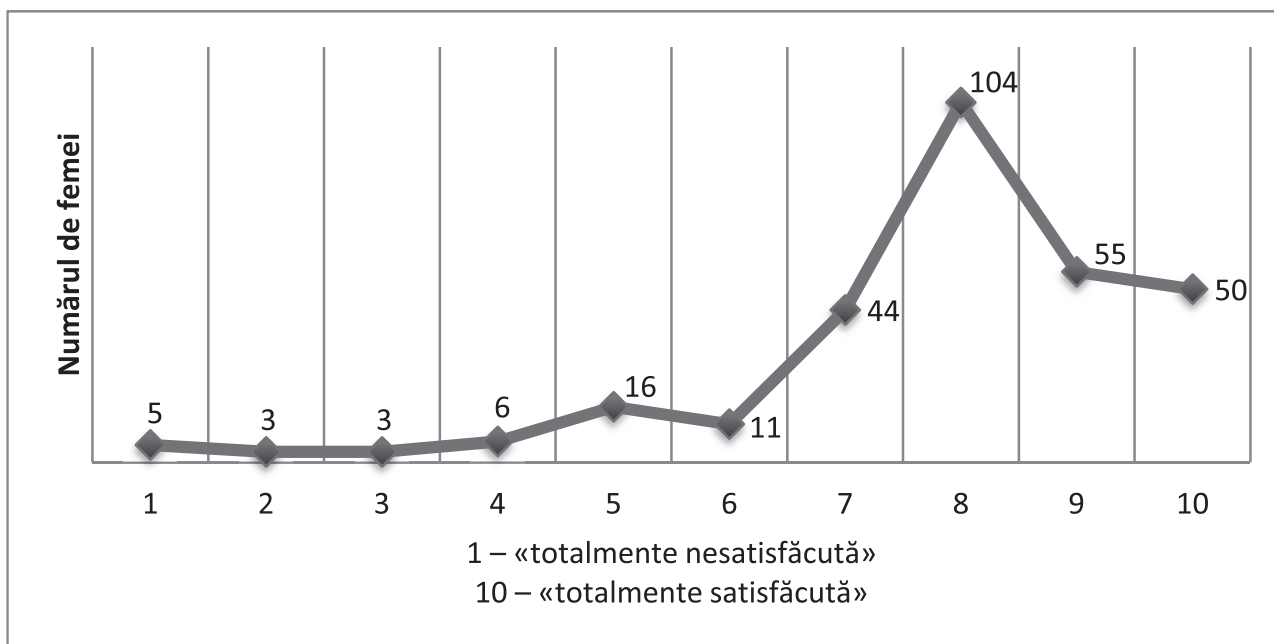


Figura 3. Gradul de satisfacție a femeilor incluse în studiu privind asistența medicală primară (abs.1 – reprezintă «totalmente nesatisfăcută», iar 10 – «totalmente satisfăcută»).

ce contribuie la îmbunătățirea calității asistenței medicale antenatale și la formarea experienței pozitive de sarcină [10]. Totodată unele lăuze au menționat, că carnetul perinatal s-a păstrat preponderent în oficiul medicului de familie pe parcursul sarcinii și pacientele nu au avut acces la el.

În același timp  $10,4 \pm 1,1\%$  din femei au menționat faptul, că au întâmpinat dificultăți în timpul stabilirii

la evidență medicului de familie, dintre care 53,6 % au fost reprogramate pentru câteva săptămâni mai târziu pe motiv că termenul sarcinii era prea mic, 23,8% au fost rugate să prezinte acte/documente suplimentare (certIFICATE de naștere, acte care confirmă viza de reședință, etc.), 10,7% femei au acuzat lipsa timpului liber în orarul medicului și imposibilitatea de a se programa, iar 11,9% au menționat alte cauze care au

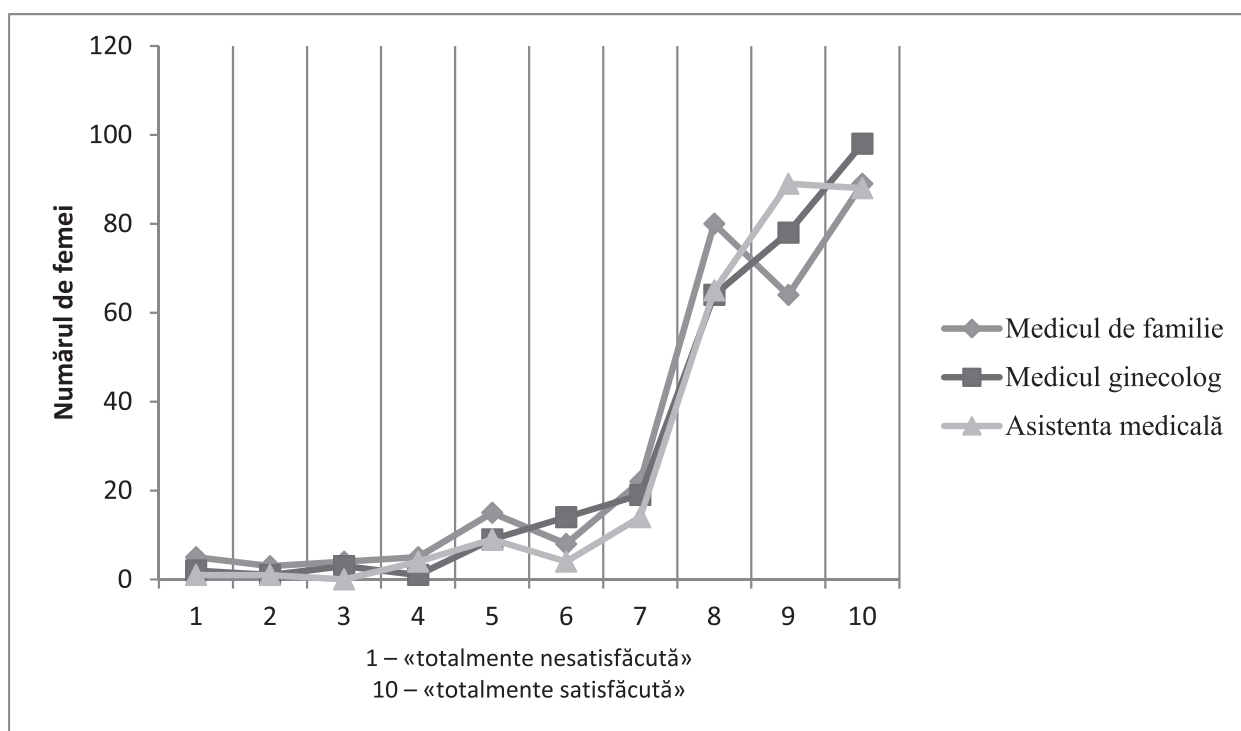


Figura 4. Aprecierea satisfacției femeilor privind asistența medicală primară acordată de către medicul de familie, medicul ginecolog și asistenta medicală/moașă (abs.1 – reprezintă «totalmente nesatisfăcută», iar 10 – «totalmente satisfăcută»).

făcut dificilă înregistrarea în evidența medicului de familie. Cele 7 vizite la medicul de familie pe parcursul sarcinii fiziologice, prevăzute de Programul Unic, au fost efectuate numai de 28,8±2,9% dintre gravidele intervievate. Majoritatea femeilor au efectuat 6 vizite antenatale la medicul de familie – 141 (47,2%) cazuri. Posibil aceste date pot fi explicate prin faptul că nașterea a survenit înainte de vizita a VII-a, programată de obicei la 38-40 săptămâni de gestație. De asemenea, 37 (12,5%) gravide s-au stabilit la evidența medicului de familie mai târziu de 12 săptămâni, astfel, din start au omis câteva vizite programate. Merită atenție faptul că 5 (1,7%) femei s-au stabilit la evidența medicului de familie la un termen avansat de sarcină (32-35 săptămâni), din motiv că nu s-au aflat în țară. Ele au beneficiat de cca 3 vizite antenatale.

Totodată, unele femei au apelat suplimentar la consultul medicului de familie: de 8 (6,4±1,4%), 9 (5,1±1,2%) și 10 (4,7±1,2%) ori pe parcursul sarcinii, fie au fost invitate în oficiul medicului de familie, fiind atribuite unui grup de risc, care presupune monitorizarea mai frecventă a patologiei asociate gravidității.

Pentru aprecierea gradului de satisfacție al femeilor privind asistența medicală antenatală prestată femeilor la nivel de sector primar, le-am propus lăuzelor să aprecieze pe o scală de la 1 la 10 satisfacția lor, unde 1 – reprezintă „totalmente nesatisfăcută”, iar 10 – „totalmente satisfăcută”. Analizând datele, am constatat că majoritatea femeilor apreciază înalt calitatea asistenței medicale primare. Astfel, satisfacția a fost apreciată cu 8 puncte și mai mult de către 70,2% din femei. În același timp, satisfacția a fost apreciată cu note de la 1 la 5 doar în 11,1±1,9% cazuri (*Figura 3*).

Totodată, am solicitat femeilor incluse în studiu, să acorde o notă de la 1 la 10 gradului de satisfacție pentru serviciile oferite de medicul de familie, medicul ginecolog din sector, asistenta medicală/moașă, datele obținute fiind prezentate în *Figura 4*. De menționat faptul, că 8 paciente nu au vizitat medicul ginecolog la sectorul primar, din cauza lipsei specialistului sau din cauza lipsei unei comunicări eficiente cu medicul, ce a cauzat necesitatea de a apela la un consult particular al ginecologului. Alte 22 femei nu au putut aprecia atitudinea asistentei medicale sau moașei din motiv că nu în toate sectoarele medicul de familie activează împreună cu asistenta medicală.

În urma analizei interviurilor semistructurate au fost determinate situațiile în care femeile nu au fost satisfăcute de calitatea asistenței medicale acordate de către medicul de familie, medicul obstetrician-ginecolog din sectorul primar și asistenta medicală/moașă. Majoritatea pacientelor au menționat că sunt nesatisfăcute de durata insuficientă a consultației, care este prevăzută pentru un pacient în orarul me-

dicului de familie, fapt care a afectat calitatea actului medical. Unele femei au menționat, că medicul „nici nu ridică ochii la gravidă”, din cauză, că „numai completează documentația medicală”, practic neavând posibilitatea de a conversa, de a răspunde la întrebări. Pentru gravide este important să se discute cu ele despre îngrijorările, fricile lor, despre unele modificări, ce survin odată cu sarcină, despre semnele de pericol, etc. Aproximativ 20% din femei chestionate au menționat o atitudine mai puțin prietenoasă din partea personalului medical, pe alocuri chiar fiind nepoliticoasă. În același timp cca 15% cazuri femeile consideră că medicul de familie nu este suficient de competent în problemele ce țin de sarcină.

La întrebarea, „Ați ales să mergeți la un medic ginecolog-obstetrician în afară de CMF pentru o consultație suplimentară în timpul sarcinii?” – 35,5±2,7% dintre femeile intervievate au răspuns ca au apelat la consult suplimentar a medicului obstetrician-ginecolog într-o maternitate de stat, 9,0±1,7% de femei – că au beneficiat de asistență într-o maternitate privată și 10,4±1,7% - au fost consultate de către medicii obstetricieni-ginecologi în mai multe instituții de profil. În același timp, 45,1±2,9% din femei au vizitat numai medicul obstetrician-ginecolog de la sectorul primar.

De asemenea, ne-am propus să aflăm părerea femeilor despre calitatea consultațiilor acordate de către personalul medical la nivelul sectorului primar. În acest scop, au fost chestionate lăuzele cu privire la faptul dacă au primit răspunsuri la toate întrebările lor pe parcursul îngrijirilor antenatale. Majoritatea femeilor, și anume 83,2%, 84,8% și 87,5% corespunzător, au răspuns că atât medicul de familie, asistenta medicală, cât și medicul ginecolog au fost receptivi la toate îngrijorările și preocupările gravidelor. Pe de altă parte, un număr mic de lăuze, au menționat că în 16% cazuri medicul de familie nu a răspuns suficient la întrebări din lipsă de sau a unei comunicări eficiente (*Figura 5*).

La întrebarea „Vi s-a explicat de ce este necesară fiecare analiză prelevată?” – 73,7±2,6% din femei au răspuns că au primit informație în volum deplin despre investigațiile pe care urmau să le facă. Însă, din numărul pacientelor care nu au beneficiat de informații cu privire la scopul investigațiilor, 34 (43,5%) consideră că nu au avut o comunicare eficientă cu medicul de familie, alte 26 (33,3%) femei au răspuns că medicul nu are timp suficient în programul său, iar 18 femei (23,2%) nu au prezentat interes pentru investigațiile prevăzute de programul Unic.

Conform datelor statistice (2015), în Republica Moldova aproximativ 99,0% din numărul de gravide, aflate la evidența medicului de familie cu sarcina curentă, sunt testate la HIV. Pe parcursul anului 2015, au fost investigate 50317 femei gravide, testate

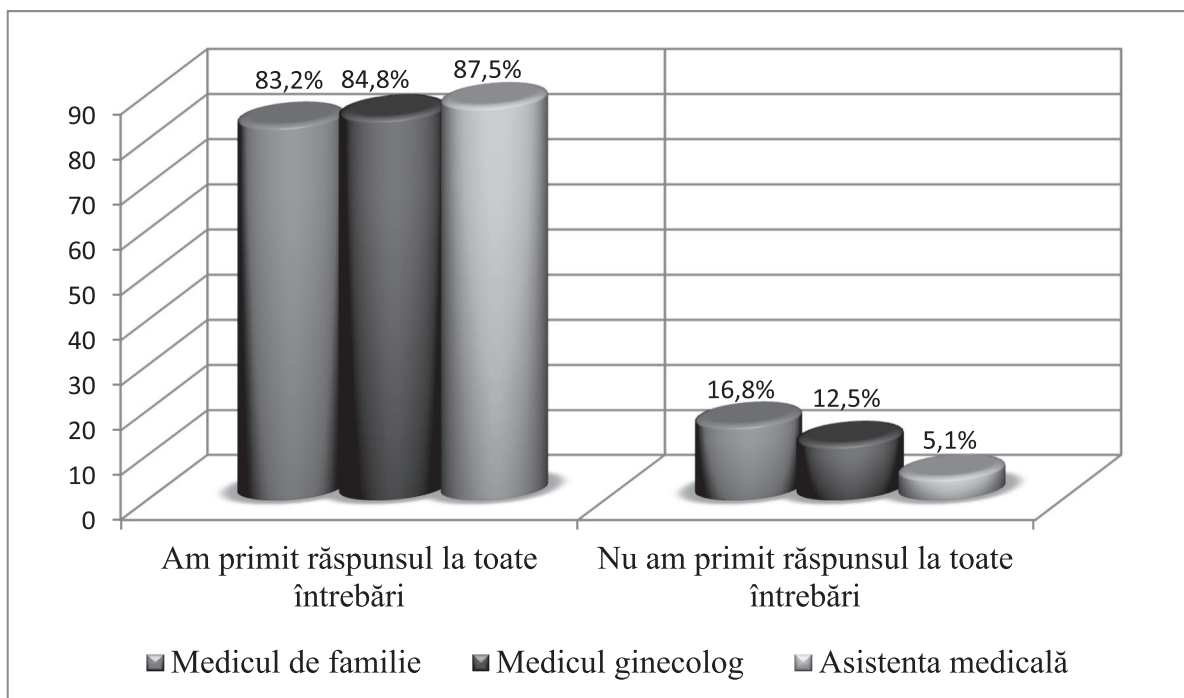


Figura 5. Receptivitatea personalului medical din sectorul primar la îngrijorările gravidelor incluse în studiu (%).

la HIV în laborator- dintre care 92 de femei au fost depistate HIV pozitive [15]. Ținând cont de faptul că fiecare gravidă trebuie investigată la HIV, conform recomandărilor OMS [10], lăuzele au fost chestionate dacă au fost consultate cu privire la necesitatea efectuării testului dat. Prin urmare,  $93,9 \pm 1,5\%$  au beneficiat de consultul pre- și post-test la HIV de către medicul de familie. Majoritatea femeilor (288 cazuri,  $97,0 \pm 1,0\%$ ) au fost informate despre rezultatul testării HIV personal, la vizita ulterioară, însă în pofida faptului, că gravida trebuie să fie informată despre rezultatul testării HIV personal, o pacientă ( $0,3 \pm 0,3\%$ ) a primit răspunsul la telefon, 8 persoane ( $2,7 \pm 0,9\%$ ) nu au fost informate despre rezultatul testării.

Testul de toleranța la glucoza este inclus în lista analizelor la nivel de asistența medicală primară și este efectuat la gravidelor în prezența indicațiilor medicale la termenul de 24-28 săptămâni, fiind recomandat și de către OMS [10]. În studiul nostru doar 120 ( $40,1 \pm 2,9\%$ ) femei au efectuat testul de toleranță la glucoză, iar  $1,0 \pm 0,6\%$  femei au refuzat testarea. Conform Standardelor de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu, tensiunea arterială a gravidei trebuie să fie măsurată la ambele mâni la fiecare vizita antenatală. Totodată, înălțimea fundului uterin trebuie apreciat la fiecare vizita începând cu termenul de 24 săptămâni de gestație. Rezultatele studiului denotă că tensiunea arterială a fost măsurată la fiecare adresare la medicul de familie în  $95,3 \pm 1,2\%$  cazuri, iar înălțimea fundului uterin a fost apreciată la fiecare vizită (începând cu săptămâna 24 de gestație) în  $96,0 \pm 1,2\%$  cazuri.

Consilierea cu privire la semnele de pericol în sarcină este extrem de importantă, fiind un instrument foarte eficient în profilaxia complicațiilor gravidității. În urma analizei datelor și a interviurilor semistructurate am constatat că un număr destul de mare din femeile chestionate ( $17,7 \pm 2,1\%$ ) nu au beneficiat de consultul medicului cu privire la semnele de pericol în sarcină.

Pregătirea psiho-emoțională, socială și legală a gravidei și membrilor familiei ei către sarcină și naștere este oferită fiecărei femei însărcinate la nivel de asistența medicală primară. În afară de ședințele individuale, OMS recomandă și ședințele în grup, conform preferințelor femeilor și ținând cont de resursele disponibile, dezvoltarea infrastructurii, precum și prezența personalului medical specializat în domeniu dat [10]. Ședințele de pregătire psiho-emoțională în sarcină au fost frecventate de un număr mic de respondente - 35 ( $11,7 \pm 2,0\%$ ) femei. La cele 4 ședințe prevăzute de pregătire psiho-emoțională au participat, numai  $17,2\%$  gravide (Figura 6). Astfel, majoritatea absolută 264 ( $88,3 \pm 1,9\%$ ) femei nu au frecventat ședințele de pregătire către naștere, din ele: 126 ( $47,7\%$ ) femei au menționat că nu au fost informate despre posibilitatea frecventării școlii mamei, 62 ( $23,5\%$ ) femei au relatat că nu au avut timp liber suficient, iar 25 ( $9,4\%$ ) femei nu au fost interesate de ședințele date. De asemenea, 45 ( $17,5\%$ ) femei au menționat că au frecventat ședințele de pregătire psiho-emoțională către naștere în sarcinile precedente, iar 5 ( $1,9\%$ ) femei nu au precizat nici o cauză plauzibilă.

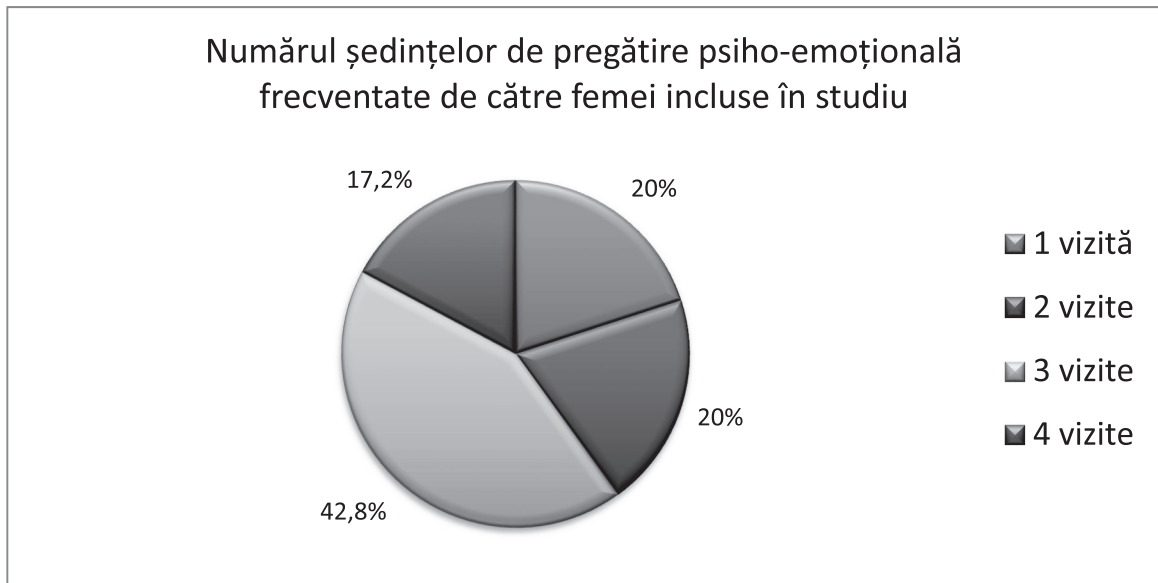


Figura 6. Numărul ședințelor de pregătire psiho-emoțională frecventate de către femeile incluse în studiu (%)

Din numărul total de femei, care au beneficiat de pregătirea psiho-emoțională către naștere 62,8% gestante au frecventat cursul de instruire în centrele medicilor de familie, 28,5% din gravide au ales cursuri private și 8,7% femei au frecventat școala mamei în maternitate. Numai 34,3% dintre respondentele la acest capitol au vizitat școala mamei împreună cu soțul sau partenerul, 40% au menționat că partenerul nu a avut timp suficient, 14,3% - partenerul nu a fost interesat, iar în 11,4% cazuri femeile nu au fost informate despre posibilitatea frecventării școlii mamei împreună cu partenerul. Pe o scală de la 1 la 10 majoritatea femeilor au apreciat înalt calitatea serviciilor

acordate în contextul pregătirii psiho-emoționale către naștere (Figura 7).

**Concluzii**

1. În articolul prezent au fost analizate câteva aspecte pozitive privind evaluarea calității asistenței medicale antenatale primare, precum faptul că majoritatea dintre femeile chestionate - 88,9%, apreciază înalt calitatea asistenței medicale antenatale primare, iar 82,3% gestante au beneficiat de consultul medicului cu privire la semnele de pericol în sarcină.

2. În conformitate cu standardele de supra-

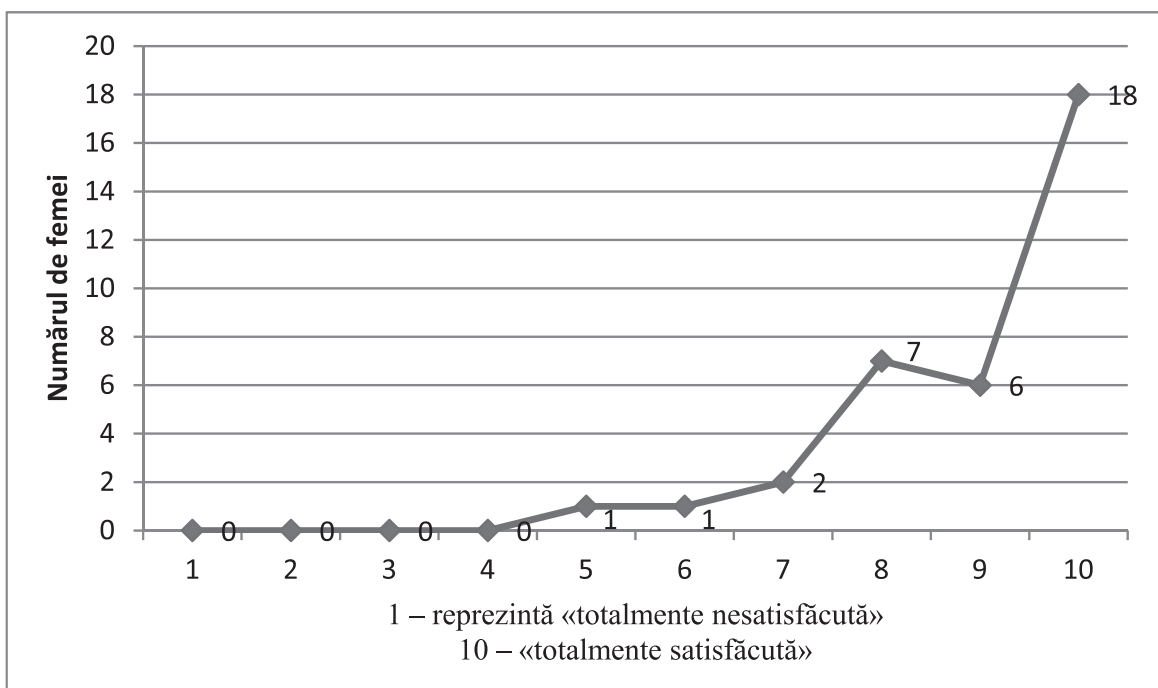


Figura 7. Aprecierea calității pregătirii psiho-emoționale prestate femeilor incluse în studiu (abs.).



veghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu în majoritatea cazurilor, femeile incluse în studiu, au demonstrat o adresabilitate destul de înaltă pentru înregistrarea în evidența medicului de familie la termenul sarcinii până la 12 săptămâni – 68,1±2,5%, la 12-21 săptămâni – 28,4±1,7% și 3,5±0,9 % cazuri - la un termen mai mare de 21 săptămâni de gestație.

3. Pe parcursul sarcinii investigațiile de rutină, înregistrate în Carnetul perinatal, au fost efectuate după cum urmează: testarea la HIV (93,9±1,5% cazuri), testul de toleranță la glucoză femei (40,1±2,9% cazuri), măsurarea tensiunii arteriale la fiecare adresare la medicul de familie (95,3±1,2% cazuri), aprecierea înălțimii fundului uterin la fiecare vizită (începând cu săptămâna 24 de gestație) în 96,0±1,2% cazuri.

4. În cadrul îngrijirilor antenatale au fost înregistrate rezerve substanțiale în ce privește pregătirea psiho-emoțională, socială și legală a gravidei și membrilor familiei ei, parteneriatul în sarcină și naștere. Numai 11,7±2,0% (35 femei) au vizitat școala - mamei din cadrul pregătirii psihosociale, sociale și legale. Dintre care, 62,8% femei, au frecventat ședințele în policlinică la locul de trai, 28,5% au vizitat cursuri particulare și 8,7% femei au frecventat școala mamei în maternitate. Majoritatea femeilor apreciază înalt calitatea prestării serviciilor acordate în contextul școlii mamei, dintre care 51,5% sunt totalmente satisfăcute de ședințele din cadrul pregătirii psihosociale.

### Lista abrevierilor

RMP: Reacția Microprecipitare Pentru Analiza Sifilis; HIV: Virusul Imunodeficienței Umane; OMS: Organizația Mondială a Sănătății.

### Bibliografie

1. The Third Report on Millennium Development Goals. Republic of Moldova, 2013 [https://www.undp.org/content/dam/unct/moldova/docs/pub/mdg/3rdMDGReport\\_Eng.pdf](https://www.undp.org/content/dam/unct/moldova/docs/pub/mdg/3rdMDGReport_Eng.pdf)
2. Analiza Situației Populației: Republica Moldova, Chisinau 2016 [https://moldova.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/PSA\\_RO.pdf](https://moldova.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/PSA_RO.pdf)
3. Hotărâre de Guvern Nr. 1387 din 10.12.2007 cu privire la aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=326302>
4. Ordinul Ministerului Sănătății nr.31 din 27.01.2016 Cu privire la aprobarea Standardelor de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu. [http://old2.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/ord.\\_mr.\\_31\\_](http://old2.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/ord._mr._31_)

[din\\_27.01.1016\\_standardele\\_noi\\_gravide\\_in\\_conditii\\_de\\_ambulator\\_1.pdf](#)

5. Raport final: Studiu de indicatori multipli în cui-buri (MICS), Republica Moldova, 2012, Chișinău, 2014.

6. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013;381(9879):1747–55. doi:10.1016/S0140-6736(13)60686-8.

7. Интегрированное ведение беременности родов (ИВБР). In: Здоровье матерей, новорожденных, детей и подростков. Женева: Всемирная организация здравоохранения ([http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/maternal/impac/ru/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/impac/ru/), по состоянию на 17 октября 2016 г.).

8. Lincetto O, Mothebesoane-Anoh, Gomez P, Munjanja S. Chapter 2: Antenatal care. In: Lawn J, Kerber K, editors. Opportunities for Africa's Newborns: practical data, policy and programmatic support for newborn care in Africa. Geneva: World Health Organization; 2006: 51–62 ([http://www.who.int/pmnch/media/publications/aonsectionIII\\_2.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/publications/aonsectionIII_2.pdf), по состоянию на 6 октября 2016 г.).

9. WHO antenatal care randomized trial: manual for the implementation of the new model. Geneva: World Health Organization; 2002 ([http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/RHR\\_01\\_30/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/RHR_01_30/en/), по состоянию на 6 октября 2016 г.).

10. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience, 2017.

11. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [http://opckursk.ru/upload/norm\\_documents/13.pdf](http://opckursk.ru/upload/norm_documents/13.pdf)

12. EBCOG. Стандарты охраны здоровья женщин в Европе: Службы родовспоможения и охраны неонатального здоровья: Европейский Совет и Коллегия по акушерству и гинекологии, 2014 г. <https://eeca.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/50328-UNFPA-Standards%20of%20Care%20for%20Obstetric%20and%20Neonatal%20Services-RU-Web.pdf>

13. Hotărâre de Guvern Nr. 886 din 06.08.2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate <http://lex.justice.md/md/324940/>

14. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, La-Coursiere DY, Caughey AB. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 667.e1-667.e5 [PMID: 25687562 DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.012]

15. Monitorizarea controlului infecției HIV în Republica Moldova, anul 2015; Chișinău, 2016, [www.cnms.md](http://www.cnms.md)

# TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR ÎN SCHEME TABELE ȘI ALGORITMI

Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Nadejda DIACONU, dr șt. med.

ISMP Institutul de cardiologie

*grosuaa@gmail.com*

## Rezumat

În acest articol sunt reflectate metodele contemporane de diagnostic și tratament a tromboembolismului pulmonar în conformitate cu ghidurile internaționale actuale (Societatea Europeană de Cardiologie, 2019) și poate servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții. Însușind dovezile disponibile la moment, materialul are ca scop asistarea profesioniștilor din domeniul sănătății în managementul unui pacient individual cu tromboembolism pulmonar. Recomandările vor facilita luarea deciziilor de către profesioniști din domeniul sănătății în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un pacient individual trebuie luate de către specialiști din sănătate, în consultare cu pacientul și/sau îngrijitorul, după caz. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină cont pe deplin de recomandările expuse atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice.

**Cuvinte-cheie:** tromboembolism pulmonar, anticoagulante

## Summary. Pulmonary thromboembolism in table schemes and algorithms.

This article reflects contemporary methods of diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism in accordance with current international guidelines (European Society of Cardiology, 2019) and can serve as a basis for the development of protocols, based on the real possibilities of each institution. Summarizing the evidence currently available, the material aims to assist health professionals in the management of an individual patient with Pulmonary Thromboembolism. The recommendations will facilitate decision-making by health professionals in their daily practice. However, final decisions regarding an individual patient should be made by healthcare professionals, in consultation with the patient and/or caregiver, as appropriate. Healthcare professionals are encouraged to take full account of the recommendations made when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies.

**Key-words:** pulmonary thromboembolism, anticoagulant

## Реферат. Легочная тромбоземболия в табличных схемах и алгоритмах.

В этой статье отражены современные методы диагностики и лечения тромбоземболии легочной артерии в соответствии с действующими международными рекомендациями (European Society of Cardiology, 2019) и могут служить основой для разработки протоколов, основанных на реальных возможностях каждого учреждения. Обобщая имеющиеся в настоящее время доказательства, этот материал направлен на то, чтобы помочь медицинским работникам в ведении отдельного пациента с легочной тромбоземболией. Рекомендации помогут специалистам в области здравоохранения принимать решения в их повседневной практике. Однако окончательные решения в отношении отдельного пациента должны приниматься медицинскими работниками после консультации с пациентом и/или лицом, осуществляющим уход, в зависимости от ситуации. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать рекомендации, сделанные при вынесении клинической оценки, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий.

**Ключевые слова:** легочная тромбоземболия, антикоагулянт.

**Epidemiologia TEP.** Tromboembolismul venos (TEV), prezentat clinic ca TVP sau TEP, este la nivel mondial cel de-al treilea sindrom cardiovascular acut după infarct miocardic și accident vascular cerebral. În studiile epidemiologice, ratele anuale de incidență pentru TEP variază între 39-115 la 100 000 de populații; pentru TVP, ratele de incidență variază între 53-162 la 100 000 de populații.

Tromboembolismul pulmonar este cauza a peste 300 000 de decese pe an în SUA, situându-se la un nivel de frunte printre cauzele mortalității cardiovas-

culare. Conform estimărilor epidemiologice în 2004, în șase țări europene, cu o populație totală de 454,4 milioane, au fost înregistrate peste 370000 de decese prin TEV. Au murit subit sau în câteva ore de la debut 34% pacienți. TEP acut a fost diagnosticat post-mortem la 59% și doar 7% dintre pacienții decedați precoce au fost diagnosticați corect până la deces. Printre pacienții cu tromboză venoasă profundă (TVP) aproximativ 50% au asociat un TEP, de obicei asimptomatic, depistat la scintigrafia pulmonară. Pe altă parte la circa 70% din pacienți cu TEP s-a depistat TVP.

La copii, studiile au raportat o incidență anuală de TEV între 53-57 la 100 000 în rândul pacienților spitalizați, și între 1,4-4,9 la 100 000 în populația generală.

**Factori predispozanți (de risc).** Există o vastă colecție de factori genetici și de mediu predispozanți pentru TEV; o listă a factorilor predispozanți (de risc) este prezentată în *tab 1*.

Tromboembolismul venos este considerat a fi o consecință a interacțiunii între factorii de risc legați de pacient - de obicei permanenți și factori de risc legați de mediu - de obicei, temporari. Clasificarea factorilor de risc temporari și permanenți pentru TEV este importantă pentru evaluarea riscului de recurență și luarea deciziilor privind anticoagularea cronică.

*Tabelul 1.*

**Factorii predispozanți pentru tromboembolismul venos**

<b>Factor predispozant</b>	<b>Permanent</b>	<b>Tranzitor</b>
<i>Valoare predictivă înaltă (OR&gt;10)</i>		
<i>Fracturi (şold, membru inferior)</i>		+
<i>Protezare de şold sau genunchi</i>		+
<i>Intervenții chirurgicale majore (operații urologice, ginecologice, abdominale și a bazinului mic)</i>		+
<i>Traumatism major</i>		+
<i>Leziuni medulare</i>		+
<i>Spitalizare pentru IC sau FA/FIA (în ultimele 3 luni)</i>		+
<i>Infarct miocardic (în ultimele 3 luni)</i>		+
<i>TEV în antecedente</i>	+	
<i>Valoare predictivă moderată (OR 2-9)</i>		
<i>Chirurgie artroscopică a genunchiului</i>		+
<i>Patologie autoimună</i>	+	
<i>Transfuzie de sânge</i>		+
<i>Dispozitive intravenoase</i>		+
<i>Cateter venos central</i>		+
<i>Chimioterapie</i>		+
<i>Insuficiența cardiacă sau respiratorie cronică</i>	+	
<i>Agenți stimulatori de eritropoieză</i>		+
<i>Terapie de substituție hormonală</i>	+	
<i>Fertilizarea în vitro</i>		+
<i>Contraceptive orale</i>	+	
<i>Neoplazii</i>	+	
<i>Boli cronice inflamatorii a intestinului</i>		+
<i>Boli infecțioase (pneumonii specifice, infecția cailor urinare, HIV)</i>		+
<i>Accident vascular cerebral cu paralizie</i>	+	
<i>Sarcină (perioada postpartum)</i>		+
<i>Tromboză venoasă superficială</i>	+	
<i>Trombofilia</i>	+	
<b>Valoare predictivă scăzută (OR&lt;2)</b>		
<i>Repaus la pat &gt; 3zile</i>		+
<i>Imobilizare în poziție șezândă (în avion, automobil)</i>		+
<i>Vârsta avansată</i>	+	
<i>Chirurgie laparoscopică (colecistectomie)</i>		+
<i>Obezitate</i>	+	
<i>Sarcină (perioada antepartum)</i>		+
<i>Diabet zaharat</i>	+	
<i>Hipertensiune arterială</i>	+	
<i>Boala varicoasă</i>	+	
<b>OR- odds ratio, HIV- human immunodeficiency virus</b>		

### Definiții

**Tromboembolism pulmonar** – condiția clinică care rezultă din obstrucția trombotică a arterelor pulmonare sau a ramurilor acesteia.

**Tromboza venoasă profundă** – prezența sau formarea unui tromb în venele profunde ale membrului inferior, pelvisului sau membrele superioare

**Tromboembolism venos** - însumează definițiile tromboembolismului pulmonar și trombozei venoase profunde, presupunând o abordare clinică comună.

**Șoc cardiogen** - afectarea critică a circulației sistemice cu hipotensiune arterială cauzată de incapacitatea cordului de a asigura funcția de pompă sau umplerea ventriculară

**Șoc obstructiv** - TA sistolică <90 mmHg sau necesitate în vasopresoare pentru a menține TA sistolică  $\geq 90$  mmHg, în pofida umplerii adecvate și hipoperfuzia organului final (stare mentală alterată; piele rece, lipicioasă; oligurie/anurie; lactat seric crescut)

**Hipotensiune persistentă** - TA sistolică <90 mmHg sau scădere TA sistolică  $\geq 40$  mmHg, care durează mai mult de 15 minute și nu sunt cauzate de aritmie cu debut recent, hipovolemie sau septicemie.

**Asistența medicală primară:** personalul medical din instituțiile de AMP (medicii de familie) și serviciul ambulator specializat vor asigura profilaxia primară, profilaxia secundară a TEP, evaluarea și preveția sechelelor rezultate după TEP. Deși, pacientul cu suspecție la tromboembolism pulmonar ar putea fi examinat primar și de alți specialiști (cardiolog, pulmonolog, traumatolog sau al.), acțiunile vor fi identice.

TEP este o complicație a tromboembolismului venos determinat, la rândul său, de factori predispozanți. Pașii importanți efectuați de personalul din medicina primară sunt: - identificarea prezenței și estimarea valorii predictive a factorilor predispozanți (tab. 1); - minimalizarea (prin supraveghere și recomandări) a influenței factorilor predispozanți; - asigurarea profilaxiei antitrombotice dacă e necesară (în cazuri de risc trombogen crescut).

Tratamentul anticoagulant de întreținere reduce rata recurenței TEP. De aceea este necesară asigurarea supravegherii pacienților care au suportat un TEP și continuarea tratamentului anticoagulant oral de întreținere inițiat de către specialiști (tab. 22,23,27).

Evidențierea precoce a HTP și aplicarea tratamentului, reduce rata invalidizării și deceselor. Respectiv, identificarea factorilor de risc pentru HTPCT, evidențierea prezenței și estimarea severității simptomelor noi apărute sau agravate, sugestive HTP sunt o sarcină foarte importantă (tab. 28,29,30). Pacienților suspecți cu HTPCT li se va asigura consultul specialiștilor și investigații de performanță conform

indicațiilor (figura 6). Va fi asigurată supravegherea pacienților cu HTPCT și continuarea tratamentului anticoagulant oral de întreținere inițiat de către specialiști (tab 28). La necesitate pacienții vor fi spitalizați în clinici specializate (terțiare).

**Examenul primar.** Diagnosticarea promptă a TEP permite acordarea asistenței medicale rapide și în volum deplin, contribuind la reducerea mortalității și complicațiilor. Obligativ se va colecta anamneza și se va efectua examenul clinic (tab. 2).

### Diagnosticul TEP

Tabelul 2.

#### Manifestările clinice posibile în TEP

##### Simptome clinice:

- Dispnee, \*
- Durere toracică (de tip pleural \* sau atipică),
- Tuse
- Subfebrilitate/febră, \*
- Hemoptizie, \*
- Presincopă/Sincopă,
- Palpitații
- Dar poate fi asimptomatic

##### Semne clinice:

- Frecătură pleurală, \*
- Tahipnee,
- Suflu sistolic de regurgitare tricuspidiană,
- Accentuarea componentei pulmonare a zgomotului II,
- Cianoză centrală și periferică,
- Hipotensiune arterială și șoc cardiogen,
- Tahicardie,
- Jugulare turgescente,
- Febră
- Galop ventricular drept,
- Pusație sistolică palpabilă a VD
- Hepatomegalie de stază

\* - pot fi și expresie clinică a infarctului pulmonar

Este importantă evaluarea probabilității clinice de TEP, dictată de variabilitatea și polimorfismul tabloului clinic al embolismului pulmonar. Aprecierea categoriei de probabilitate a TEP se va realiza prin aplicarea scorurilor de probabilitate (tab. 3,4). În caz de TEP probabil (probabilitate înaltă sau intermediară) transportarea de urgență în spital (prin serviciul AMU) este obligatorie. În situațiile de TEP improbabil (probabilitate joasă) inițierea examinărilor paraclinice se va realiza în ambulatoriu (vezi mai jos). Investigațiile paraclinice joacă un rol important în confirmarea sau infirmarea suspiciunii clinice de TEP, fiind divizate în investigații paraclinice de treapta I și II. Se vor iniția următoarele investigații: hemolecograma, radiografia cutie toracice, ECG (urmărind modificările din tab.5). În cazul depistării modificărilor patologice în urma investigațiilor de treapta I,



se va considera necesitatea și modul de spitalizare a pacientului. În lipsa modificărilor patologice în urma investigațiilor de treapta I, pacientul va beneficia de consultul altor specialiști (cardiolog, pulmonolog, chirurg) pentru estimarea necesității efectuării investigațiilor de treapta II (tab. 5).

**Asistența medicală de urgență** se va acorda de către echipele AMU profil general și specializat 112. Diagnosticarea promptă a TEP permite acordarea urgentă a asistenței medicale rapide și în volum deplin contribuind la reducerea mortalității și complicațiilor. La această etapă sunt obligatorii colectarea anamnezei, examenul clinic și înregistrarea electrocardiogramelor (tab. 2, 5) precum și evaluarea probabilității clinice de TEP, prin introducerea datelor clinice în scoruri de probabilitate pentru definirea categoriilor de probabilitate a TEP (tab. 3, 4). Probabilitatea înaltă sau intermediară a tromboembolismului pulmonar sau modificări ECG sugestive pentru TEP vor impune transportare de urgență în staționar (tab. 3, 4, 5). Dacă TEP este improbabil (probabilitate joasă) se va solicita medicul de familie pentru inițierea examinărilor paraclinice (tab. 5) în ambulatoriu.

Acțiunile personalului medical al echipelor AMU se vor limita la asigurarea repausului fizic în scopul reducerii ischemiei miocardului și complicațiilor. Măsurile terapeutice vor include: tratament anticoagulant precoce, suport hemodinamic și respirator (tab. 11, 12, 24).

**• Este obligatorie inițierea cât mai precoce a anticoagularii cu heparină nefracționată (80U/kg bolus inițial) la toți pacienții cu TEP probabil (dacă nu sînt contraindicații).**

- În TEP complicat cu șoc cardiogen se va administra.

• Oxigen (oxigenoterapia (2-4 l/min) este necesară în prezența dispneei, hipoxemie  $\text{SaO}_2 < 90\%$ )

• Agenți inotropi: dopamină și/sau dobutamină în doze stanadarte

- În TEP complicat cu insuficiență acută de VD

• Infuzie de dextransi (maxim 500 ml, la pacient normotensiv)

- În TEP complicat cu aritmii ventriculare cu risc vital

• Lidocaina, bolus inițial de 1 mg/kg i.v., urmat de jumătate din această doză la fiecare 8-10 min până la maximum 4 mg/kg sau perfuzie i.v. continuă (1-3 mg/min)

• Amiodarona intravenos (5 mg/kg în prima oră, urmată de 900-1200 mg/24 h) poate fi mai eficientă în tahiaritmiile rezistente

• Șocul electric extern va fi aplicat în tahicardia ventriculară susținută cu alterare hemodinamică

- În TEP complicat cu fibrilație atrială

• Betablocantele și digoxina sunt eficiente în scăderea ratei ventriculare (Sol. Metoprololum 2,5-5 mg

i.v. în 2 min., total 3 doze sau, Sol. Digoxinum 0,25 mg i.v. fiecare 2 ore până la 1,5 mg)

- La instabilitate hemodinamică se va asigura suportul hemodinamic și transportarea de urgență la spital (tab 11).

- În TEP complicat cu bradicardie sinusală sau bloc AV avansat

• Atropină i.v., începând cu doza de 0,3-0,5 mg, repetat până la doza totală de 1,5-2,0 mg.

Măsurile diagnostice și terapeutice inițiate la etapele precedente vor fi continuate în **Secția de internare (sau Departamentul medicină urgentă)**.

Precizarea diagnosticului și stratificarea riscului în TEP se va realiza conform algoritmului (tab. 8, 9). Sunt obligatorii:

• Electrocardiograma (tab.5)

• Ecocardiografie (tab 5, 6, 7, 30, 31)

• Radiografia cutiei toracice (tab 5, 25)

• Troponinele cardiace (tab.5)

• D-dimerii (tab. 5)

• Peptidul natriuretic de tip B (BNP) sau NT-proBNP (daca este disponibilă) (tab. 5)

• ACTP dacă pacientul nu este în stare critică (daca este disponibilă), (tab 5, 24, 31)

Aprecierea severității TEP prin estimarea riscului de deces precoce (la 30 zile) în spital este esențială în selectarea strategiei diagnostice și de tratament (tab 8, 9, 10).

1. Pacienții vor fi clasificați în: pacienți cu risc înalt și pacienți cu risc intermediar/scăzut pe baza marcherilor de risc (tab. 8, 9, 10).

2. Pacienții în hipotensiune sau șoc cardiogen vor fi spitalizați fără reținere în blocul de terapie intensivă (fără efectuare de investigații în secția de internare). (figura 1, 2, 5).

3. Pacienții cu risc intermediar înalt se vor spitaliza în blocul de terapie intensivă (durata investigații în secția de internare nu va depăși 60 de minute), (anexa figura 3, 5).

4. Pacienții cu risc intermediar scăzut și scăzut vor fi spitalizați în secție clinică, sau tratați la domiciliu (anexa, figura 4, Tabel 19).

Un medic sau o asistentă medicală va însoți pacientul în timpul transferului din secția de internare. Se va avea în vedere inițierea cât mai precoce a anticoagularii cu heparină nefracționată la toți pacienții cu TEP probabil (dacă nu sînt contraindicații și dacă nu a fost administrat anterior) (tab.12, 13, 14, 24).

Precizarea diagnosticului de TEP și acordarea asistenței medicale de urgență, aprecierea severității TEP prin estimarea riscului de deces precoce (la 30 zile) se va continua în **Blocul de Terapie Intensivă** conform algoritmilor (tab 2, 5, 6, 7, 25, 30, 31). Algoritmul diagnostic/tratament în TEP permite efectuarea explorărilor cât mai puțin invazive cu cost/eficiență crescută și se bazează pe stratificarea riscului în

TEP (tab 9, 10, 24, figurile 1, 2, 3, 4, 5 din anexă). Se va ține cont de inițierea cât mai timpurie a tratamentului anticoagulant pentru reducerea riscului de deces prin TEP (tab. 11,12,13,14,15,16,17,18, 24), precum și în scopul reducerii ratei recurenței TEP (tab. 20, 21, 22,24, 27).

Stabilizarea hemodinamică a pacientului cu TEP și atingerea țintelor terapeutice ale tratamentului an-

ticoagulant vor permite transferul pacientului cu tromboembolism pulmonar în secții specializate sau de profil general pentru continuarea terapiei (tab. 8, 9, 10, 19, 24, figura 3, 4, 5). Aici vor fi spitalizați și pacienți cu suspiciu de TEP acut, apreciați cu risc scăzut în secția de internare, care urmează a fi examinați conform algoritmului (tab 8, 9, 10, 19, 24, figura 3, 4, 5).

## ALGORITMELE DE CONDUITĂ

Tabelul 3.

Scor de predicție clinică pentru TEP (Scorul Wells) 19,20

Variabilă	Puncte
<b>Factori predispozanți:</b>	
Antecedente de TVP sau TEP	+1.5
Intervenții chirurgicale sau imobilizare	+1.5
Neoplazii	+1
<b>Simptome</b>	
Hemoptizii	+1
<b>Semne clinice</b>	
-Frecvența cardiacă >100 bătăi/minut	+1.5
-Semne clinice de TVP	+3
<b>Interpretare clinică</b>	
-Diagnostic alternativ mai puțin probabil decât TEP	+3
<b>Probabilitate clinică (3grade)</b>	
Joasă	0-1
Intermediară	2-6
Înaltă	+7
<b>Probabilitate clinică (2 grade)</b>	
TEP improbabil	0-4
TEP probabil	>4

Tabelul 4.

Scor de predicție clinică pentru TEP (Criterii Geneva revizuite de predicție clinica pentru EP)

Parametrii clinici	Punctajul regulilor a deciziei clinice	
	Versiunea originală	Versiunea simplificată
Antecedente de TVP sau TEP	3	1
Frecvența contractiilor cardiace		
75-94 bpm	3	1
≥95 bpm	5	2
Intervenții chirurgicale sau imobilizare în ultima lună	2	1
Hemoptizii	2	1
Cancer activ	2	1
Durere unilaterală a membrelor inferioare	3	1
Durere la nivelul membrelor inferioare la palparea venelor profunde și edem unilateral	4	1
Vârsta > 65 ani	1	1
<b>Probabilitate clinică</b>		
<b>Probabilitate clinică (3grade)</b>	<b>Total puncte</b>	
Joasă	0-3	0-1
Intermediară	4-10	2-4
Înaltă	≥11	≥5
<b>Probabilitate clinică (2 grade)</b>		
TEP improbabil	0-5	0-2
TEP probabil	≥6	≥3

Tabelul 5.

## Investigațiile paraclinice în TEP

Investigații	Modificările posibile
<b>Investigațiile de prima treaptă <sup>a</sup>:</b>	
<i>Evaluare biologică (de laborator)</i>	Leucocitoză
	Prezența markerilor biologici de inflamație (PCR, fibrinogen)
	Valori anormale a D dimerilor plasmatici b (dacă este disponibil)
	Troponinele cardiace pozitive (dacă este disponibil)
	Peptidul natriuretic de tip B(BNP) sau NT-proBNPd (dacă este disponibil)
	Lactatul <sup>e</sup>
<i>Determinarea gazelor sanguine</i>	Hipoxemie, normo- sau hipocapnie (dacă este disponibil)
<i>Examen radiologic</i>	<i>Modificări cu specificitate crescută:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>dilatarea AP unilateral cu întreruperea bruscă a vaselor juxtahilar;</li> <li>dilatate a cavităților drepte a cordului;</li> <li>dilatarea venei azigos și venei cave superioare;</li> <li>opacitate triunghiulară semicirculară sau conocă cu baza la pleură și vârful spre hil;</li> <li>ascensiunea unui hemidiafragm;</li> </ul>
	<i>Modificări cu specificitate redusă:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>revărsat pleural;</li> <li>atelectazii subsegmentare;</li> <li>infiltrate pulmonare;</li> <li>olighemia focală(semnul Westermark)</li> </ul>
<i>Electrocardiograma</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ax QRS deviat la dreapta;</li> <li>bloc de ramură dreaptă tranzitoriu complet sau incomplet;</li> <li>unde T negative în V1-V3;</li> <li>aspect de P pulmonar;</li> <li>aspect S1Q3T3;</li> <li>Qr în V1;</li> <li>R/S&gt;1 în V1;</li> <li>supradenivelare ST în DIII;</li> <li>modificare ST în derivațiile precordiale drepte</li> <li>tahicardie sinusală;</li> </ul>
<b>Investigațiile de treapta a doua:</b>	
<i>Ecocardiografie transtoracică (Tabel 6)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>suprasolicitarea VD;</li> <li>SIV cu mișcare paradoxală sau aplatizat;</li> <li>diskinezia sau akinezia peretelui mediu liber și bazal al VD în prezența normo sau hiperkineziei porțiunii apicale a acestuia;</li> <li>prezența HTP;</li> <li>vizualizarea materialului trombotic în cavitățile drepte sau AP</li> <li>sunt dreapta - stânga în prezența FOP</li> </ul>
<i>Ultrasonografia prin Doppler a venelor periferice (USC)f</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lipsa compresibilității venei</li> </ul>
<i>Scintigrafia pulmonară de ventilație - perfuzie g</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prezența zonei „reci,, la SP</li> <li>Zone hipoventilate la SV</li> </ul>
<i>Tomografia computerizată angio-pulmonară (ACTP) i</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>defect de umplere parțial sau total în lumenul arterial;</li> <li>prezența opacității de aspect triunghiular cu baza la pleură și vârful spre hil (infarct pulmonar)</li> <li>semne de suprasolicitare a VD în secțiune 4 camere</li> <li>reflux de substanță de contrast în vena cavă inferioară</li> </ul>
<i>Angiografia pulmonară h</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidențierea directă a trombului ca defect de umplere sau amputare a unui ram arterial pulmonar (istoric – standard de aur)</li> </ul>

a- investigațiile de prima treaptă sînt lipsite de specificitate, dar coroborate cu datele clinice permit creșterea indexului de suspiciune clinică

b- Valoarea predictivă negativă a D-dimerilor este înaltă și valoarea D-dimerului în limite normale exclude TEP. Utilizarea unei tehnici cantitative de tip **ELISA** permite excluderea TEP la pacienți cu probabilitate clinică joasă sau moderată. Iar tehnicile rapide „la patul bolnavului” pot fi aplicate pentru excluderea TEP doar la pacienți cu probabilitate clinică joasă (avînd specificitate joasă, 88%), în special în zonele îndepărtate de asistenta medicală specializată.

c- Dozarea troponinelor (test cantitativ) este utilă în stratificarea riscului la pacienți cu TEP acut: valori >0,1ng/ml indică un risc crescut de complicații severe pe termen scurt, iar valorile normale la internare indică un pronostic bun.

d- Nivelurile plasmatice de peptide natriurice reflectă severitatea disfuncției RV și compromiterea hemodinamică în TEP acut. Concentrațiile crescute ale BNP sau NT-proBNP posedă specificitate redusă și valoare predictivă pozitivă (pentru mortalitatea precoce) la pacienții normotensivi cu PE, dar nivelurile scăzute ale BNP sau NT-proB

NP sunt capabile să excludă un rezultat clinic precoce nefavorabil, cu sensibilitate ridicată și o valoare predictivă negativă. e- Nivelurile plasmatice crescute  $\geq 2$  mmol/L prezic complicații legate de TEP acut, atât la pacienții neselectați cu TEP cât și la pacienții inițial normotensivi.

f- Pacienții la care TEP a fost confirmat indirect prin prezenta TVP proximale trebuie să urmeze stratificarea riscului de severitate a TEP și riscul de deces precoce (Tabel 8, 9) Doppler US vaselor este procedura utilă în strategia diagnostică a TEP în caz că TCAP este contraindicat.

g- V/P scintigrafie poate fi de preferat la: femei însărcinate, pacienți tineri (în particular gen feminin), pacienți cu istoric de anafilaxie indusă de contrast și pacienți cu insuficiență renală severă.

i- TC efectuată cu echipament unidetector trebuie completat cu un examen ultrasonografic venos negativ pentru excluderea TEP la pacienți cu probabilitate clinică joasă sau moderată, pe când TC multislice (32 slice minimal) nu necesită confirmări ulterioare, prezentând metoda de elecție.

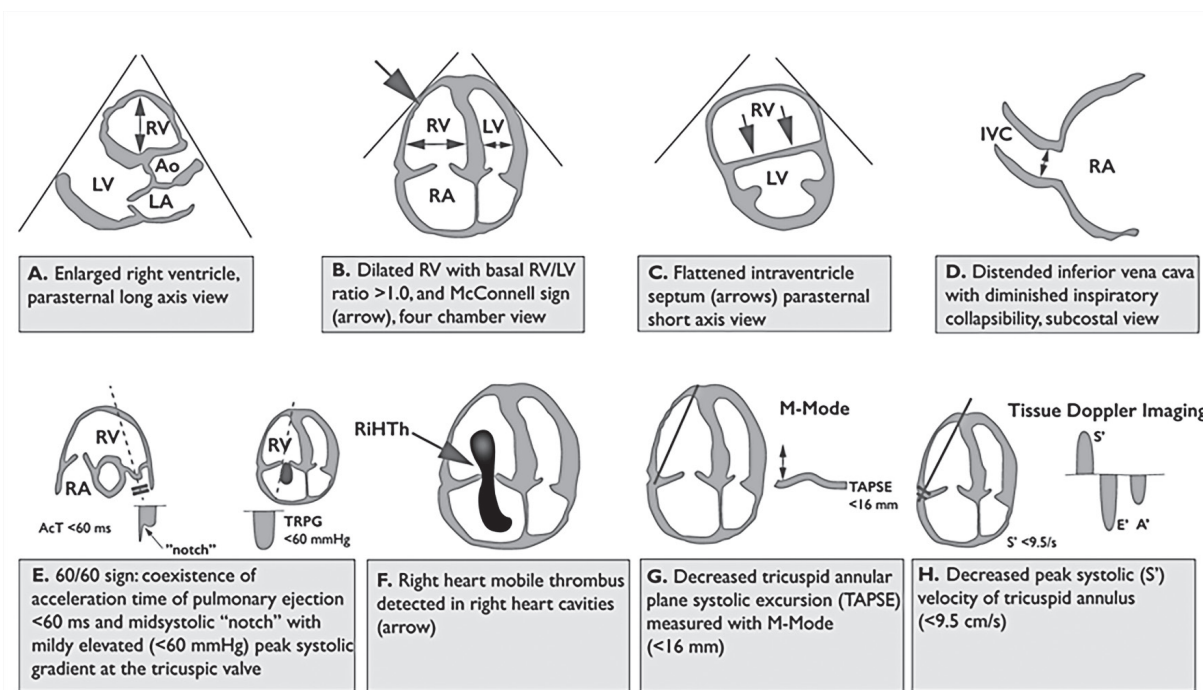
**NOTĂ:**

- Clinicienii trebuie să ia în considerație investigații ulterioare în cazul discordanței între judecata clinică și rezultatele TCAP
- Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT)- este consecința tardivă, potențial fatală a TEP, astfel HTPCT preexistentă nu trebuie omisă la pacienții investigați pentru suspjecție de TEP (C.7. Tabel 32)
- Contraindicat în: insuficiență renală; alergii la iod; hipertiroidism; limitat în sarcină și perioada de lactație, femei tinere (expoziție exagerată la radiație a țesutului mamar).

h- Angiografie pulmonară- fiind o procedură invazivă este rezervată situațiilor în care rezultatele testelor neinvazive sunt echivoce (doza radiației mărită (10-20 mSv - de 100 ori mai mult decât radiografia întregului organism)

Tabelul 6.

**Prezentarea grafică a parametrilor ECHO-cardiografici în evaluarea suprasolicitării VD**



A	Lărgirea ventriculului drept, axul parasternal lung
B	Dilatatarea VD cu raportul VD/VS >1,0, și semnul McConnell, vizualizare 4 camere (săgeata)
C	Sept interventricular aplatisat, ax parasternal scurt (săgeata)
D	Vena cava inferioară dilatată cu diminuarea colapsibilității inspiratorii, fereastra subcostală
E	Semnul 60/60: coexistența timpului de accelerare a ejeției pulmonare <60 ms și creșterea mezodiastolică moderat crescută (<60 mm Hg), a gradientului sistolic de vârf la valva tricuspida
F	Tromb mobil în cavitățile cardiace drepte (săgeata)
G	Scăderea excursiei sistolice a valvei tricuspide în plan anular (TAPSE) măsurat în modul-M (mai mic ca 16 mm)
H	Scăderea vitezei sistolice de vârf (S') a inelului tricuspida (<9,5 cm/s)



Tabelul 7.

## Recomandări pentru diagnostic

<i>Recomandări</i>	<i>Clasa</i>	<i>Nivel</i>
<b>TEP suspectă cu instabilitate hemodinamică</b>		
La suspectarea EP cu risc înalt, determinată de instabilitate hemodinamică, se recomandă în scop diagnostic efectuarea de urgență a unei ecocardiografii la patul bolnavului sau TCAP (în funcție de disponibilitate și circumstanțele clinice)	<b>I</b>	<b>C</b>
La pacienții suspecți cu EP cu risc înalt se recomandă inițierea fără întârziere a anticoagulării cu HNF în bolus i.v., doză fiind ajustată la masa corporală (doza 18 UI/kg),	<b>I</b>	<b>C</b>
<b>TEP suspectă fără instabilitate hemodinamică</b>		
Se recomandă utilizarea criteriilor validate pentru diagnosticul TEP	<b>I</b>	<b>B</b>
Inițierea anticoagulării este recomandată fără întârziere la pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară de EP, în timp ce procesul de diagnosticare este în desfășurare	<b>I</b>	<b>C</b>
<b>Evaluare clinică</b>		
Se recomandă ca strategia de diagnosticare să se bazeze pe probabilitatea clinică, evaluată fie prin judecată clinică, fie prin aplicarea unui scor de predicție validat.	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>D-dimeri</b>		
Determinarea nivelului de D-dimeri plasmatici este recomandată la pacienții din ambulator sau departamentul de urgență cu probabilitate joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă, pentru a reduce numărul investigațiilor imagistice inutile și iradiante, utilizând preferabil un test cu sensibilitate înaltă.	<b>I</b>	<b>A</b>
Pentru a crește specificitatea testării D-dimerilor la vârstnici, se va lua în considerare ajustarea valorilor limită în funcție de vârstă (vârsta x10μg/L peste 50 de ani) la pacienții cu probabilitate clinică mică sau intermediară, sau cu EP improbabilă	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Determinarea de D-dimeri nu este recomandată la pacienții cu probabilitate înaltă, deoarece un rezultat normal, nu exclude cu certitudine EP, chiar dacă sunt utilizate teste cu sensibilitate înaltă.	<b>III</b>	<b>A</b>
<b>Tomografie computerizată pulmonară în regim angiografic (ACTP)</b>		
Un examen angiografic CT normal exclude EP la pacienții cu probabilitate clinică joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă.	<b>I</b>	<b>A</b>
Angiografia CT ce evidențiază trombi la nivelul ramurilor segmentare ale arterelor pulmonare sau proximal de acestea confirmă EP la un pacient cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă (fără teste suplimentare).	<b>I</b>	<b>B</b>
În cazul unor trombi în ramurile subsegmentare sunt necesare investigații suplimentare pentru confirmarea EP	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Venografia prin TC nu este recomandată suplimentar ACTP	<b>III</b>	<b>B</b>
<b>Scintigrafia de ventilație/perfuzie</b>		
O scintigramă pulmonară de perfuzie normală exclude EP	<b>I</b>	<b>A</b>
O scintigramă ventilație/perfuzie cu probabilitate înaltă confirmă EP (fără teste suplimentare)	<b>IIa</b>	<b>B</b>
O scintigramă ventilație/perfuzie non-diagnostică poate exclude EP dacă se asociază cu examen negativ la ecografia cu compresie venoasă proximală, la pacienții cu probabilitate joasă de EP sau EP improbabilă	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>Ecografie cu compresie venoasă de membre inferioare</b>		
ECV ce evidențiază TVP proximală la un pacient cu suspiciune clinică de EP confirmă EP	<b>I</b>	<b>A</b>
Dacă ECV evidențiază doar TVP distală, trebuie luate în considerare investigații suplimentare pentru confirmarea diagnosticului	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Dacă ECV proximală pozitivă este utilizată pentru confirmarea TEP, evaluarea severității TEP ar trebui luată în considerație, pentru a permite managementul ajustat în funcție de risc.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Rezonanța Magnetică Nucleară</b>		
Rezonanța magnetică nucleară nu se recomandă pentru excluderea TEP	<b>III</b>	<b>A</b>

## C.3. Stratificarea riscului de deces și a severității TEP. Strategia evaluării pronosticului

Tabelul 8.

Scorul PESI<sup>a</sup> (Pulmonary Embolism Severity Index) original și simplificat

Parametri	PESI	sPESI
Vârsta >80 ani	Vârsta actuală	1 >80 ani
Sex masculin	10	-
Cancer	30	1
Insuficiență cardiacă	10	1
Boli pulmonare cronice	10	-
FCC $\geq$ 110 b/min	20	1
TAs <100 mmHg	30	1
FR $\geq$ 30 r/min	20	-
T° <36 °C	20	-
Status mental alterat	60	-
SaO <sub>2</sub> <90 %	20	1
Stratificarea riscului		
	*Clasa I $\leq$ 65 puncte- risc foarte redus de mortalitate la 30 zile(0-1,6%) *Clasa II -66-85 puncte: risc redus de mortalitate (3,3-7,1%) *Clasa III- 106-125 puncte: risc înalt de mortalitate(4-11,4%) *Clasa IV- peste 125 puncte: risc foarte înalt de mortalitate(10-24,5%)	*0 puncte –risc scăzut de mortalitate la 30 de zile 1,0% * $\geq$ 1 punct –risc înalt de mortalitate la 30 de zile 10.9%
<p><b>a</b> - PESI- Pulmonary embolism severity index (Indicele de severitate al emboliei pulmonare)</p> <p><b>b</b> - bazat pe suma punctelor.</p> <p><b>Nota:</b> Diagnosticul de TVP concomitentă a fost identificat ca fiind un factor de prognostic nefavorabil, independent asociat cu moartea în primele 3 luni după TEP acută</p>		

Tabelul 9.

## Stratificarea riscului de deces precoce intraspitalicesc în TEP pe baza markerilor de risc

Risc de mortalitate precoce	Marcheri de risc				Implicații terapeutice potențiale
	Instabilitate hemodinamică <sup>a</sup>	Parametrii clinici a severității TEP și/sau comorbidități: PESI clasa III-V sau sPESI $\geq$ 1	Disfuncția VD la ETT sau ACTP <sup>b</sup>	Nivele ridicate de Troponine cardiace <sup>c</sup>	
Risc înalt >15%	+	(+) <sup>d</sup>	+	(+)	Tromboliză sau embolectomie
Intermediar 3-15%	Intermediar înalt	-	+ <sup>e</sup>	+	?
	Intermediar redus	-	+ <sup>e</sup>	Unul (sau nici unul) pozitiv	
Scăzut <1%	-	-	-	Evaluare opțională; în cazul în care a evaluat, negativ	Externare rapidă/tratament ambulator

a. Una dintre următoarele prezentări clinice: stop cardiac, șoc obstructiv (PA sistolică <90 mmHg sau vasopresoare necesare pentru a obține un PA >90 mmHg, în ciuda stării de umplere adecvate, în combinație cu hipoperfuzia organului final) sau hipotensiune arterială persistentă (BP sistolică <90 mmHg sau o prabușire sistolică de PA >-40 mmHg timp de >15 min, necauzată de aritmie cu debut recent, hipovolemie sau sepsis).

- b. În **Tabel 7** sunt prezentate grafic rezultatele imagistice relevante (TTE sau CTPA) la pacienții cu TEP acută.
- c. Creșterea altor biomarkeri de laborator, cum ar fi NT-proBNP >600 ng / L, H-FABP >6 ng/ml, sau coceptină >–24 pmol / L, poate furniza informații suplimentare despre prognostic. Acești markeri au fost validați în studiile de cohortă, dar nu au fost încă folosiți pentru a ghida deciziile de tratament în studiile controlate randomizate.
- d. Instabilitatea hemodinamică, combinată cu confirmarea TEP pe ACTP și / sau dovezi de disfuncție VD pe ETT, este suficientă pentru a clasifica un pacient în categoria de TEP cu risc ridicat. În aceste cazuri, nu este necesar nici calculul PESI, nici măsurarea troponinelor sau a altor biomarkeri cardiaci
- e. Semne de disfuncție VD la ETT (sau ACTP) sau niveluri ridicate de biomarker cardiace pot fi prezente, în ciuda unui PESI calculat - III sau sPESI - 0.234. Până la înțelegerea deplina a implicării acestor discrepanțe în managementul TEP, acești pacienți trebuie să fie clasificați în categoria riscului intermediar

Tabelul 10.

**Recomandări în evaluarea pronosticului**

Recomandari	Clasa	Nivelul
Stratificarea inițială a riscului EP suspiciată sau confirmată - pe baza prezenței șocului sau a hipotensiunii persistente – este recomandat pentru identificarea pacienților cu risc înalt de mortalitate precoce	<b>I</b>	<b>B</b>
La pacienții fără instabilitate hemodinamică, este recomandată o stratificare suplimentară a pacienților cu TEP acută în categorii de risc intermediar și scăzut	<b>I</b>	<b>B</b>
La pacienții care nu se află la risc înalt, utilizarea scorurilor de predicție validate clinic, preferabil PESI sau PESIs, ar trebui luate în considerare pentru diferențierea dintre riscul scăzut sau intermediar de EP	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Evaluarea VD prin metoda imagistică sau biomarkeri de laborator ar trebui luată în considerare, chiar și în prezența unui PESI scăzut sau a unui sPESI negativ	<b>IIa</b>	<b>B</b>

**Tratament în faza acută a TEP**

Tabelul 11

**Suportul respirator și hemodinamic**

<b>Terapia cu oxigen și ventilarea</b>	Administrarea de oxigen este indicată pacienților cu TEP și SaO <sub>2</sub> <90%. Trebuie luate în considerare și alte tehnici de oxigenare, inclusiv oxigen cu flux ridicat (adică o canulă nazală cu flux ridicat) și VM (non-invazivă sau invazivă) în cazuri de instabilitate extremă (adică stop cardiac), luând în considerare că corectarea hipoxemiei nu va fi posibilă fără reperfuzie pulmonară simultană. Pacienții cu insuficiență de VD sunt frecvent hipotensivi sau sunt foarte sensibili la dezvoltarea hipotensiunii arteriale severe în timpul inducției anesteziei, intubației și ventilației cu presiune pozitivă. În consecință, intubația trebuie efectuată numai dacă pacientul nu poate tolera ventilația non-invazivă.. În special, presiunea intratoracică pozitivă indusă de VM poate reduce reîntoarcerea venoasă și agrava DC scăzut din cauza insuficienței VD la pacienții cu EP cu risc ridicat; prin urmare, presiunea pozitivă intratoracică indusă de ventilația mecanică trebuie aplicată cu precauție. Un volum tidal scăzut (aproximativ 6 ml/kg corp) ar trebui utilizat în încercarea de a menține platoul presiunii pozitive intratoracică <30 cm H <sub>2</sub> O. Dacă este nevoie de intubație, medicamentele anestezice cu risc de hipotensiune ar trebui evitate pentru inducție.
<b>Tratamentul farmacologic a insuficienței ventriculare drepte</b>	<p><b>Optimizarea volumului</b></p> <p><b>Încărcarea prudentă cu volum, soluție salină sau lactat de Ringer, &lt; 500 ml timp de 15 - 30 min</b>          Luați în considerare la pacienții cu presiune venoasă centrală scăzută- normală (datorită, de exemplu, hipovolemiei concomitente)          Refacerea agresivă a volumului nu este benefică, și ar putea determina decompensarea funcției VD, prin supraelongație mecanică a fibrelor miocardice sau prin mecanism reflex de deprimare a contractilității</p> <p><b>Vasopresoare și inotrope</b></p> <p><b>Norepinephrine, 0.2- 1.0 mg/kg/min</b>          Are efect inotrop pozitiv pe VD și crește TA sistemică, promovează interacțiunile ventriculare pozitive și restabilește gradientul perfuziei coronare, dar vasoconstricția excesivă poate agrava perfuzia tisulară.</p> <p><b>Dobutamine, 2-20 mg/kg/min</b>          Crește inotropismul VD, scade presiunea de umplere, dar poate agrava hipotensiunea arterială dacă este utilizat singur, fără vasopresor; poate declanșa sau agrava aritmii</p>

<b>Suportul mecanic circulator și oxigenare</b>	<b>Oxigenarea extracorporală ECMO / suport vital extracorporal</b> Suport rapid pe termen scurt combinat cu oxigenator, dar se pot dezvolta complicații cu utilizarea pe perioade mai lungi (>5 - 10 zile), inclusiv sângerare și infecții; niciun beneficiu clinic dacă nu este combinat cu embolectomie chirurgicală; necesită o echipă cu experiență
<b>Suport cardiac vital avansat în stop-ul cardiac</b>	Decizia de aplicare a suportului cardiac avansat în EP acut trebuie luată cât mai precoce, când încă este posibil obținerea unui rezultat bun. Trebuie luată în considerare terapia trombolitică; odată administrat un medicament trombolitic, resuscitarea cardiopulmonară trebuie continuată timp de cel puțin 60 - 90 min înainte de a încheia tentativele de resuscitare

Tabelul 12.

## Tratamentul TEP acut

TEP cu risc înalt	TEP cu risc scăzut/mediu
Inițierea cât mai precoce a anticoagulării la pacienți cu diagnosticul de TEP confirmat sau suspectat (în perioada de confirmare a diagnosticului) cu: heparină nefracționată intravenos. ( <b>Tabel 12, 13</b> ) (Clasa IC)	Inițierea cât mai precoce a anticoagulării la pacienți cu diagnosticul de TEP confirmat sau suspectat (în perioada de confirmare a diagnosticului) cu: 1.heparine cu greutate moleculară joasă subcutan ( <b>Tabel 14</b> ) (Clasa IA) 2.fondaparinux subcutanat ( <b>Tabel 14</b> ) (Clasa IA) 3.heparină nefracționată intravenos în cazul pacienților cu risc crescut de sîngerare sau a celor cu disfuncție renală severă cu un TTPA țintă de 1.5-2 ori mai mare decât valoarea de control ( <b>Tabel 13</b> )
Tratament trombolitic pacienților cu TEP acut care prezintă șoc cardiogen și/sau hipotensiune arterială persistentă (de la debutul simptomelor pînă la 14 zile) dacă nu sînt contraindicații pentru terapie fibrinolică ( <b>Tabel 15</b> ) (Clasa IB)	Anticoagularea cu heparină fracționată/nefracționată sau fondaparinux trebuie continuată cel puțin 5 zile și va fi înlocuită cu antivitamine K doar după atingerea unui INR terapeutic pentru cel puțin 2 zile consecutive ( <b>Tabel 16</b> ) (Clasa IA)
Oxigenoterapie pacienților cu hipoxemie <b>Tabel 11</b>	Oxigenoterapie pacienților cu hipoxemie PaO <sub>2</sub> < 90 mmHg
Hipotensiunea sistemică se va corecta cu medicație vasopresoare. Pacienților cu debit cardiac scăzut și tensiune arterială sistemică normală li se va administra Dopamina (1-5mcg/kg/min pînă la 20-50 mcg/kg/min) și Dobutamina (3-10 mcg/kg/min inițial cu creșterea vitezei de perfuzie pînă la 20-40mcg/kg/min). <b>Tabel 11</b> . (Clasa IIaC)	Cînd anticoagularea orală este inițiată la un pacient cu TEP care este eligibil pentru un ACON (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban), se recomandă un NOAC, în preferință față de VKA  (Clasa IA)
Se va considera efectuarea embolectomiei pulmonare chirurgicală sau embolectomia percutană la pacienții la care este contraindicată sau a eșuat tromboliza. <i>Clasa IIaC</i>	Nu se recomandă administrarea de NOAC pacienților cu insuficiență renală severă, în timpul sarcinii și alăptării, pacienți valvulari, precum și la pacienții cu sindrom antifosfolipidic (Clasa IIIC)
Tratamentul percutan direcționat pe cateter trebuie luat în considerare la pacienții cu TEP cu risc ridicat, la care tromboliza este contraindicată sau a eșuat (daca sunt disponibile utilajul și echipa). <i>Clasa IIaC</i>	Terapia trombolitică de salvare este recomandată pacienților cu deteriorare hemodinamică la tratamentul anticoagulant. <i>Clasa IB</i>
ECMO poate fi luat în considerare, în combinație cu embolectomie chirurgicală sau tratament direcționat pe cateter, pentru pacienții cu TEP și colaps circulator refractar sau cu stop cardiac (daca sunt disponibile utilajul și echipa) <i>Clasa IIbC</i>	Ca alternativă la terapia trombolitică de salvare, embolectomia chirurgicală sau tratamentul percutan direcționat pe cateter trebuie să fie luate în considerare pentru pacienții cu deteriorare hemodinamică la tratamentul anticoagulant <i>Clasa IIaC</i>
Crearea unei echipe multidisciplinare și un program pentru gestionarea PE cu risc ridicat și (în cazuri selectate) de risc intermediar, în funcție de resursele și expertiza disponibile în fiecare spital. <i>Clasa IIaC</i>	Utilizarea de rutină a trombolizei sistemice primare nu este recomandată la pacienții cu TEP cu risc intermediar sau cu risc scăzut <i>Clasa IIIB</i>
	Pacienții selectați cu atenție, cu TEP cu risc scăzut, trebuie luați în considerare pentru externarea precoce și continuarea tratamentului la domiciliu, dacă pot fi furnizate îngrijiri corespunzătoare în ambulatoriu și tratament anticoagulant ( <b>algoritmul în anexa figura 4, Tabel 19</b> ) Clasa IIaA



<b>Recomandări pentru filtrele de vena inferioară</b>
Filtrele IVC trebuie luate în considerare la pacienții cu PE acută și contraindicații absolute la anticoagulare <i>Clasa IIaC</i>
Filtrele IVC trebuie luate în considerare în cazuri de recurență de PE, în pofida anticoagularii terapeutice. <i>Clasa IIaC</i>
Nu este recomandată utilizarea de rutină a filtrelor IVC <i>Clasa IIIA</i>

Tabelul 13.

#### Ajustarea dozei heparinei nefracționate corespunzător TTPA

Timpului de Tromboplastină Parțială Activată	Modificarea dozei
<35 sec (<1,2 indice de control)	80U/kg bolus inițial; creșterea ratei de perfuzie cu 4 U/kg/h
35-45sec(1,2-1,5 indice de control)	40U/kg bolus inițial; creșterea ratei de perfuzie cu 2 U/kg/h
46-70sec (1,5-2,3 indice de control)	Fără modificare
71-90sec (2,3-3,0 indice de control)	A reduce rata perfuziei cu 2 U/kg/H
>90 sec (>3,0 indice de control)	A suspenda perfuzia pentru o oră, reducând ulterior rata perfuziei cu 3U/kg/h

a - TTPA se va efectua la interval de 4-6 ore de la bolusul inițial, apoi la fiecare 3 ore după ajustarea dozei

Tabelul 14.

#### Regimul de anticoagulare subcutan cu HGMM în TEP

Substanța	Doze	Interval de administrare
<b>Fondaparinux</b>	<b>5 mg (greutate corporală &lt;50kg)</b> <b>7,5 mg(greutate corporală &lt;50-100kg)</b> <b>10 mg (greutate corporală &gt;100kg)</b>	<b>O dată/zi</b>
Enoxaparin	1,0mg/kg	fiecare 12 ore
Nadroparina	86 U/kg	fiecare 12 ore
Dalteparin <sup>a</sup>	200 U/kg	o dată/zi
Tinzaparina	175 U/kg	o data pe zi

a - La pacienții cu cancer, dalteparina se administrează în doză de 200 UI / kg greutate corporală (maxim 18 000 UI) o dată pe zi, timp de 1 lună, urmată de 150 UI / kg o dată pe zi, timp de 5 luni.

Tabelul 15.

#### Tratamentul trombolitic în TEP

Molecula farmacologica/regim de dozare	Contraindicații
<b>rtPA<sup>a</sup></b> 100 mg timp de 2 ore Sau 0,6 mg/kg timp de 15 min (doza maximă - 50 mg)...	<b>Absolute:</b> -Istoric de accident vascular cerebral hemoragic sau accident vascular cerebral de origine necunoscută -AVC ischemic în 6 luni precedente <b>Relative:</b> -Neoplasmul sistemului nervos central
<b>Streptokinaza</b> 250 000 IU ca doză de „încărcare” timp de 30 minute, urmată de 100000 IU/oră timp de 12-24 ore - regim accelerat: 1,5 milioane IU timp de 2 ore	-Traumatisme majore, intervenții chirurgicale sau leziuni la nivelul cerebral în ultimele 3 săptămâni -Diateza hemoragică -Sângerare activă
<b>Urokinaza</b> - 4400 IU/kg ca doză de încărcare timp de 10 minute, urmat de 4400 IU/kg/oră timp de 12-24 ore - regim accelerat: 3 milioane IU timp de 2 ore	<b>Relative:</b> -AIT în 6 luni anterioare -Anticoagulare orală -Sarcina sau prima săptămână post-partum -Locuri de puncție necompresibile -Resuscitare traumatică -HTA refractară (TAs > 180 mmHg) -Boală hepatică avansată -Infecție endocardită -Ulcer peptic activ

Tabelul 16.

**Recomandări pentru tratamentul cu Anticoagulante Orale Noi**

<b>Rivaroxaban</b> 15mg de 2 ori/zi pentru 3 săptămâni, urmat de 20 mg zi poate fi o alternativă la combinația între anticoagularea injectabilă și cea cu AVK
<b>Apixaban</b> 10mg de 2 ori/zi pentru 7 zile, apoi 5mg de 2 ori/zi poate fi o alternativă la combinația între anticoagularea injectabilă și cea cu AVK
<b>Dabigatran</b> 150mg de 2 ori/zi sau 110mg de 2 ori/zi pentru cei $\geq 80$ ani sau cei sub tratament cu Verapamil; poate fi folosit ca o alternativă la tratamentul cu AVC după anticoagularea injectabilă din faza acută
Noile anticoagulante orale nu se vor recomanda la pacienți cu insuficiența renală severă!

Tabelul 17.

**Scoruri de predicție pentru cuantificarea riscului de sângerare**

Scorul de predicție	Parametrii	Puncte	Riscul de sângerare	Statutul de validare
OBRI	Vârsta >65 ani	1	0: redus 1-2: intermediat 3-4: înalt	Validarea a arătat o precizie modestă în cohorte VKA (revizuită în Kloket al. <sup>118</sup> )
	Istoric accident vascular cerebral	1		
	Istoric de sângerare gastrointestinală	1		
	Infarct miocardic recent, insuficiență renală, diabet sau anemie	1		
RIETE	Vârsta >75 ani	1	0: redus 1-4: intermediat >4: înalt	Nu există date la pacienții tratați cu NOAC
	Sângerare recentă	2		
	Cancer	1		
	Creatinină >1,2 mg / dL	1,5		
	Anemie	1,5		
Indexul TEP (vs. TVP)	1			
HAS-BLED	Hipertensiune arterială necontrolată	1	0-2: redus >3: înalt	
	Funcție anormală hepatică / renală	1		
	AVC anterior	1		
	Istoricul sângerării sau predispoziția	1		
	INR labil (timp în intervalul terapeutic <60%)	1		
	Vârsta >65 ani	1		
	Medicamente concomitente sau alcool	1		
VTE-BLEED	Cancer activ	1,5	0-1: redus >2: înalt	Validat în analiza post-hoc a SCR care au testat NOAC vs. AVK după tratament inițial cu HGMM <sup>119,120</sup>
	Pacient de sex masculin cu hipertensiune arterială necontrolată	2		
	Anemie	1		
	Istoric de sângerare	1,5		
	Vârsta >60 ani	1,5		
	Disfuncție renală (CrCl 30 - 60 ml / min)	1,5		

Tabelul 18.

**Recomandări privind complicațiile hemoragice ale tratamentului anticoagulant**

- Riscul de sângerare este crescut de dozele înalte sau excesive de agenți antitrombotici, pe durata tratamentului, de combinațiile diferitelor terapii antitrombotice, înlocuirea între diferite terapii anticoagulante, precum și de vârsta înaintată, funcția renală redusă, greutatea corporală mică, genul feminin, hemoglobina joasă și procedurile invazive.
- Riscul de sângerare trebuie luat în considerare când se decide strategia terapeutică. Medicamentele, combinațiile terapeutice și procedurile non-farmacologice (accesul vascular) cunoscute pentru un risc scăzut de sângerare trebuie preferate la pacienții cu risc înalt de sângerare.
- Este de preferat ca sângerările minore să fie tratate fără întreruperea tratamentului activ.
- Sângerările majore necesită întreruperea și/sau neutralizarea atât a tratamentului anticoagulant cât și antiplachetar, dacă hemoragia nu poate fi controlată prin intervenții specifice hemostatice.
- Transfuzia de sânge poate avea efecte nefavorabile asupra prognosticului va fi considerată individual și nu este recomandată pacienților stabili hemodinamic cu hematocrit >25% sau hemoglobină >80 g/L.

Tabelul 19.

**Criterii ( HESTIA) pentru selectarea pacientului cu TEV eligibil pentru tratament în condiții de ambulatoriu\***

Criterii/întrebări
Pacientul este instabil hemodinamic? <sup>a</sup>
Este necesară tromboliza sau embolectomia?
Sângerare activă sau risc ridicat de sângerare? <sup>b</sup>
Mai mult de 24 h de alimentare cu oxigen pentru a menține saturația de oxigen > 90%?
Este TEP diagnosticată în timpul tratamentului anticoagulant?
Durere severă care are nevoie de medicamente i.v. pentru cupare pe mai mult de 24 de ore?
Motiv medical sau social pentru un tratament în spital pentru > 24 de ore (infecție, malignitate sau lipsa accesului la asistență medico-socială)?
Pacientul are un CrCl de <30 ml / min? <sup>c</sup>
Pacientul are o insuficiență hepatică severă? <sup>d</sup>
Pacienta este însărcinată?
Are pacientul un istoric documentat de trombocitopenie indusă de heparină?

\* Identifică pacienții cu TEP cu risc scăzut, care pot fi externați în siguranță pentru tratament ambulatoriu

**<https://www.mdcalc.com/hestia-criteria-out-patient-pulmonary-embolism-treatment>**

**Risc scăzut** - Pacient eligibil pentru tratament ambulatoriu (mortalitate 0%, recurență VTE 2%).

**Recomandare:** Pacienții identificați pentru a fi îngrijiți și supravegheați în ambulatoriu: vor fi consiliați privitor la riscurile tratamentului în ambulatoriu și li se va acorda posibilitatea de revenire în staționar la necesitate.

Vor rămâne în spital pacienții care au dovezi de instabilitate hemodinamică.

Pacienții vor fi preveniți privitor la riscurile de sângerare odată cu inițierea terapiei anticoagulante cu (NOAC).

**APLICABILITATE:**

Dacă pacientul este considerat eligibil pentru condiii în condiții de ambulatoriu, acest instrument poate fi utilizat pentru a justifica evitarea spitalizării (toate răspunsurile trebuie să fie NU. In prezenta a cel puțin unui răspuns DA - pacientul rămâne spitalizat)

**NOTĂ:** Nici o regulă (scor) nu trebuie să excludă susceptibilitatea și gândirea clinică.

**Tratamentul cronic și prevenirea recurențelor TEV**

Tabelul 20.

**Categorizarea factorilor de risc pentru tromboembolismul venos bazat pe riscul de recurență pe termen lung**

Riscul de recurență estimat pe termen lung <sup>a</sup>	Categoria factorului de risc pentru indicele EP <sup>b</sup>	Exemple <sup>b</sup>
Scăzut (<3% pe an)	Factorii majori tranzitorii sau reversibili asociați cu riscul crescut > de 10 ori pentru evenimentul TEV (comparativ cu pacienții fără factorul de risc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie cu anestezie generală timp de &gt; 30 min</li> <li>▪ Spitalizare cu limitarea mișcărilor (doar „privilegiile de baie”) ≥3 zile din cauza unei boli acute sau exacerbarea acută a unei boli cronice</li> <li>• Traumatism cu fractură</li> </ul>
Intermediar (3–8% pe an)	Factorii tranzitorii sau reversibili asociați cu risc crescut, dar ≤10 ori pentru TEV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie minoră (anestezie generală timp de &lt;30 min)</li> <li>• Admiterea la spital timp de &lt;3 zile cu o boală acută</li> <li>• Terapie / contracepție cu estrogen</li> <li>• Sarcina sau puerperiul</li> <li>▪ Limitare deplasării în timpul spitalizării timp de ≥3 zile din motiv de o boală acută</li> <li>• Leziuni la nivelul picioarelor (fără fractură) asociate cu mobilitate redusă ≥3 zile</li> <li>• Zbor de cursă lungă</li> </ul>
	Factorii de risc persistenti non-maligne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Boala inflamatorie a intestinului</li> <li>• Boala autoimună activă</li> </ul>
	Fără factor de risc	
Mare (> 8% pe an)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cancer activ</li> <li>• Unul sau mai multe episoade anterioare de TEV în absența unui factor tranzitoriu sau reversibil major</li> <li>• Sindromul anticorpilor antifosfolipidici</li> </ul>

**a** - Dacă anticoagularea este întreruptă după primele 3 luni (pe baza datelor de la Baglin et al.<sup>67</sup> și Iorio et al.<sup>68</sup>)

**b**- Clasificarea factorilor de risc pentru indexul evenimentului de TEV este în conformitate cu cea propusă de Societatea Internațională pentru Tromboză și Hemostază.<sup>69</sup>

Prezentul protocol evită termeni precum VTE „provocat”, „neprovocat” sau „idiopatic”

Tabelul 21.

**Recomandări pentru regimul și durata anticoagularii după embolie pulmonară la pacienții fără cancer**

Recomandare	Clasa	Nivel
Anticoagularea terapeutică pentru $\geq 3$ luni este recomandată tuturor pacienților cu TEP	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Pacienții cărora este recomandată întreruperea tratamentului anticoagulant după 3 luni</b>		
Pentru pacienții cu primul episod de TEP / TEV secundar unui factor de risc tranzitoriu / reversibil major, se recomandă întreruperea anticoagularii terapeutice orale după 3 luni	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Pacienții la care este recomandată extinderea anticoagularii după 3 luni</b>		
Tratamentul anticoagulant oral cu durată nedeterminată este recomandat pacienților care prezintă TEV recurentă (adică cu cel puțin un episod anterior de TEP sau TVP) care nu este legat de un factor de risc tranzitoriu sau reversibil major	<b>I</b>	<b>B</b>
Tratamentul anticoagulant oral cu AVK pentru o perioadă nedeterminată este recomandat pacienților cu sindrom antifosfolipidic	<b>I</b>	<b>B</b>
La pacienții cu TEP doza de antivitamine K trebuie ajustată pentru menținerea unui INR de 2,5 (între 2 și 3) indiferent de durata tratamentului	<b>I</b>	<b>B</b>
<b>Pacienții la care trebuie luată în considerare prelungirea anticoagularii după 3 luni <sup>a,b</sup></b>		
Anticoagularea orală extinsă cu durată nedeterminată trebuie luată în considerare la pacienții cu primul episod de TEP și fără un factor de risc identificabil	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Anticoagularea orală extinsă cu durată nedeterminată trebuie luată în considerare la pacienții cu primul episod de TEP asociat cu un factor de risc persistent, altul decât sindromul antifosfolipidic	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Anticoagularea orală extinsă cu durată nedeterminată trebuie luată în considerare la pacienții cu primul episod de TEP asociat cu un factor de risc tranzitoriu sau reversibil minor	<b>IIa</b>	<b>C</b>
<b>Doza de ACON în anticoagulare prelungită<sup>c</sup></b>		
Dacă s-a decis continuarea tratamentului anticoagulant oral extins după TEP la un pacient fără cancer cu un ACON, trebuie luată în considerare o doză redusă de apixaban (2,5 mg b.i.d.) sau rivaroxaban (10 mg o.d.) după 6 luni de anticoagulare terapeutică	<b>IIa</b>	<b>A</b>
<b>Tratament extins cu agenți antitrombotici alternativi</b>		
La pacienții care refuză să ia sau nu sunt capabili să tolereze vreo formă de anticoagulate orale, aspirina sau sulodexidul pot fi luate în considerare pentru profilaxia extinsă a TEV	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>Urmărirea pacientului în condiții de anticoagulare</b>		
La pacienții care primesc anticoagulare extinsă, se recomandă reevaluarea la intervale regulate a toleranței și aderenței la medicament, funcția hepatică și renală <sup>d</sup> , cât și riscul de sângerare (raportul risc/beneficiu)	<b>I</b>	<b>C</b>

**a** - Riscul de sângerare al pacientului trebuie evaluat (a se vedea tabelul suplimentar de date 14 pentru modelele de predicție) pentru a identifica și trata factorii de risc de sângerare modificabili și poate influența decizia privind durata și regimul / doza tratamentului anticoagulant.

**b** - Consultați tabelul de date suplimentare 9 pentru deciziile terapeutice în situații clinice specifice.

**c** - Dacă se alege dabigatran sau edoxaban pentru anticoagulare extinsă după PE, doza trebuie să rămână neschimbată, deoarece regimurile de doză redusă nu au fost investigate în studiile de extensie dedicate.313.350

**d** - În special pentru pacienții care primesc NOAC

**Conduita tromboembolismului pulmonar la pacient cu cancer**

Tabelul 22.

**Recomandări pentru regimul și durata anticoagularii la pacienții cu TEP și cancer activ**

Recomandări	Clasa	Nivel
Pentru pacienții cu TEP și cancer, HGMM subcutanat ajustat la masa corporală trebuie luat în considerare pentru primele 6 luni față de AVK	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Edoxaban trebuie considerat ca o alternativă la HGMM subcutanat ajustat la masa corporală la pacienții fără cancer gastro-intestinal	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Rivaroxaban trebuie considerat ca o alternativă la HGMM subcutanat ajustat la masa corporală la pacienții fără cancer gastro-intestinal	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Pentru pacienții cu TEP și cancer, anticoagulare extinsă (peste primele 6 luni) <sup>a</sup> trebuie să fie luată în considerare pentru o perioadă nedeterminată sau până la vindecarea cancerului	<b>IIa</b>	<b>B</b>
La pacienții cu cancer, conduita TEP incidental trebuie luată în considerare în același mod ca și TEP simptomatic, dacă implică ramuri segmentare sau mai proximale, mai multe vase subsegmentale sau un singur vas subsegmental în asociere cu TVP dovedită	<b>IIa</b>	<b>B</b>

**a** - Consultați tabelul de date **Tabel 27** pentru mai multe recomandări cu privire la deciziile terapeutice după primele 6 luni



Tabelul 23.

## Stări clinice întrunite în definiție de cancer activ

Cancer Activ este definit ca:
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cancer diagnosticat în ultimele 6 luni,</li> <li>▪ cancer recurent,</li> <li>▪ avansat regional sau metastatic,</li> <li>▪ cancer pentru care în ultimele 6 luni a fost aplicat tratament specific,</li> <li>▪ sau cancer hematologic care nu este în remisie completa.</li> </ul>

**Tromboembolism pulmonar în sarcină și perioada puerperală**

Riscul TEV este mai mare la femeile însărcinate, comparativ cu femeile care nu sunt gravide de vârstă similară; aceasta crește în timpul sarcinii și atinge apogeul în perioada post-partum. Riscul inițial legat de sarcină crește în continuare în prezența unor factori de risc tromboembolici suplimentari (Tabel 1). Totodată, supradiagnosticul de TEP este o potențială capcană, care poate avea implicații semnificative, pe

viață, pentru o femeie însărcinată, inclusiv riscul de sângerare la momentul nașterii, abținerea de la contracepție estrogenică și necesitate de tromboprofilaxie în timpul viitoarelor sarcini. În mod evident, evitarea supradiagnosticării TEP în timpul sarcinii este la fel de importantă ca și omiterea diagnosticului de TEP.

Algoritmul integral de diagnostic și tratament a tromboemboliei pulmonare în sarcină și perioada puerperala este prezentat în anexa (figura 5), date în Tabel 24, 25.

Tabelul 24.

## Recomandări pentru tromboembolie pulmonară în sarcină

Recomandări	Clasa	Nivel
<b>Diagnostic</b>		
Dacă este suspectat TEP în timpul sarcinii sau în perioada post-partum se recomandă evaluarea formală a diagnosticului cu metode validate	I	B
Pentru a exclude PE în timpul sarcinii sau după perioada post-partum ar trebui să fie luate în considerație nivelul D-dimerului și scorurile de predicție clinică	IIa	B
La o pacientă însărcinată cu TEP suspectată (în special dacă are simptome de TVP), USC venoasă trebuie considerată pentru a evita iradierea inutilă	IIa	B
Scintigrafia de perfuzie sau TCAP (cu protocol de doză permisivă de radiație - Tabel 23) trebuie considerate pentru a exclude TEP suspectată la femeile gravide; TCAP ar trebui considerată drept prima opțiune dacă radiografia toracică este anormală	IIa	C
<b>Tratament</b>		
O doză terapeutică și fixă de HGMM bazată pe greutatea corporală a sarcinii în I trimestru este terapia recomandată pentru TEP la majoritatea femeilor însărcinate fără instabilitate hemodinamică	I	B
Tromboliza sau embolectomia chirurgicală trebuie luate în considerare la femeile însărcinate cu TEP cu risc înalt	IIa	C
Nu este recomandată introducerea cateterului vertebral sau epidural, cu excepția cazului în care au trecut > 24h de la ultima doză terapeutică de HGMM	III	C
Administrarea de HGMM nu este recomandată în 4 ore de la îndepărtarea cateterului epidural	III	C
ACON nu sunt recomandate în timpul sarcinii sau alăptării	III	C
<b>Embolie cu lichid amniotic</b>		
Embolia cu lichid amniotic trebuie luată în considerare la o femeie însărcinată sau post-partum, cu stop cardiac neexplicat, hipotensiune arterială susținută sau deteriorare respiratorie, mai ales dacă este însoțită de sindrom de coagulare intravasculară diseminată	IIa	C

Tabelul 25.

## Cantități estimate de radiații absorbite în procedurile utilizate pentru diagnosticarea emboliei pulmonare

Test	Radiația fetală estimată (mGy)	Radiația matema a țesutului mamar estimată (mGy)
Radiografie pulmonară	<0,01	<0,1
Scintigrafie pulmonară de perfuzie cu albumină marcată cu Th -99m		
Doza mică: 40 MBq	0,02-0,2	0,16-0,5
Doza mare: 200 MBq	0,20-0,60	1,2
Scintigrafie pulmonară de ventilație	0,10-0,30	<0,01
TCAP	0,05-0,5	3-10

**Tromboemboliei pulmonare în situații clinice specifice**

Tabelul 26.

**Managementul tromboemboliei pulmonare în situații clinice specifice**

SETARE CLINICĂ	SUGESTII	COMENTARII
<b>TEP subsegmentar</b>	TEP subsegmentar unic la pacient ambulator, fără cancer și fără TVP proximală: • <i>Supraveghere clinică.</i> EP subsegmentar unic la un pacient spitalizat, un pacient cu cancer, sau dacă este asociat cu TVP proximă confirmată: • <i>Tratament anticoagulant.</i> EP subsegmentare multiple: • <i>Tratament anticoagulant.</i>	• acord interobservator slab pentru diagnosticul TEP subsegmentar; diagnostic care urmează să fie confirmat de un radiolog toracic cu experiență • Sugestie bazată pe dovezi indirecte, sunt disponibile doar date limitate
<b>TEP incidental</b>	Dacă TEP subsegmentar unic: • Procedați cum este indicat mai sus. În toate celelalte cazuri: • <i>Tratament anticoagulant.</i>	Sugestie bazată pe date de cohortă retrospective.
<b>Managementul EP acut la un pacient cu sângerare activă</b>	▪ Inserați filtru de vena cava inferioară (de preferință retrabil, detașabil). • Reevaluați posibilitatea anticoagularii imediat ce sângerarea a încetat și pacientul este stabilizat și îndepărtați filtrul imediat ce reluați tratamentul anticoagulant.	
<b>Diagnostic TEP și anticoagulare la vârstnici, pacienți fragili și pacienți cu polipragmazie</b>	▪ Evaluarea probabilității clinice de TEP ca la pacientul care nu este fragil, dar necesită precauție în mediul de îngrijire medicală, deoarece regulile de predicție clinică pot fi lipsite de încredere • În general, se preferă NOAC-urile față de AVK la pacienții vârstnici și fragili, dar observați următoarele: A. Evitați NOAC la pacienții cu insuficiență renală severă. <sup>b</sup> b. Consultați rezumatul medicamentelor cu caracteristicile produsului și ghidul actualizat al societății EHRA pentru posibile interacțiuni între NOAC și medicația concomitentă a pacientului. • Reevaluați, la intervale regulate, toleranța și complianța, funcția hepatică și renală și riscul de sângerare al pacientului ( <i>Tabel 17</i> ).	▪ Numărul de boli care imită simptomele PE crește odată cu vârsta, ceea ce face întârzierea diagnosticului. • Acești pacienți au fost slab reprezentați în studiile clinice. Indiferent de tratament (VKAs sau NOACs), acești pacienți prezintă un risc ridicat de sângerare.
<b>Managementul TEP acut la un pacient cu semne de HTP cronică la ETT, <sup>c</sup> sau descoperiri sugestive HTPCT preexistente pe ACTP<sup>d</sup> (suspectat TEP „acut-pe-cronic”)</b>	• Dacă diagnosticul de TEP acut a fost confirmat, așa cum este descris în strategiile de diagnostic, în funcție de starea clinică și hemodinamică a pacientului, rezumate în ( <i>Figura 1-3</i> ), concentrați-vă pe problema acută a pacientului și continuați actul ajustat la risc - tratarea pe faze a TEP, descrisă și rezumată în <i>figura 4</i> . • Efectuați un ETT la externare și documentați orice semne de HTP persistentă sau disfuncție de VD. • Continuați anticoagularea timp de $\geq 3$ luni și programați pacientul pentru o vizită de urmărire la 3 luni. • La vizita de urmărire la 3 luni, evaluați prezența simptomelor persistente sau înrăutățirea, sau a limitării funcționale, și luați în considerare teste suplimentare și eventuale trimiteri către un centru de experți a HTP / HTPCT, așa cum este rezumat în <i>figura 6</i> .	
<b>Anticoagulare inițială la un pacient cu TEP acută și boală renală în stadiu final</b>	• Administrați HNF; ia în considerare monitorizarea activității reziduale a anti-Xa (față de TTPa )	Nu există opțiuni cu adevărat sigure de anticoagulare, deși HGMM cu monitorizare antiXa este de asemenea utilizat în practica clinică.

<p><b>Durata anticoagularii la o pacientă tânără care suferă de TEP acut, în timp ce se află pe contraceptive orale</b></p>	<p>Dacă pacienta lua un contraceptiv care conține estrogen și, mai ales, dacă PE a apărut în primele 3 luni de la inițierea contracepției:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți contraceptivele hormonale după ce discutați despre metode alternative de contracepție; ia în considerare întreruperea anticoagularii după 3 luni.</li> </ul> <p>Toate celelalte cazuri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestionați anticoagularea cronică după scenariul TEP acut în absența factorilor de risc identificabili.</li> <li>• Luați în considerare utilizarea unui model de predicție validat pentru cuantificarea riscului de recurență a TEV, de exemplu, scorul <b>HERDOO2</b>:</li> </ul> <p>a. hiperpigmentare, edem sau roșeață la ambele picioare;</p> <p>b. D-dimer level <math>\geq 250</math> lg / L;</p> <p>c. obezitate cu indicele de masă corporală <math>\geq 30</math>;</p> <p>d. vârstă mai mare (în esență 0 în acest caz).</p> <p>Un scor de 0 sau 1 poate ajuta la identificarea femeilor tinere care pot întrerupe în siguranță tratamentul anticoagulant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sfătuiți pacientul cu privire la necesitatea profilaxiei cu HGMM în caz de sarcină</li> </ul>	<p>Riscul TEV atribuit contracepției estropro-gestative (sau tratamentului hormonal) depinde de compusul specific și de prezența trombofiliei concomitente și este asociat cu intervalul de timp dintre inițierea tratamentului hormonal și apariția TEP acut</p>
<p><b>Managementul pe termen lung al unei paciente care a suferit TEP în timpul sarcinii</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratament anticoagulant cu HGMM pe toată durata sarcinii și &gt; 6 săptămâni post-partum.</li> <li>• Fără NOAC în timpul sarcinii sau alăptării!</li> <li>• Sfătuiți pacientul cu privire la necesitatea profilaxiei cu HGMM în cazul viitoarelor sarcini.</li> </ul>	
<p><b>Anticoagulare la pacientul cu TEP și cancer, după primele 6 luni</b></p>	<p>Dacă cancerul este încă activ: <sup>e</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuați anticoagularea HGMM sau, alternativ, edoxaban sau rivaroxaban, așa cum este recomandat în secțiunea C.4.3</li> </ul> <p>Dacă cancerul în remisiune:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuarea anticoagularii orale (NOAC sau AVK); alternativ, luați în considerare întreruperea dacă riscul de sângerare este mare.</li> <li>• În ambele cazuri, reevaluați periodic raportul dintre risc/beneficiul în continuarea anticoagularii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În absența dovezilor concludente, decizia de a continua sau de a se opri după primele 6 luni de anticoagulare ar trebui luată de la caz la caz, după luarea în considerare a succesului terapiei anticancerigene, riscul global estimat de reapariție a TEV și riscul de sângerare (<b>Tabel 17</b>) și preferința pacientului</li> </ul>
<p>a - În principal se bazează pe dovezi indirecte și opinia experților, datorate datelor limitate</p> <p>b - Dabigatran nu este recomandat la pacienții cu CrCl &lt;30 ml / min. Edoxaban trebuie administrat la o doză de 30 mg o dată pe zi la pacienții cu CrCl de 15 - 50 ml / min și nu este recomandat la pacienții cu CrCl &lt;15 ml / min. Rivaroxaban și apixaban trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu clearance-ul creatininei 15 - 29 ml / min, iar utilizarea lor nu este recomandată la pacienții cu CrCl &lt;15 ml / min.</p> <p>c - Grosimea crescută a peretelui RV sau viteza jetului de insuficiență tricuspida, dincolo de valorile compatibile cu suprasarcina acută a presiunii RV (&gt; 3,8m / s sau cu un gradient sistolic de vârf al valvei tricuspide &gt; 60 mmHg).</p> <p>d - A se vedea <b>Tabel 32</b> suplimentar.</p> <p>e - Cancer recurent, avansat regional sau metastatic; cancerul pentru care a fost administrat tratamentul în ultimele 6 luni; sau cancer hematologic care nu este în remisiune completă</p>		

### **Sechele pe termen lung după tromboembolie pulmonară**

Permeabilitatea patului arterial pulmonar este restabilit la majoritatea supraviețuitorilor TEP în primele câteva luni după episodul acut; prin urmare, nu este necesară efectuarea de rutină ACTP la pacienții tratați de TEP. Cu toate acestea, la alți pacienți, trombiile devin persistente și organizați, ceea ce, în cazuri rare, poate duce la HTPCT, o vasculopatie care poate pune în pericol viața. Raritatea acestei afecțiuni este în contrast cu numărul relativ mare de pacienți care

raportează dispnee persistentă sau performanță fizică redusă timp de mai multe luni după TEP acut. Astfel, obiectivele unei strategii de urmărire eficiente după TEP ar trebui să fie: (I) să ofere îngrijiri adecvate (exerciții de reabilitare, tratamentul comorbidității, educația comportamentală și modificarea factorilor de risc) pacienților cu simptome persistente și (II) depistarea precoce a HTPCT pentru a trimite pacientul pentru mai multe proceduri de diagnostic și tratament specific.

Tabelul 27.

**Recomandări pentru urmărirea după embolie pulmonară acută**

Recomandări	Clasa	Nivel
După episodul acut de TEP este recomandată evaluarea clinică de rutină <sup>a</sup> a pacienților la 3 - 6 luni	<b>I</b>	<b>B</b>
Se recomandă un model integrat de îngrijire a pacienților după PE (care implică specialiști în spital, asistenți medicali calificați corespunzător și medici de îngrijire primară) pentru a asigura trecerea optimă de la spital la îngrijire comunitară	<b>I</b>	<b>C</b>
La pacienții simptomatici cu defecte de perfuzie care persistă pe imaginile scintigrafiei de V / P peste 3 luni după TEP acută, se recomandă trimiterea la un centru de experți în HTP, după luarea în considerare a rezultatelor ecocardiografiei cardiace, nivelurile de peptide natriuretice, și / sau TECP	<b>I</b>	<b>C</b>
Evaluarea diagnostică ulterioară ar trebui luată în considerare la pacienții cu dispnee persistentă sau cu debut recent / limitare a exercițiilor fizice după TEP.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Evaluarea diagnostică ulterioară poate fi luată în considerare la pacienții asimptomatici cu factori de risc pentru HTPCT ( <b>Tabel 28</b> )	<b>IIb</b>	<b>C</b>

a - Pentru simptome care sugerează recurență, sângerare, malignitate sau limitare persistentă sau cu debut nou, și pentru a decide cu privire la extinderea tratamentului anticoagulant

Tabelul 28.

**Factorii de risc și condițiile predispozante pentru hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică**

Constatări legate de evenimentul acut a TEP (obținut la momentul diagnosticării TEP)	Boli cronice concomitente și afecțiuni predispozante la HTPCT (documentate la momentul diagnosticării TEP sau la urmărirea la 3 și 6 luni)
Episoade anterioare de TEP sau TVP	Șunturi ventriculo-atriale
Trombi pulmonari mari pe TCAP	Linii i.v. infectate cronic sau stimulator cardiac
Semne ecocardiografice de disfuncție HP / VD	Istoric de splenectomie
Semne la TCAP sugestive unei boli tromboembolice cronice preexistente	Tulburări trombofilice, în special sindromul antifosfolipidic și niveluri ridicate ale factorului VIII de coagulare
	Grupa sanguină non-O
	Hipotiroidism tratat cu hormoni tiroidieni
	Istoric de cancer
	Tulburări mieloproliferative
	Boala inflamatorie a intestinului
	Osteomielită cronică

Tabelul 29.

**Evaluarea severității dispneei**

Grade/ clasa funcțională	Medical Research Council scara	World Health Organization
1	Nu sunt tulburări de respirație, decât la efort fizic exagerat	Nicio limitare a activității fizice; activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee sau oboseală nejustificată, dureri în piept sau presincopă
2	Scurtarea respirației când vă grăbiți sau mergeți la un deal ușor	Limitarea ușoară a activității fizice, dar confortabilă în repaus; activitatea fizică obișnuită determină dispnee sau oboseală nejustificată, dureri în piept sau presincopă
3	Mergeți mai lent decât contemporanii pe un teren plan din cauza inspirației îngreuiate sau trebuie să vă opriți pentru respirație atunci când mergeți în ritm propriu	Limitarea marcată a activității fizice, dar confortabilă în repaus; mai puțin decât activitatea obișnuită determină dispnee sau oboseală nejustificată, dureri în piept sau presincopă
4	Vă opriți pentru a respira după ce ați mers 100 m sau după câteva minute pe terenul plat	Incapacitatea de a desfășura orice activitate fizică fără simptome; semne manifeste de insuficiență cardiacă dreaptă; dispneea și/ sau oboseala poate fi chiar prezentă în repaus; disconfortul este crescut de orice activitate fizică
5	Apare dispneea pentru a părăsi casa sau devine dispneic în timp ce se îmbracă sau se dezbracă	



Tabelul 30.

## Probabilitatea ecocardiografică pentru hipertensiune pulmonară

Viteza maximă de regurgitare tricuspida (m/s)	Prezența altor semne HTP ecocardiografice <sup>a</sup>	Probabilitatea ecocardiografică pentru HTP
≤2,8 sau nemăsurabil	NU	Redusă
≤2,8 sau nemăsurabil	DA	Intermediară
2,9 - 3,4	NU	Ridicată
2,9 - 3,4	DA	
>3,4	Nu e necesar	

a - Vezi Tabel 31.

Tabelul 31.

## Semne ecocardiografice pentru hipertensiune pulmonară

A: ventriculele <sup>a</sup>	B: artera pulmonară <sup>a</sup>	C: VCI și AD <sup>a</sup>
Raport diametru bazal VD/VS > 1,0	AcT <105 ms și/sau creștături mid-sistolice	Diametrul vena cava inferioară >21 mm cu scăderea colapsului respirator (<50% la inspir adânc sau <20% cu inspirație liniștită)
Aplatizarea SIV (indice de excentricitate LV > 1,1 în sistolă și / sau diastolă)	Viteza de regurgitare pulmonară diastolică precoce > 2,2 m / s	Aria AD (end-sistolice) > 18 cm <sup>2</sup>
	Diametru AP > 25 mm	

AcT = timpul de accelerare a fluxului doppler la ieșire din ventriculul drept;

a - Semnele ecocardiografice din cel puțin două categorii diferite (A / B / C) din listă ar trebui să fie prezente pentru a modifica probabilitatea ecocardiografică de HTP.

Tabelul 32.

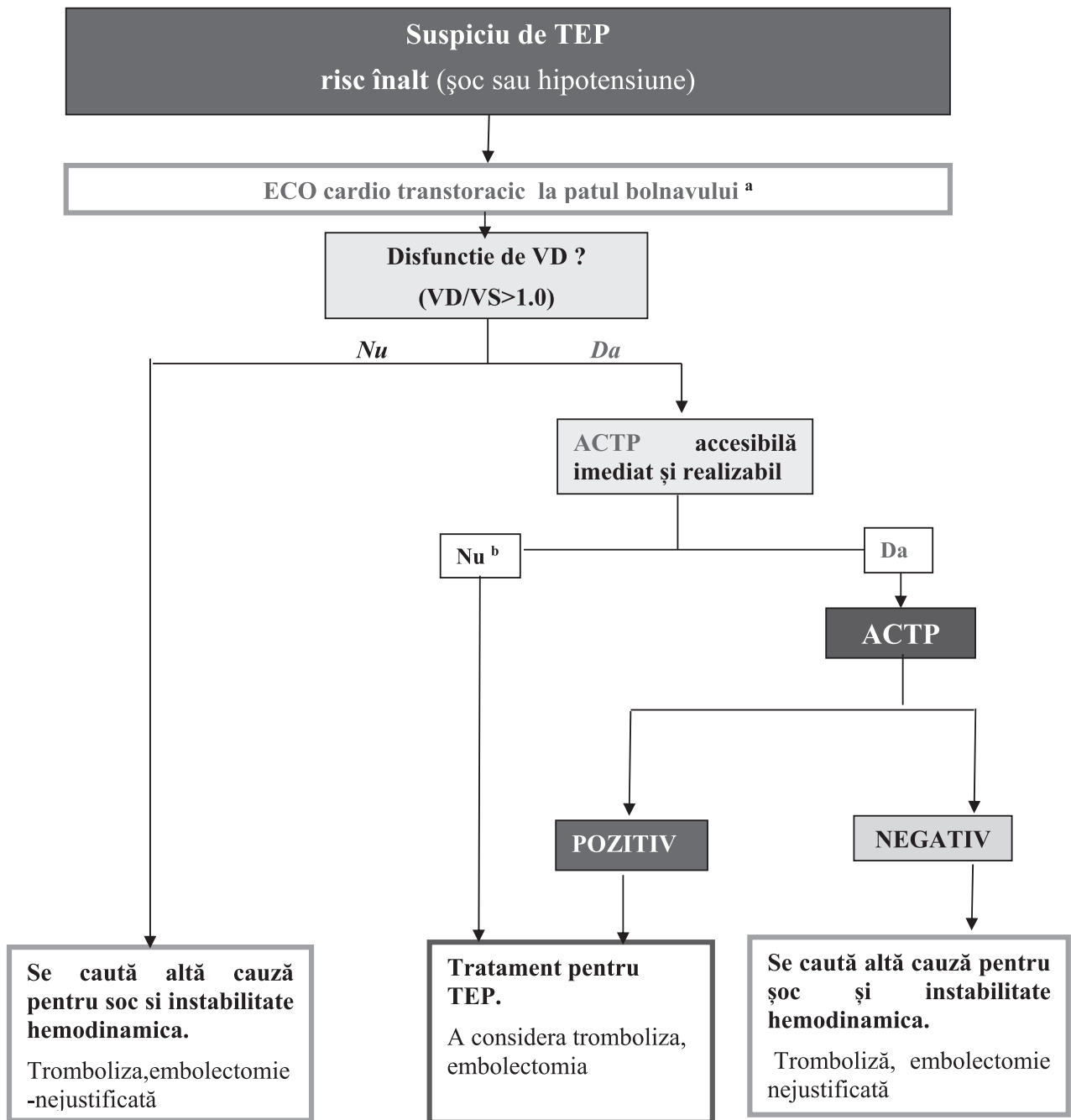
## Constatări ale hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice preexistente pe tomografie computerizată angio-pulmonară

Semne vasculare directe
Defecte (e) de umplere excentrice, aderente la perete, care pot fi calcificate; diferit de defectele centrale de umplere dintr-un lumen distins, care sunt semnul distinctiv al TEP acute
Încărcarea abruptă și trunchierea bruscă
Ocluzie completă și defecte de umplere
Neregularitate intimală
Stenoză și dilatare post-stenotică
Defecte liniare de umplere intraluminală (pânze și benzi intravasculare)
Turtozitate vasculară
Semne vasculare indirecte
Hipertrofie semnificativă a VD, dilatarea AD
Efuziunea pericardică
Dilatarea arterei pulmonare (> 29 mm la bărbați și > 27 mm la femei) și / sau calcificări ale AP)
Aprovizionare arterială colaterală sistemică (colaterale arteriale bronșice față de vasele post-obstructive pulmonare)
Modificări parenchimatose
Atenuarea mosaică a parenchimului pulmonar rezultând din variații geografice în perfuzie

## Anexă

Figura 1.

## Algoritmul diagnostic în caz de suspectare a TEP cu risc înalt cu instabilitate hemodinamică



ACTP -angio tomografie computerizata pulmonara, TEP – tromboembolie pulmonară, ECHO- ecografie, VD- ventricol drept, VS – ventricol sting, ETE-ecografie transeofagiana, USC- ultrasonografie de compresie

- a- Testele de imagistică auxiliare la patul bolnavului pot include ETE, care poate detecta emboli în artera pulmonară și ramurile sale principale; și USC venoasă bilaterală, care poate confirma TVP și astfel VTE
- b- Include cazurile în care starea pacientului este atât de critică încât nu permite decât teste de diagnosticare la pat. În astfel de cazuri, constatările ecocardiografice ale disfuncției VD confirmă TEP cu risc înalt și se recomandă terapia de reperfuție de urgență

Figura 2.

## Managementul de urgență al pacienților cu suspiciune de embolie pulmonară cu risc înalt.

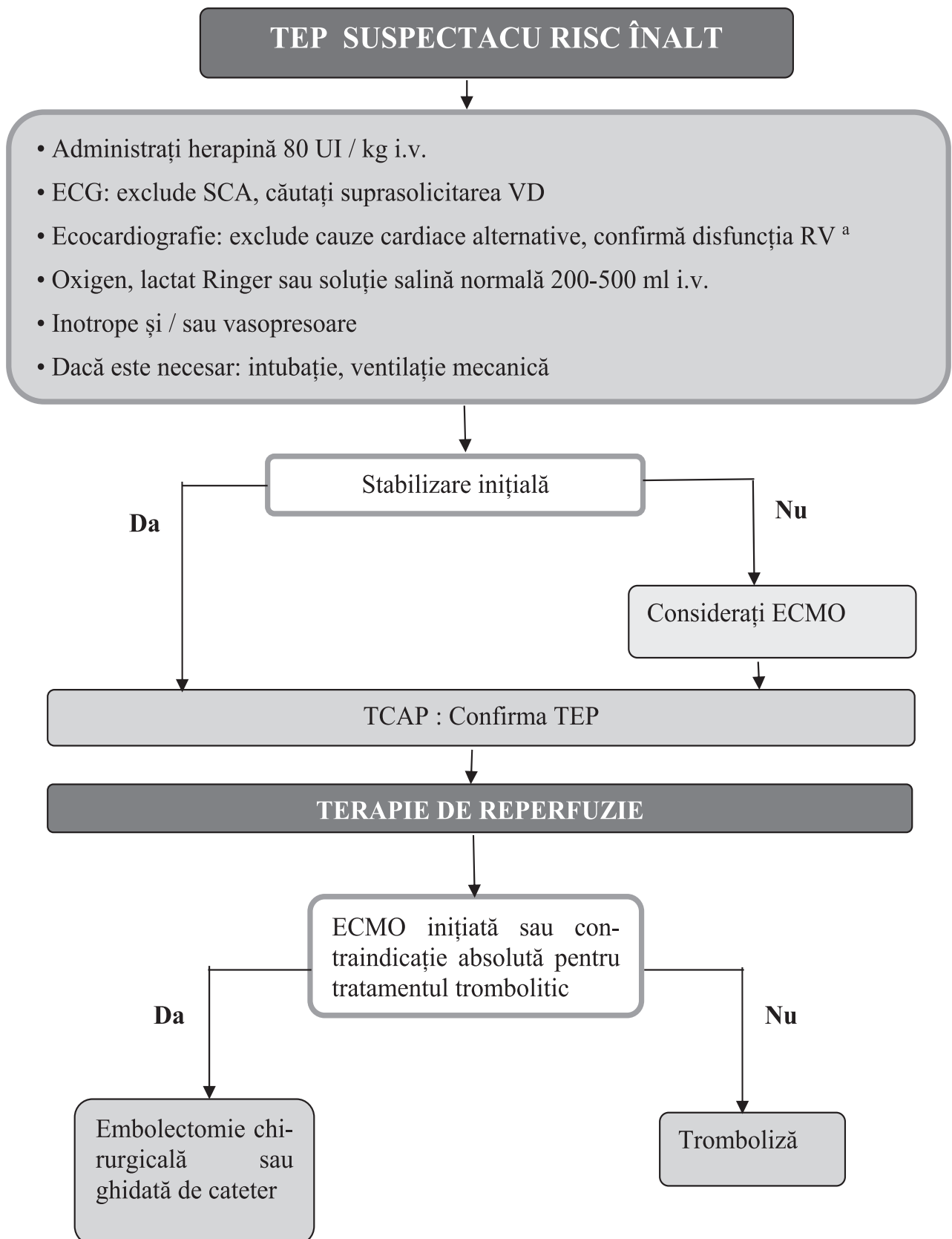
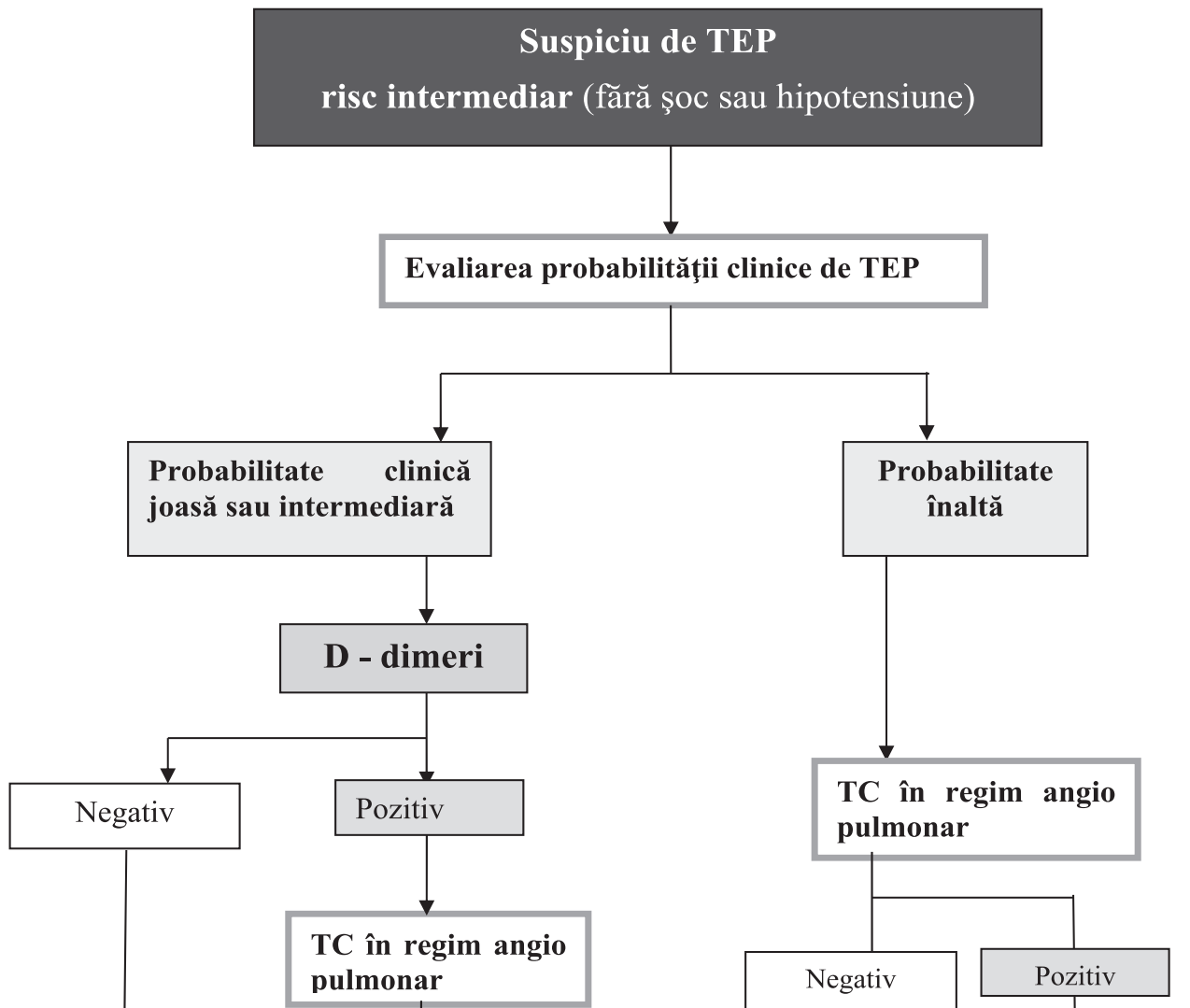


Figura 3.

**Algoritmul diagnostic în caz de suspectare a TEP cu risc intermediar**



- a- Pentru a evalua probabilitatea clinică pot fi utilizate două scheme alternative de clasificare, adică o schemă cu trei nivele (probabilitatea clinică definită ca scăzută, intermediară sau ridicată) sau o schemă cu două nivele (TEP este puțin probabil sau TEP probabil). Atunci când se utilizează un test moderat sensibil, măsurarea D dimerului ar trebui să fie limitată la pacienții cu probabilitate clinică scăzută sau clasificare puțin probabilă a TEP, în timp ce teste înalt sensibile pot fi de asemenea utilizate la pacienții cu probabilitate clinică intermediară, datorită unei sensibilități și valorii predictive negative mai mari. Rețineți că măsurarea plasmatică a D dimerului este de o utilizare limitată la TEP suspectată care apare la pacient spitalizat.
- b- Tratamentul se referă la tratamentul anticoagulant pentru TEP.
- c- ACTP este considerat diagnosticul de PE dacă prezintă PE la nivel segmentar sau mai apropiat.
- d- În cazul unui ACTP negativ la pacienții cu probabilitate clinică ridicată, investigație prin teste imagistice suplimentare pot fi luate în considerare înainte de efectuarea unui tratament specific TEP.



Figura 4.

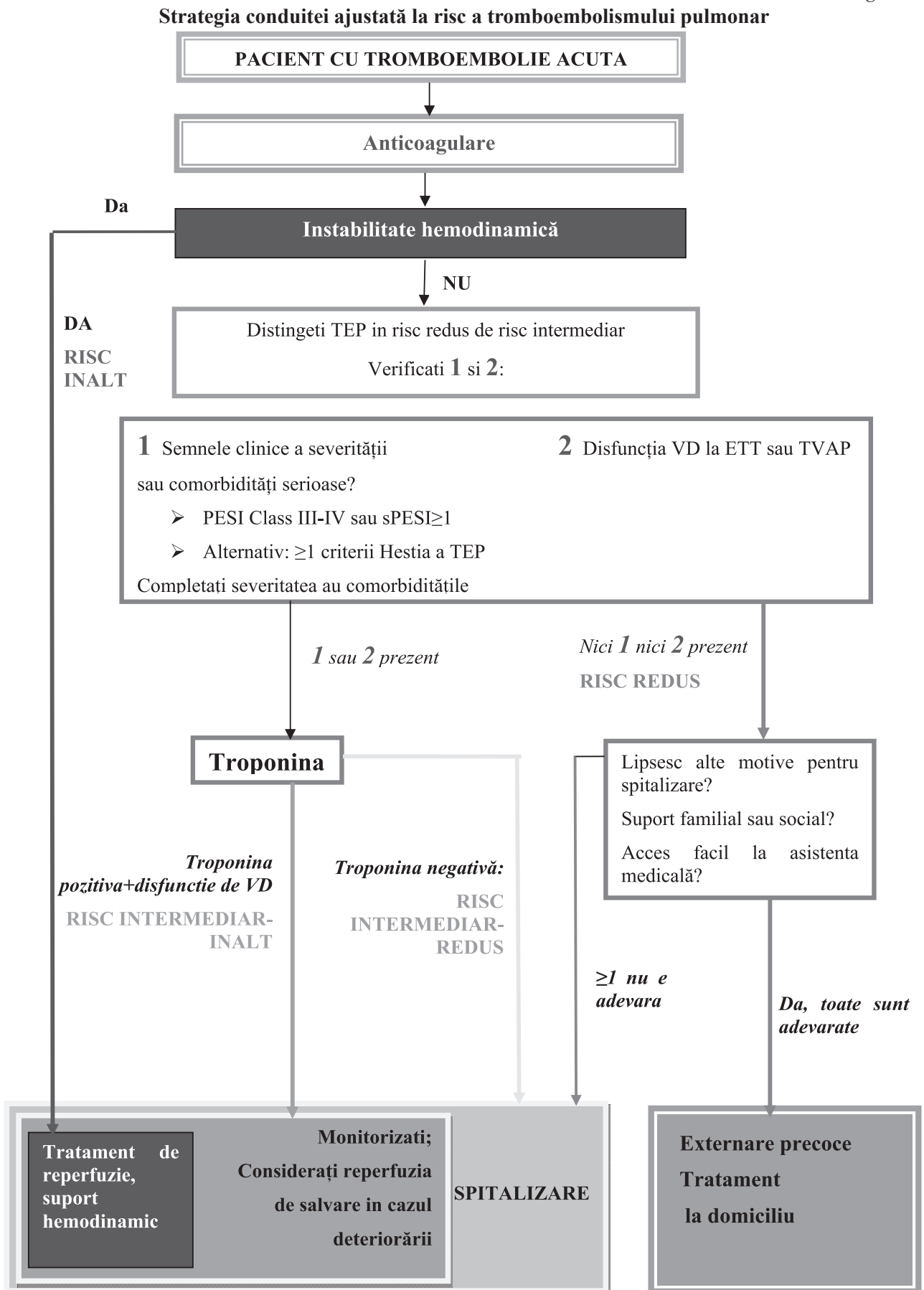
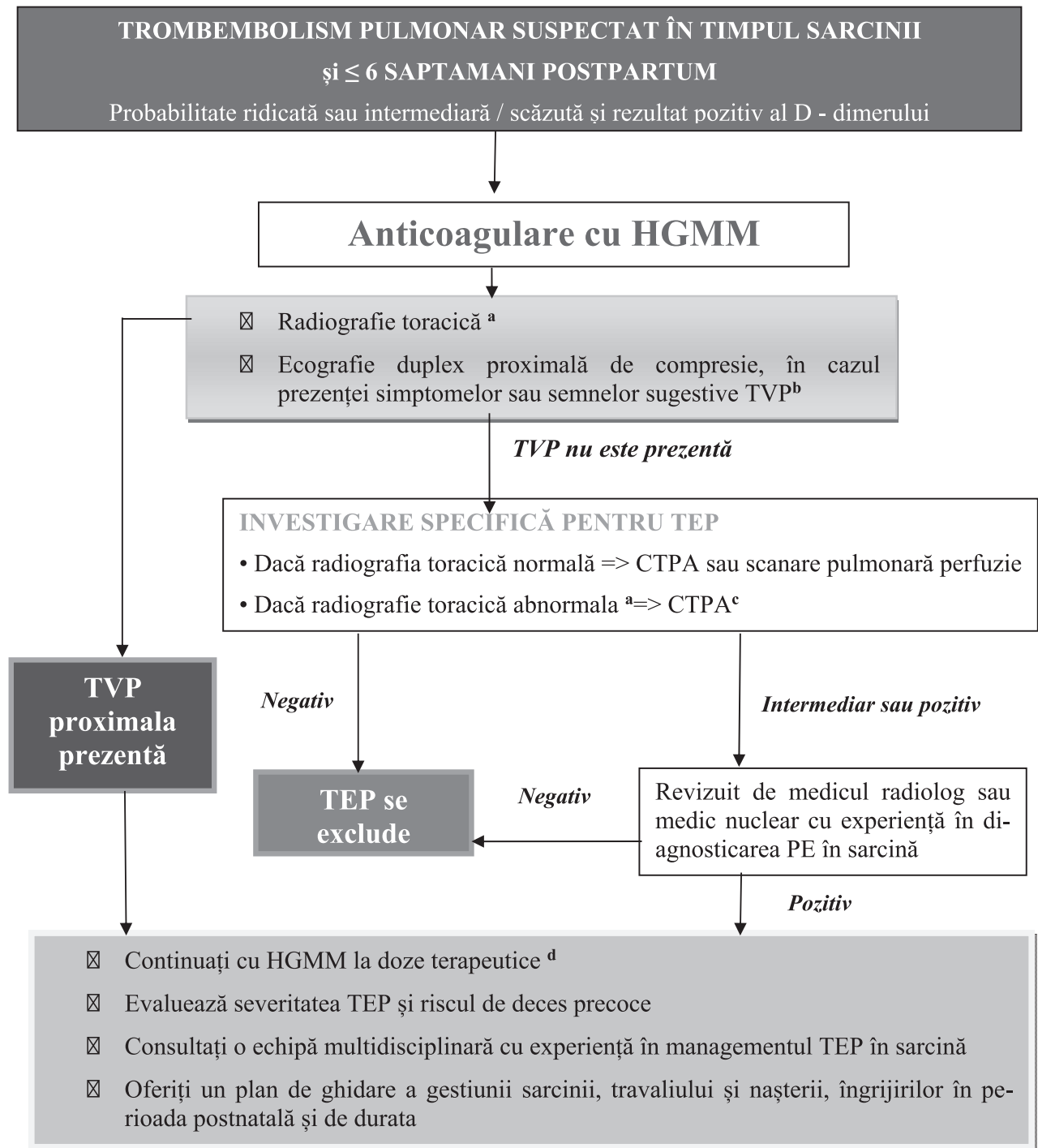


Figura 5.

### Algoritm de diagnostic și tratament a TEP în timpul sarcinii și 6 săptămâni post-partum



**a** - Dacă radiografia toracică este anormală, ia în considerare și o cauză alternativă a simptomelor toracice.

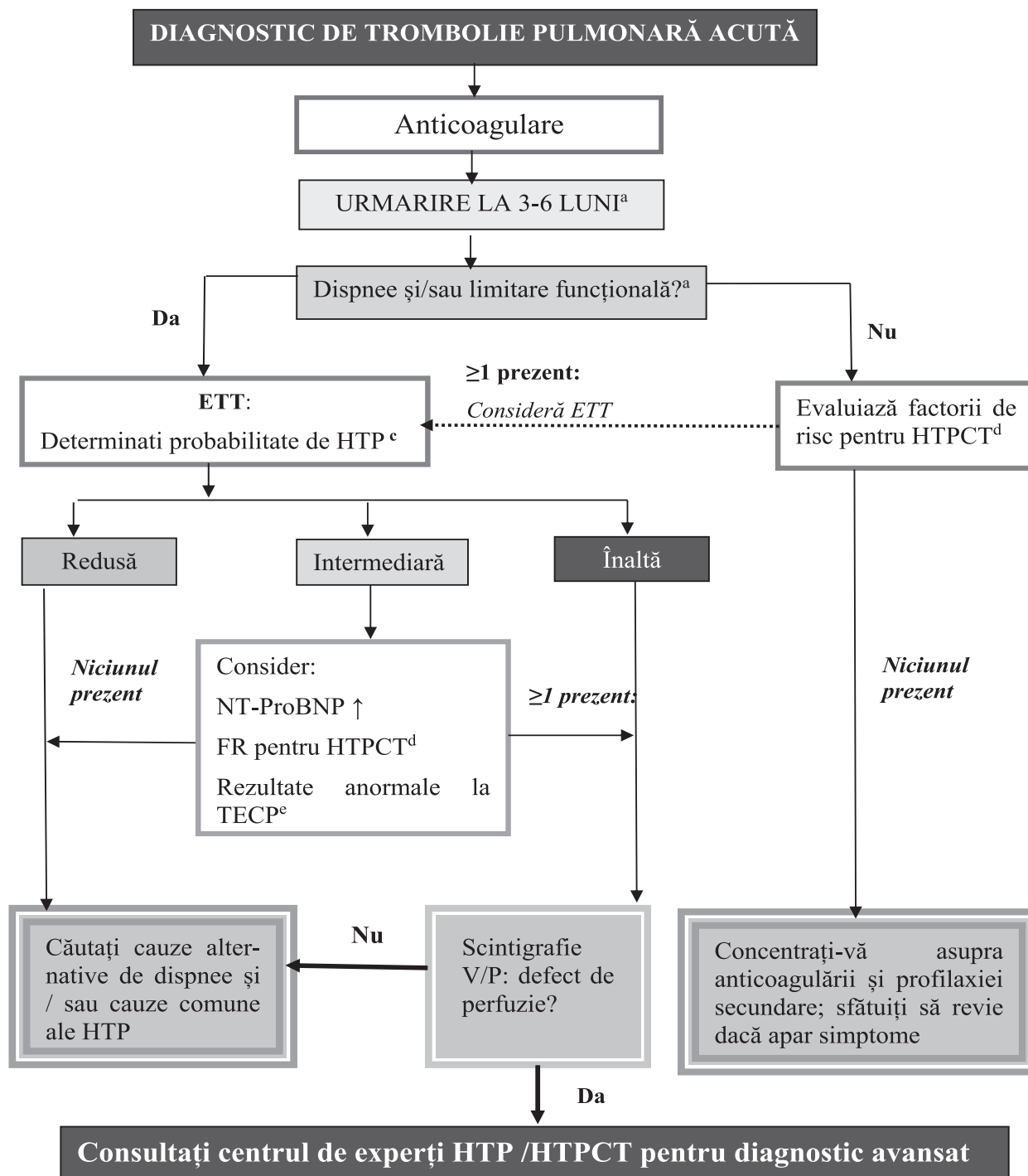
**b** - TVP în venele pelvine nu poate fi detectată de USC. Dacă întregul picior este umflat sau există dureri de fese sau alte simptome care sugerează tromboza pelvină, luați în considerare venografia prin rezonanță magnetică pentru a exclude TVP.

**c** - Tehnica ACTP trebuie să asigure o expunere foarte mică la radiații a fătului (vezi Tabel 26).

**d** - Efectuați un analiză complet de sânge (hemoglobina și numărul de trombocite) și calculați clearance-ul creatininei înainte de administrare. Evaluează riscul de sângerare și asigurați-vă în absența contraindicațiilor

Figura 6.

## Strategie de urmărire și algoritm de diagnostic pentru sechele pe termen lung după embolie pulmonară



**a** - Evaluați persistența (sau debutul recent) și severitatea dispneei, sau limitării funcționale și, de asemenea, verificați dacă există posibile semne de recurență a TEV, cancer sau complicații hemoragice pe ACO.

**b** - Scara Consiliului de Cercetări Medicale (MRC scale) poate fi utilizată pentru standardizarea evaluării dispneei; <sup>121</sup>, în mod alternativ, poate fi determinată clasa funcțională a OMS (Tabel 30)<sup>122</sup>

**c** - Așa cum este definit de ghidurile ESC / ERS privind diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare (Tabel 31,32).<sup>122</sup>

**d** - Factorii de risc și condițiile predispușe pentru CTEPH sunt enumerate în Tabel 29.

**e** - Testarea exercițiilor cardiopulmonare, dacă sunt disponibile. Rezultatele anormale includ, printre altele, capacitatea aerobă maximă redusă (consumul maxim de oxigen), echivalentul ventilator crescut pentru carbon dioxide și presiunea redusă (end-tidal) a dioxidului de carbon.

## Clase de recomandare și nivele de evidență

<b>Clasa I</b>	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
<b>Clasa II</b>	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
<b>Clasa IIa</b>	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
<b>Clasa IIb</b>	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
<b>Clasa III</b>	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Recomandare slabă, sunt posibile abordări alternative
<b>Nivel de evidență A</b>	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate	
<b>Nivel de evidență B</b>	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare	
<b>Nivel de evidență C</b>	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre	

## ABREVIERI

ACTP	Angio computer tomografie pulmonară
AD	Atriul drept
AIT	Atac ischemic tranzitor
AMP	Asistență medicală primară
AMU	Asistență medicală de urgență
AP	Artera pulmonară
AVC	Accident vascular cerebral
AVK	Antivitamina K
BNP	Brain natriuretic peptide
bpm	Batai per minut
BTI	Bloc de terapie intensivă
CT	Tomografie computerizată
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ETE	Ecografie transesofagiană
ETT	Ecografie transtoracică
FCC	Frecvența contracțiilor cardiace
FR	Factor de risc
HGMM	Heparina cu greutatea moleculară mică
HTA	Hipertensiune arterială
HA	Hipotensiune arterială
HTP	Hipertensiune pulmonară
HTPCT	Hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică
PCR	Proteina C reactivă
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
SCA	Sindrom coronar acut
SIV	Sept interventricular
SP	Scintigrama de perfuzie
SV	Scintigrama de ventilație
TA	Tensiune arterială
TAs	Tensiune arterială sistolică
TECP	Test de efort cardiopulmonar
TEP	Tromboembolism pulmonar
TEV	Tromboembolism venos
TTPA	timpului de tromboplastină parțială activat
TVP	Tromboză venoasă profundă
USC	Ultrasonografie de compresie
VD	Ventricul drept
VM	Ventilație mecanică

*Exemple de diagnoze de lucru (echipa AMU, secția de internare, BTI):*

1. Tromboembolism pulmonar (risc intermediar) pe fundal de tromboză venoasă profundă a membrului inferior: tromboza venei femurale superficiale stângi (din 3 martie 2020), insuficiență cardiacă II NIHA.

2. Cardiopatie ischemică, infarct miocardic vechi cu unda Q anterior (23.01.2018). Fibrilație atrială persistentă tahisistolică. Tromboembolism pulmonar (risc intermediar) din 6 martie 2018. Insuficiență cardiacă III NYHA.

*Exemple de diagnoze clinice:*

1. Protezare de șold (06.05.2019). Tromboembolism pulmonar (risc înalt), șoc cardiogen, tromboliză (17.05.2019). Insuficiență cardiacă II NYHA.

2. Cardiopatie ischemică, infarct miocardic acut non-Q anterior (13.03.2009), fibrilație atrială persistentă, restabilirea ritmului sinusal prin cardioversie electrică (13.03.2019), tromboembolism pulmonar (risc intermediar), insuficiență cardiacă II NYHA.

3. Tromboza venoasă profundă proximală a membrului inferior drept: tromboza extinsă a venei poplitee, venei femurale profunde, venei femurale comune. Tromboembolism pulmonar (risc intermediar) din 23.03.2019. Insuficiență cardiacă II NYHA.

**Bibliografie**

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340–1347.
2. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522–529.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756–764
4. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R. et al.



Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–170

5. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D. et al RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1800445.

6. Le Gal G, Righini M, Roy PM. Et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–171.

7. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM. Et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448–460.

8. Righini M, Le Gal G, Aujesky D. et al Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:1343–13452.

9. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes A, et al Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296–304.

10. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780–786.

11. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764–772.

12. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W. et al Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:509–518.

13. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976–990.

14. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–1483.

15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708.

16. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ,

Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–624.

17. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023

18. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM, Bernstein PS, Moadel RM. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018;153:152–160.

19. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T. et al Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536–1544.

20. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D92–D99.

21. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T et al Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139–1149.

22. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chauleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766–773.

23. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:1942–1950.

24. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2020) 41, 543–603

25. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014, *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33(6): 654–656.

26. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism, *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:187–205

## COMORBIDITĂȚILE AFECTIVE ȘI VEGETATIVE - FACTORI POSIBILI DE CRONICIZARE A MIGRENEI

<sup>1,2</sup>Ion MOLDOVANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., <sup>2</sup>Daniela MÎRZAC - stud. a.VI,  
<sup>1</sup>Stela ODOBESCU - dr. hab. șt. med., conf. cercetător, <sup>1</sup>Lilia ROTARU - dr. șt. med., conf. cercetător,  
<sup>1,2</sup>Oxana GROSU - dr. șt. med.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

<sup>2</sup>IPUSMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie nr. 1

### Rezumat:

Durerea cronică constituie un dezastru medico-social. Identificarea factorilor de risc, care duc la cronicizarea durerii este una din problemele stringente ale medicinei moderne.

Cauzele transformării migrenei episodice în migrenă cronică rămân în mare măsură o enigmă, deoarece factorii de risc care contribuie la cronicizare nu sunt pe deplin identificați.

Cercetarea noastră a avut ca scop de a stabili, dacă 2 forme de comorbiditate (afectivă și vegetativă), frecvent asociată migrenei, pot declanșa cronicizarea migrenei episodice. Au fost investigați 97 de pacienți adulți cu migrenă cronică și episodică. Statistica corelațională a constatat că migrenă cronică prezintă un număr de corelații mai mic, mai joase și ne semnificative statistic, în comparație cu pacienții cu migrenă episodică. Astfel, asocierea comorbidităților induce o posibilă dezintegrare și o uniformizare a conectivităților funcționale inter-sistemice cerebrale la pacienții cu migrenă, ceea ce confirmă probabilitatea că tulburările afective și vegetative pot fi considerate ca factori de risc de cronicizare a migrenei.

**Cuvinte-cheie:** migrenă cronică, migrenă episodică, cronicizarea durerii, tulburare afectivă, tulburare vegetativă.

### Summary: Affective and vegetative comorbidities – possible predictors for chronicity in migraine

Chronic pain is a medical and social disaster, thus identifying the risk factors that lead to chronic pain is one of the most pressing problems of modern medicine.

The causes of the transformation of episodic migraine into chronic migraine remain largely an enigma, as the risk factors that contribute to chronicity are not fully identified.

Our research aimed to establish whether 2 forms of comorbidity (affective and vegetative), frequently associated with migraine, can trigger the chronicity of episodic migraine. 97 adult patients with chronic and episodic migraine were investigated. Correlational statistics found that chronic migraine had a lower number of correlations, weaker and statistically insignificant, compared to patients with episodic migraine. Thus, the association of comorbidities induces a possible disintegration and uniformity of functional inter-systemic brain connectivity in migraine patients, which confirms the probability that affective and vegetative disorders can be considered as risk factors for chronic migraine.

**Key-words:** chronic migraine, episodic migraine, chronicity of pain, affective disorder, vegetative disorder.

### Резюме: Аффективные и вегетативные сопутствующие заболевания - возможные факторы хронизации мигрени

Хроническая боль - это медицинская и социальная катастрофа. Выявление факторов риска, приводящих к хронической боли, - одна из актуальных проблем современной медицины.

Причины трансформации эпизодической мигрени в хроническую остаются в значительной степени загадкой, поскольку факторы риска, способствующие хронизации, полностью не определены.

Наше исследование было направлено на то, чтобы установить, могут ли две формы коморбидности (аффективная и вегетативная), часто ассоциируемые с мигренью, вызывать хроническое течение эпизодической мигрени. Обследовано 97 взрослых пациентов с хронической и эпизодической мигренью. Корреляционная статистика показала, что хроническая мигрень имела меньшее количество корреляций, более слабые и статистически незначимых, по сравнению с пациентами с эпизодической мигренью. Таким образом, ассоциация сопутствующих заболеваний вызывает возможную дезинтеграцию и единообразие функциональных межсистемных связей мозга у пациентов с мигренью, что подтверждает вероятность того, что аффективные и вегетативные расстройства могут рассматриваться как факторы риска хронической мигрени.

**Ключевые слова:** хроническая мигрень, эпизодическая мигрень, хронизация боли, аффективное расстройство, вегетативное расстройство.

### Introducere:

Migrena este o tulburare neurovasculară caracterizată prin dureri de cap cu caracter pulsatil, unilaterale, asociată cu o serie de simptome neurologice, hipersensibilitate la lumină, sunet și miros, greață și

o varietate de tulburări vegetative, cognitive, emoționale și motorii.

**Actualitatea** problemei rezidă în amploarea continuu crescândă. Articolele internaționale aproximează prevalența migrenei la 15% la nivel mondial [1].

În Republica Moldova, conform cercetărilor epidemiologice realizate cu utilizarea criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția a II revizuită (2006), prevalența migrenei se estimează la 20% în populație [18]. Migrena cronică este asociată cu multiple patologii, care au o influență semnificativă asupra evoluției acesteia. Astfel, putem vorbi despre o constelație de comorbidități, dintre care cele mai relevante sunt cele afective și cele vegetative [2].

Mai multe studii au tras concluzia că cea mai importantă comorbiditate a migrenei este comorbiditatea afectivă, ce implică anxietatea și depresia [3, 4]. Pacienții cu migrenă ce au în calitate de comorbiditate depresia prezintă o evoluție mai gravă a bolii [5] și un răspuns mai rău la tratamentul cu inhibitori selecțivi ai receptorilor serotoninergici (SSRIs) [6].

Comorbiditatea vegetativă la pacienții cu migrenă cronică este un subiect mai puțin studiat. Unul dintre motive ar putea fi faptul că intensitatea cefaleei în migrenă umbrește existența altor patologii asociate. Totuși, este cunoscut faptul că sistemul nervos vegetativ este implicat în mecanismele patofiziologice ale migrenei, astfel încât un șir de simptome ce însoțesc atacurile de migrenă sugerează implicarea directă a acestuia: nausea, vomă, hiperemia, paloarea, piloerecția și diaforeza (transpirații abundente) [7].

Variabilitatea cât și substratul acestor asocieri a fost demonstrată de tehnicile neuroimagistice. Astfel, atacurile migrenoase frecvente, specifice migrenei cronice cresc la pacienți conectivitatea funcțională între substanța cenușie peri-aqueductală și alte regiuni cerebrale implicate în modularea durerii (cortexul prefrontal, cortexul cingulat anterior, amigdală), reducând flexibilitatea dinamică și abilitatea de a inhiba răspunsul dureros, ceea ce duce la creșterea hiperexcitabilității cerebrale [8], cât și la formarea altor pattern-uri de activare cerebrală.

**Scopul studiului:** Studiul dinamicii modificărilor corelaționale stabilite între parametrii migrenoși și parametrii tulburărilor vegetative și afective în posibilă evoluție de la migrena episodică spre migrena cronică. De asemenea am încercat să raportăm dinamica fenomenelor corelaționale la nivel clinic cu datele din literatură a dinamicii conexiunilor funcționale cerebrale la pacienții migrenoși în cercetările cu Rezonanța Magnetică funcțională (RMf)

**Materiale și metode:** În studiul retrospectiv au fost incluși 97 de pacienți adulți cu migrenă cronică și episodică ai Centrului de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit în concordanță cu criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ed. II, revizuită, Societatea Internațională de Cefalee [9].

Repartizarea pacienților cu migrenă a fost efectuată în 2 modalități:

1. Pentru primele 2 loturi punctul de delimitare a servit criteriile Clasificării Internaționale ce stabilește frecvența de  $\geq 15$  zile pe lună (migrenă cronică) cu cefalee în ultimele 3 luni. Astfel, în lotul I au fost înrolați 52 de pacienți cu migrenă cronică ( $\geq 15$  zile pe lună cu durere) și în lotul II – 45 de pacienți cu migrenă episodică (cu  $\leq 14$  zile pe lună cu durere).

2. A doua modalitate de delimitare a aceluiași lot de 97 pacienți a fost fondată pe argumentul vehiculat în literatura de specialitate precum că multe schimbări în creier, specifice migrenei cronice, se petrec, de fapt, mult mai timpuriu [10]. Astfel în lotul III au fost incluși 68 de pacienți ( $\geq 10$  zile pe lună cu durere) și în lotul IV - 29 de pacienți (cu  $\leq 9$  zile pe lună cu durere).

Pentru studiul *tulburărilor afective*, au fost realizate următoarele teste:

- Chestionarul de autoevaluare pentru anxietate Spielberg [11]
- Chestionarul de autoevaluare pentru depresie Beck [12]
- Scala de evaluare a simptomelor (symptom checklist, SCL 90) [13]
- Testul de evaluare a tulburărilor de personalitate (Personality Inventory Disorder, PID) [14]

Pentru studiul *tulburărilor vegetative* a fost realizat Profilul Vegetativ Motor [15] desfășurat, iar pentru cercetarea în cauză au fost precăutate următoarele scale:

- Disfuncția cardio-vasculară
- Vertij-Sincope
- Tetanie neurogenă (hiperexcitabilitate neuromusculară)
- Tulburări sensomotorii (tulburări de conversie)

Parametrii (7 parametri simpli și 1 parametru complex) de descriere a *migrenei* au fost următorii:

- Vârsta de debut a migrenei
- Numărul de zile total pe lună cu migrenă
- Coeficientul „zile – durere” (Numărul de zile cu migrenă  $X^1$  cu intensitatea medie a durerii /lună)
- Numărul de zile cu durere ușoară (2 puncte pe scala analogică vizuală (SAV) a durerii)
- Numărul de zile cu durere moderată (5 puncte pe SAV a durerii)
- Numărul de zile cu durere severă (8 puncte pe SAV a durerii)

- Numărul de zile cu durere foarte severă (10 puncte pe SVA a durerii)
- Numărul de zile / săptămână cu medicamente antalgice

Datele au fost prelucrate statistic și a fost calculat coeficientul de corelație Pearson. Toate corelațiile identificate sunt pozitive și majoritatea statistic semnificative ( $p < 0.005$ ).

**Rezultate:** Analiza rezultatelor lotului de pacienți incluși în studiu, în prima modalitate, a relevat marea majoritate (cca 3/4) femei (25 bărbați, și 72 femei), ceea ce este în concordanță cu studiile internaționale [16]. Vârsta medie în grupul total este 36,4 ani, cu vârsta minimă 18 ani și vârsta maximă 59 ani. În ceea ce privește vârsta de debut a migrenei, rezul-

tatele noastre descriu 4 cote maxime, la 7 ani, la 15, la 25 și 30, ultimele două fiind mai pronunțate decât primele. Astfel, există un maxim în debutul migrenei în perioadele de copilărie, altul - în adolescență, și alte două la vârsta adultă. Intensitatea fenomenelor algice investigată prin scala analogică vizuală (SAV) a durerii, a demonstrat o distribuție gaussiană cu vârful la „durere moderată” (5 puncte pe SAV), independent de consumul medicamentelor.

Analiza numărului de corelații Pearson semnificativ statistice între parametrii migrenei și parametrii tulburărilor afective și vegetative în fiecare lot, a identificat următoarele: Lotul I – 1 corelație (Fig. 1); Lotul II – 8 corelații (Fig. 2); Lotul III – 0 corelații; Lotul IV – 16 corelații (Fig. 3).



Figura 1. Corelațiile identificate în Lotul I

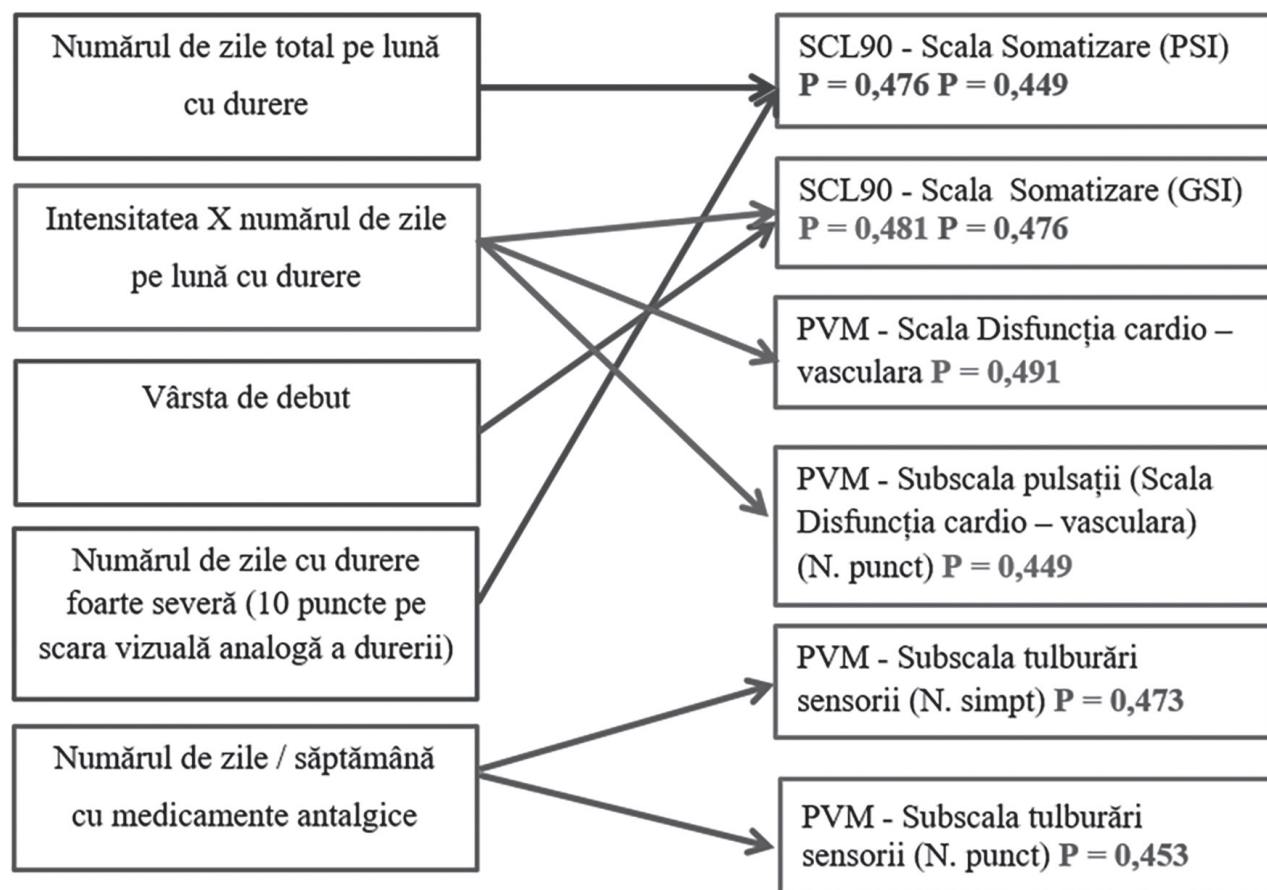


Figura 2. Corelațiile identificate în Lotul II



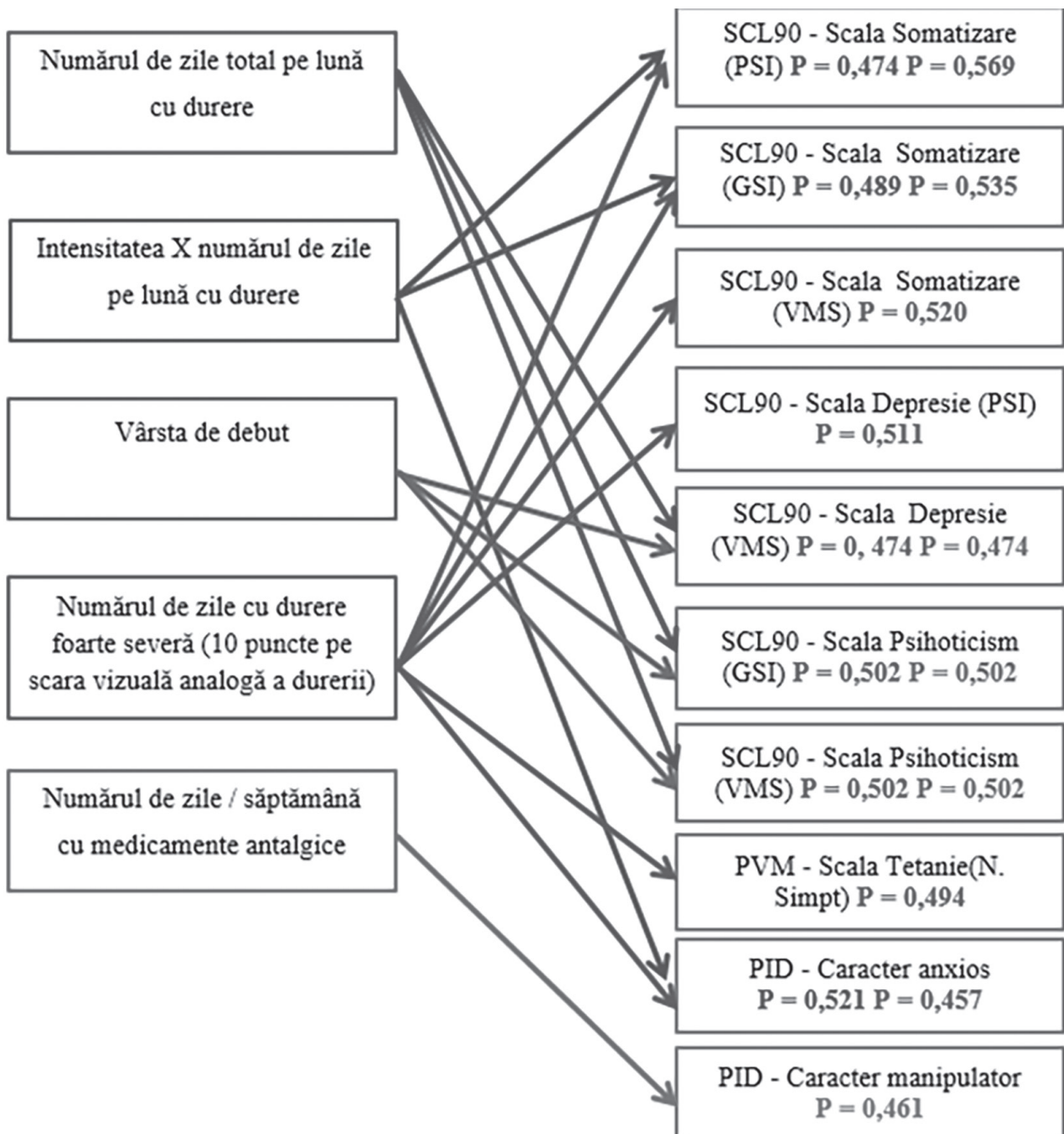


Figura 3. Corelațiile identificate în Lotul IV

**Lotul nr 3:** 68 de pacienți (din 97 pacienți total) cu „ $\geq 10$  zile” pe lună cu durere. În cadrul acestui grup nu au fost identificate corelații semnificative statistic.

**Descifrarea abrevierilor:**

*PVM: Profil Vegetativ Motor*

*PID: Testul de evaluare a tulburărilor de personalitate*

*SCL90: Scala de evaluare a simptomelor*

*VMS: Valoarea simptomului*

*N. simpt: Numărul de simptome pe care le acuză pacientul*

*N. punct: Numărul de puncte acumulate la simptomele menționate*

*PSI: Subscală Somatizării: numărul de simptome pe care le acuză pacientul*

*GSI: Subscală Somatizării: suma punctelor (gradul de pronunție a simptomelor)*

**Discuții:** Cercetarea noastră este o încercare de a analiza corelațiile dintre fenomenele algice la pacienții cu migrenă episodică și cronică în raport cu 2 tipuri de comorbidități: afectivă și vegetativă. Ipoteză cercetării noastre constă în ideea că numărul de corelații și dinamica lor pot fi analizate și într-o oarecare măsură comparate, cu dinamica rezultatelor cercetărilor publicațiilor internaționale prin Rezonanța Magnetică funcțională (RMf) din prisma conexiunilor structuri-

lor cerebrale între ele, în dependență de tipurile de migrenă: episodică sau cronică.

Dinamica corelațiilor dintre parametrii migrenei cronice și a disfuncțiilor afective și vegetative a produs rezultate ce mimează într-unfel, logica modificărilor conectivității funcționale la RMf, descrise în literatura de specialitate.[8, 19]

După cum vedem în lotul 1 ( $\geq 15$  zile), *fig.1*, și lotul 3 ( $\geq 10$  zile), sunt mult mai puține corelații, decât în lotul 2 ( $\leq 14$  zile), *fig.2*, și 4 ( $\leq 9$  zile), *fig.3*. Deci constatăm un fenomen interesant: cu cât numărul de zile cu durere pe lună este mai mare, numărul de corelații înalte este mai mic și predomină corelații slabe, de regulă statistic ne semnificative ( $P > 0.05$ ). Și invers: cu cât numărul de zile cu durere este mai mic, cu atât mai multe corelații consistente se identifică (de la 0,5 sau mai mari) și statistic semnificative ( $P < 0,005$ ). Acest fenomen sugerează, de fapt, posibilitatea unei *dezintegrări* și/sau unei *uniformizări* intra-sistemice severe în conexiunea structurilor cerebrale implicate în durerea cronică.

Aceste modificări, după cum am menționat mai sus, pot fi convențional comparabile și cu modificările imagistice găsite în fenomenele de evoluție de la migrena episodică spre migrena cronică, în special în cadrul insulei, amigdalei, hipotalamusului, cortexului cingulat anterior și substanței cenușii peri-aqueductale. Astfel, încă o posibilă explicație a corelațiilor ne semnificative la pacienții cu migrenă cronică ar fi nu doar dezintegrarea și uniformizarea conexiunilor cerebrale, ci și resetarea, formarea de conexiuni funcționale noi, pe fundalul dispariției conexiunilor „vechi”, și activarea altor centri cerebrali, ceea ce este, de fapt, vizibil la RMf în publicațiile la acest subiect.[8, 19].

Dacă comparăm doar numărul corelațiilor din studiul nostru, pentru lotul 2 (14 zile) (8 corelații), și pentru lotul 4 (9 zile) (16 corelații), putem da dreptate parțială ideii precum că modificările caracteristice migrenei cronice se petrec anterior de limita de 15 zile, care se consideră în publicațiile tradiționale [10]. Putem observa că numărul corelațiilor se înjumătățește (de la 16 la 8) doar la diferența de 5 zile.

De menționat că SCL 90, care scoate în evidență tulburările afective, deține prioritate ca număr de corelații, în general (16), apoi PVM, tulburări vegetative (6), și PID (3). Prin urmare, pentru un pacient cu migrenă episodică sunt mai relevante și informative rezultatele testului SCL-90. Dealtfel, cu cât e mai mic numărul de zile cu migrenă pe lună, cu atât e mai informativ și testul PID (testul tulburărilor de personalitate). Este important de menționat că testul PVM, deși cu un număr de corelații mai mic, este singurul din acestea care rămâne consistent, păstrându-și valoarea informativă, atât în cadrul migrenei episodice,

cât și în migrenei cronice. Importanța clinică a testului PVM este că e singurul relevant în migrena cronică. Din cele menționate putem concluziona că tulburările afective sunt implicate într-o rețea de corelații mai largă, prerogativă a migrenei episodice, în timp ce tulburările vegetative se mențin constante, atât în migrena episodică, cât și în migrena cronică.

Din testul SCL90 s-au identificat corelații (în Lotul 2 și 4) cu parametrii de pe următoarele scale: somatizare, depresie, psihoticism. Somatizarea, sau tulburările somatoforme sunt afecțiuni clinice caracterizate prin faptul transformării fenomenelor psihologice în disfuncție somatică, care sugerează la nivel clinic inițial prezența unei patologii organice, însă în realitate sunt modificări funcționale. Fenomenul de somatizare este cunoscut în calitate de comorbiditate în mai multe patologii, nu doar în migrenă [21].

Depresia, cât și anxietatea, de altfel, sunt cele mai discutate comorbidități în cazul migrenei [22]. Corelația între psihoticism și migrenă este un fenomen mai puțin studiat în literatura de specialitate, dar este important de menționat legătura acestui parametru cu tulburările de personalitate din testul PID. Prezintă interes că această corelație se găsește în același lot cu corelațiile pentru caracter anxios și caracter manipulativ, având de fapt, posibil, același substrat la nivel cerebral, care joacă un rol important în teoriile patogenizei migrenei.

Dacă dezvoltăm ideea că cu cât este mai mic numărul de zile cu migrenă cu atât este mai informativ și testul PID, trebuie de specificat ce parametri anume sunt de-o importanță mai mare. S-au identificat corelații (în Lotul 4) cu următoarele fațete (elemente a trăsăturilor de caracter): caracter anxios și caracter manipulativ. Caracterul anxios este o fațetă a domeniului afectivitate negativă (un element conceptual al tesului PID), și caracterul manipulativ este o fațetă a antagonismului [14]. Aceste fațete ar putea avea un substrat comun legat de activitatea amigdaliană [24, 25], însă aplatizarea acestor corelații în loturile de pacienți cu migrenă cronică ar fi în concordanță cu modificarea pattern-ului conectivității funcționale între amigdală și alte structuri ale sistemului limbic [19].

Din testul PVM, în lucrarea dată, au fost menționate următoarele aspecte: disfuncția cardio-vasculară; disfuncții din spectrul vertij-sincope; fenomene de tetanie neurogenă (hiperexcitabilitate neuromusculară); tuburări sensomotorii (somatoforme). Disfuncția cardio-vasculară este o comorbiditate bine studiată în constelația comorbidităților migrenei, și sunt identificate mecanisme posibile de interacțiune [27], dar încă nu este demonstrat pe deplin că controlul adecvat

al patologiei cardio-vasculare minimalizează simptomatologia migrenoasă. Faptul că există corelație între durerea maximă (10 puncte) cu hiperexcitabilitatea neuromusculară este un argument pro- a necesității medicației cu magneziu și posibila rolului important al acestuia în patogeneza migrenei [28]. Existența unei corelații între migrenă și tuburările sensomotorii [20], în special cu sindromul picioarelor neliniștite [26] este deja întâlnită în literatură, însă mecanismul acestei asocieri încă nu este elucidat.

Astfel, putem spune că instrumentele SCL90, PVM și PID stabilesc corelații multiple și informative cu parametrii migrenei, și oferă o informație precoce în posibila transformare a migrenei episodice în migrena cronică.

Probabilitatea, și verificarea ulterioară a faptului că evoluția și dinamica corelațiilor la nivel clinic se sincronizează cu o dinamică similară la nivel de conexiuni de centre și structuri cerebrale, depistate prin RMf, ar putea aduce un aport esențial în înțelegerea mai profundă a mecanismelor cerebrale de cronicizare a durerii migrenoase (și nu numai), precum și rolul diverselor comorbidități în acest fenomen dramatic și nociv pentru ființa umană, precum este durerea și mai ales, durerea cronică.

### Concluzii:

1. Scopul cercetării noastre a fost identificarea faptului dacă 2 comorbidități frecvent asociate migrenei (*tulburările afective și neuro-vegetative*) sunt factori de risc în cronicizare migrenei.

2. Analiza corelațiilor fenomenelor spectrului migrenei (episodice și cronice) cu parametrii comorbidităților afective și vegetative a scos în evidență un fapt surprinzător: între *migrena episodică* și comorbiditățile asociate s-a generat un număr mai mare de corelații, mai consistente și statistic semnificative, spre deosebire de *migrena cronică*, unde totul era vice-versa: corelații puține, joase și ne semnificative statistic.

3. Ipoteza noastră presupune că la pacienții cu migrenă cronică are loc o posibilă *dezintegrare și o uniformizare a conectivităților* funcționale inter-sistemice dintre diverse structuri cerebrale, mai ales că un șir de publicații internaționale cu utilizarea Rezonanței Magnetice Funcționale aplică o paradigmă explicativă similară.

4. Cercetarea clinică detaliată cu analiza multi-sistemică a corelațiilor cu diverse comorbidități (în cazul dat a tulburărilor afective și vegetative) asociate *migrenei cronice* poate fi o abordare științifică de perspectivă în confirmarea și altor comorbidități ca factori de risc de cronicizare, dar și identificarea anumitor aspecte *patogenetice* nu numai în cazul migrenei ci și a altor forme de durere cronică

### Bibliografie:

- Leonardi, M., and A. Raggi. „Burden of migraine: international perspectives” . *Neurological Sciences* 34.1 (2013): 117-118
- Buse, D. C., et al. “Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81.4 (2010): 428-432.
- Antonaci, Fabio, et al. “Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings.” *The journal of headache and pain* 12.2 (2011): 115-125.
- Dodick, D. W. “Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine).” *Cephalalgia* 29.3\_suppl (2009): 7-14.
- Cahill, C. Majella, and Kieran C. Murphy. “Migraine: another headache for psychiatrists?” *The British Journal of Psychiatry* 185.3 (2004): 191-193.
- Leuchter, A. F., et al. “Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR\* D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report.” *Psychological medicine* 40.2 (2010): 239-251.
- Pogacnik, T., et al. “Autonomic function testing in patients with migraine.” *Headache: The journal of head and face pain* 33.10 (1993): 545-550.
- Mainero, Caterina, Jasmine Boshyan, and Nouchine Hadjikhani. „Altered functional magnetic resonance imaging resting - state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine.” *Annals of neurology* 70.5 (2011): 838-845
- Olesen, J. “The international classification of headache disorders. (ICHD-II).” *Revue neurologique* 161.6-7 (2005): 689-691.
- Headache Classification Committee, et al. „New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine.” *Cephalalgia* 26.6 (2006): 742-746.
- Spielberger, Charles D. “State - Trait anxiety inventory.” *The Corsini encyclopedia of psychology* (2010): 1-1.
- Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory Brown. “Beck depression inventory-II.” *Psychological Assessment* (1996).
- Derogatis, Leonard R., and Rachael Unger. “Symptom checklist-90-revised.” *The Corsini encyclopedia of psychology* (2010): 1-2.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). *American Psychiatric Pub*, 2013
- Moldovanu, I., et al. “Profilulvegetativ motor.” *EdituraChisinău* (2010).
- Fillingim, Roger B. „Sex, gender, and pain: women and men really are different.” *Current review of pain* 4.1 (2000): 24-30.
- Mîrzac D, „Durerea Cronică: Dezastru medico-social”. *Teza de licență* (2019) 46-48
- Moldovanu, I., S. Odobescu, and C. Craciun.

“Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova).” *Cephalgia* 28.11 (2008): 1229-33.

19. Chen, Zhiye, et al. „Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis.” *The journal of headache and pain* 18.1 (2017): 7

20. Wang, Shuu-Jiun, Jong-Ling Fuh, and Ping-Kun Chen. “Comorbidities of migraine.” *Frontiers in neurology* 1 (2010): 16

21. Smith, Mark S., et al. „Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine.” *Pediatrics* 111.4 (2003): e376-e381

22. Hung, Ching-I., et al. „Migraine: a missing link between somatic symptoms and major depressive disorder.” *Journal of affective disorders* 117.1-2 (2009): 108-115

23. Grassini, Simone, and Steven Nordin. “Comorbidity in migraine with functional somatic syndromes, psy-

chiatric disorders and inflammatory diseases: a matter of central sensitization?.” *Behavioral Medicine* 43.2 (2017): 91-99.

24. Di, Shi, et al. “Acute stress suppresses synaptic inhibition and increases anxiety via endocannabinoid release in the basolateral amygdala.” *Journal of Neuroscience* 36.32 (2016): 8461-8470.

25. Pomrenze, Matthew B., et al. “Dissecting the roles of GABA and neuropeptides from rat central amygdala CRF neurons in anxiety and fear learning.” *Cell reports* 29.1 (2019): 13-21.

26. Chen, Ping-Kun, et al. „Association between restless legs syndrome and migraine.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81.5 (2010): 524-528

27. Bigal, M. E., et al. „Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction.” *Neurology* 72.21 (2009): 1864-1871

28. Mauskop, Alexander, and Burton M. Altura. “Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines.” *Clinical Neuroscience* 5.1 (1998): 24-27



# ДИАГНОСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ ПРИКУСА

<sup>1</sup>ПОСТНИКОВ М.А. - д. м. н., доцент, врач-ортодонт;

<sup>1,2</sup>АНДРИЯНОВ Д.А. - аспирант, врач-ортодонт;

<sup>2</sup>ОСАДЧАЯ Е.И. - врач ультразвуковой диагностики.

<sup>1</sup> Кафедра стоматологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Самара, Россия

<sup>2</sup> Многопрофильная клиника Постникова, Самара, Россия

## Резюме

Изучить состояние височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями, имеющих симптомы дисфункции ВНЧС, при помощи метода ультразвукового исследования (УЗИ). Представлены результаты анализа УЗИ ВНЧС у 170 пациентов с данными патологиями. Возраст пациентов составил 18-35 лет. На основании полученных данных исследования пациенты разделены на группы в соответствии с обнаруженными изменениями ВНЧС: 35 человек (26%) с воспалительными изменениями; 39 человек (23%) с дегенеративными изменениями; 34 человека (20%) с травматическими изменениями; 17 человек (10%) с деструктивными изменениями; 44 человека (26%) с сочетанной патологией. Доказана эффективность применения метода УЗИ для диагностики состояния ВНЧС у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** аномалии прикуса, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, ультразвуковое исследование.

## Summary: Diagnostics of morphofunctional state of the temporomandibular joint using sonography in patients with malocclusion

The aim of the study was to study the condition of the temporomandibular joint (TMJ) using sonography in patients with malocclusions who have symptoms of TMJ disorders. The article presents the results of sonography in 170 patients with these pathologies. The age of the patients was 18-35 years. According to the results of ultrasound examination, patients were divided into groups: 35 people (26%) with inflammatory changes; 39 people (23%) with degenerative changes; 34 people (20%) with traumatic changes; 17 people (10%) with destructive changes; 44 people (26%) with combined pathology. The effectiveness of sonography for diagnosing the TMJ state in this category of patients is proved.

**Key-words:** maxillofacial anomalies, dysfunction of the temporomandibular joint, sonography.

## Rezumat: Diagnosticul stării morfofuncţionale a articulaţiei temporo-mandibulare cu utilizarea sonografiei la pacienţii cu malocluzie

Studierea stării articulaţiei temporo-mandibulare (ATM) la pacienţii cu anomalii dento-maxilare şi simptome ale disfuncţiei ATM folosind metoda cu ultrasunete. Sunt prezentate rezultatele analizei ecografiei articulaţiei temporo-mandibulare la 170 de pacienţi cu aceste patologii. Vârsta pacienţilor a fost de 18-35 de ani. Pe baza concluziilor studiului, pacienţii sunt împărţiţi în grupuri în conformitate cu modificările depistate în ATM: 35 de persoane (26%) cu modificări inflamatorii; 39 de persoane (23%) cu modificări degenerative; 34 de persoane (20%) cu modificări traumatice; 17 persoane (10%) cu schimbări distructive; 44 de persoane (26%) cu patologii combinate. Este dovedită eficienţa utilizării metodei cu ultrasunete pentru diagnosticarea stării ATM în această categorie de pacienţi.

**Cuvinte-cheie:** malocluzie, disfuncţie a articulaţiei temporo-mandibulare, ultrasunete.

## Введение

По различным источникам распространенность аномалий прикуса составляет 25-80% [8], а дисфункции ВНЧС - 25-65% [9], что обуславливает высокую частоту обращаемости пациентов с данными патологиями к врачу-ортодонт. Наиболее частыми клиническими проявлениями дисфункции ВНЧС является следующая триада симптомов: звуковые явления в суставе – наличие щелчка или хруста (крепитации) в различ-

ные фазы открывания/закрывания рта, слышимые окружающими либо при аускультации; функциональные нарушения - изменение амплитуды открывания рта, девиация или дефлексия нижней челюсти при открывании/закрывании рта, наличие блока при различных движениях нижней челюсти; болевой синдром [15]. Применяемые рентгенологические методы исследования ВНЧС, среди которых наиболее информативной является конусно-лучевая компьютерная томография

(КЛКТ) [4, 5, 6, 7], не позволяют визуализировать мягкотканые элементы сустава, что приводит к получению неполного объема информации для постановки корректного диагноза. Поэтому для уточнения данных обследования применяется магнитно-резонансная томография (МРТ), являющаяся золотым стандартом диагностики патологий ВНЧС [1], при помощи которой можно оценить положение и состояние суставного диска, хрящевой ткани суставных поверхностей, а также связочного аппарата. Однако данный метод обладает рядом недостатков: большие затраты на исследование; сложность подготовки пациента; наличие противопоказаний; малая оснащенность МР-томографами медицинских учреждений, при высокой нуждаемости в данном виде диагностики ввиду широкой распространенности дисфункции ВНЧС. Поэтому актуальным является вопрос поиска альтернативных способов оценки состояния ВНЧС, которые позволили бы преодолеть указанные недостатки или снизить их количество. Учитывая данный факт, ряд исследователей и клиницистов рекомендуют обратиться к методу УЗИ для диагностики заболеваний ВНЧС. В научной литературе отмечается, что метод УЗИ наравне с МРТ является наиболее чувствительным для выявления воспалительного выпота в суставе и вентрального смещения диска ВНЧС, при этом относится к доступным и безопасным методам исследования [2, 3, 13, 14, 16, 17, 18]. Знание ультразвуковых критериев диагностики патологий ВНЧС у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями необходимо врачу-ортодонту для выбора оптимального способа лечения аномалий зубочелюстной системы и дисфункции ВНЧС, а также профилактики развития осложнений со стороны сустава.

**Цель:** изучение морфофункционального состояния височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса при помощи метода ультразвукового исследования.

#### **Материал и методы**

Исследование проводилось на клинической базе кафедры стоматологии ИПО СамГМУ «Многопрофильная клиника Постникова». За период 2018-2019 годы в клинике было обследовано порядка 170 пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями с жалобами на хруст, щелчки и боли в области ВНЧС, а также затруднение открывания рта, тризм. Возраст пациентов составил 18-35 лет. Всем пациентам проводили: клиническое обследование; фотометрию лица и зубных рядов; антропометрию зубных рядов на гипсовых моде-

лях; рентгенологические методы исследования (ортопантомографию (ОПТГ), телерентгенографию головы (ТРГ) в боковой проекции стандартным методом [10] с расшифровкой в программе Dolphin Imaging (США), КЛКТ ВНЧС). После проведенных исследований пациентам ставился предварительный диагноз, для уточнения которого применяли УЗИ ВНЧС. На данный алгоритм диагностики получен патент РФ на изобретение № 2704475 «Способ оценки морфофункционального состояния височно-нижнечелюстного сустава», зарегистрирован в Государственном реестре РФ 28.10.2019.

Исследование ВНЧС с двух сторон проводилось на ультразвуковом аппарате Philips HD15 с рабочей частотой линейного датчика 10-12 МГц в режиме исследования костно-мышечной системы. При полипозиционной локализации визуализировали костные и мягкотканые структуры ВНЧС, амплитуду поступательного движения нижней челюсти, симметричность ВНЧС с двух сторон (*рис. 1*). В положении закрытого рта оценивали: размеры и форму головок нижней челюсти (округлая, уплощенная, заостренная, неправильной формы); относительную экзогенность верхней границы головки нижней челюсти, которая соответствует области кортикальной пластинки и хрящевой ткани; размер суставной щели ВНЧС, который определяется, как анэхогенное пространство между головкой нижней челюсти и нижнечелюстной ямкой в переднем, среднем и заднем отделах; границы и форму суставного диска (овальная, вытянутая, двояковогнутая, неправильной формы), эхографическую плотность, толщину в трех измерениях (в переднем, среднем и заднем отделах); положение суставного диска относительно суставной головки - нормальное, смещение кзади, смещение кпереди; толщину суставной капсулы. В положении максимально открытого рта изучали: положение головки в этой фазе относительно вершины суставного бугорка (не доходя до вершины, на вершине, за вершиной); положение суставного диска относительно головки (над диском, перед диском, за диском). В фазах открывания и закрывания определяли: наличие реципрокного щелчка и локализация места его возникновения (в пределах, за пределами суставной ямки); амплитуду подвижности головки нижней челюсти; измерение толщины латеральной крыловидной мышцы; оценка симметричности визуализируемых элементов сустава с обеих сторон (*рис. 2*) [11, 12].

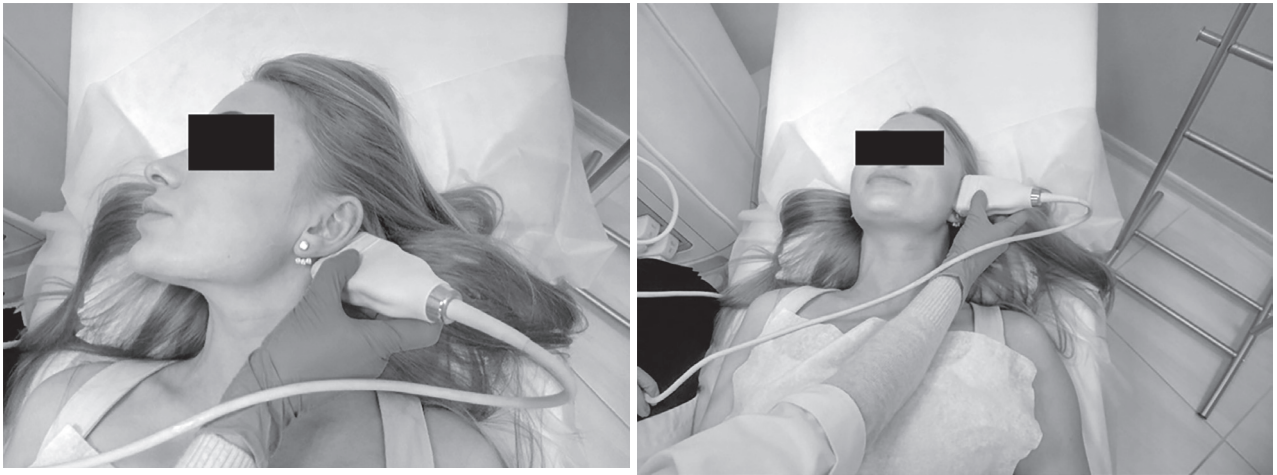
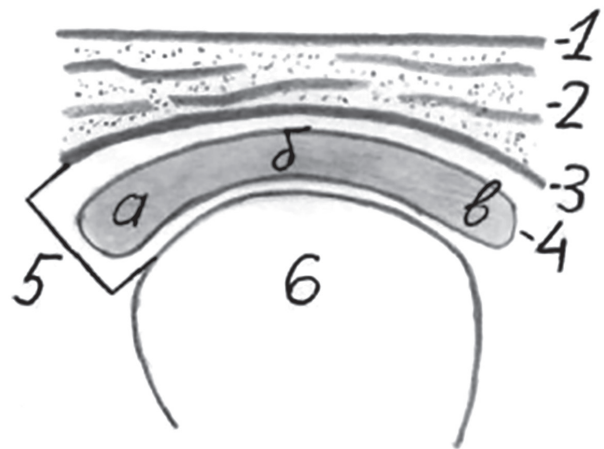
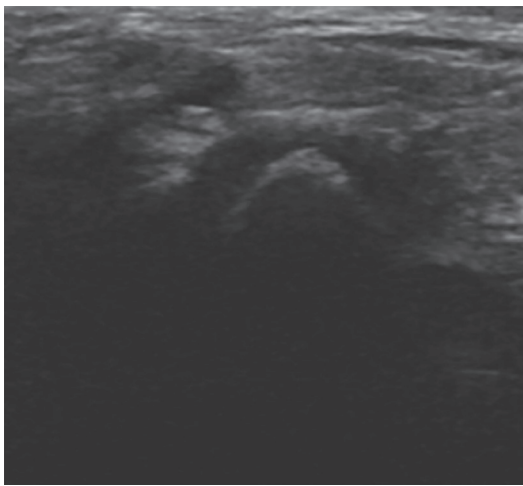


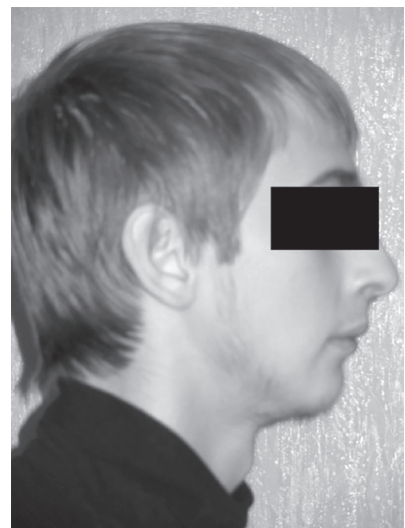
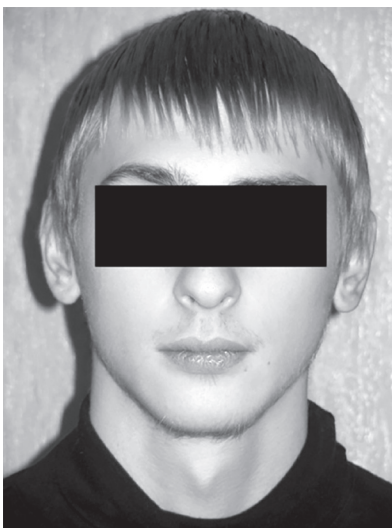
Рис. 1. Полипозиционное УЗИ ВНЧС пациента.



а

б

Рис. 2. а - сонограмма ВНЧС в сагиттальной проекции; б - схема: 1 – кожа, 2 – подкожно-жировая клетчатка, 3 – капсула сустава, 4 – суставной диск, 5 – суставная щель (а – передний отдел, б – средний отдел, в – задний отдел).



а

б

в

Рис. 3. Лицо пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией (а - фас, б - улыбка, в - профиль).



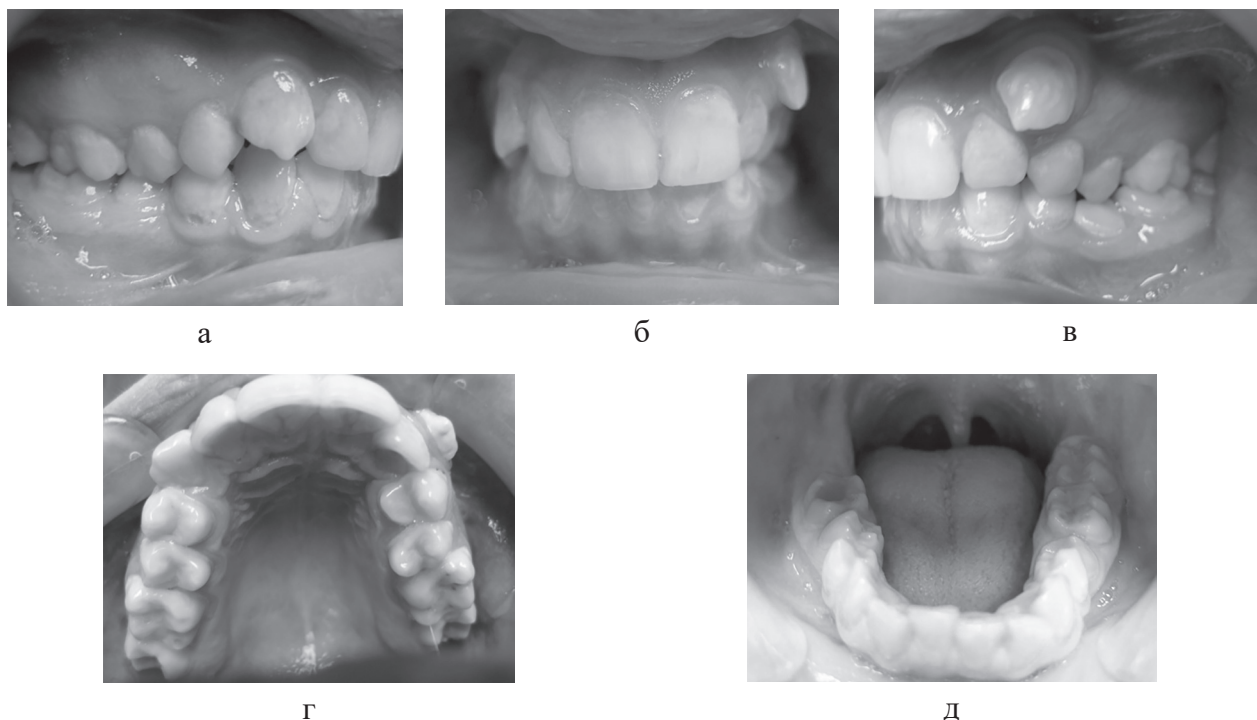


Рис. 4. Смыкание зубов - антагонистов (а - справа, б - передних зубов, в - слева), зубные ряды (г - верхней челюсти, д - нижней челюсти) пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.

### Клинический пример.

Пациент П., 18 лет (рис. 3), обратился в клинику с жалобами на неправильное положение зубов, боль и щелчки в ВНЧС. Соотношение зубных рядов по II классу Энгля (дистальная окклюзия) (рис. 4).

Результаты проведенного клинического обследования, а также изучения ОПТГ (рис. 5) и ТРГ головы в боковой проекции с расшифровкой, проведенной в программе Dolphin Imaging (рис. 6),

позволили поставить диагноз дистальная окклюзия, гнатическая форма.

Анализ КЛКТ ВНЧС по методике Рабухиной Н.А. (рис. 7) представлен в таблице 1, обнаружено сужение в заднем отделе суставной щели справа и слева. В положении центральной окклюзии головки нижней челюсти смещены дистально. При открытом рте суставные головки располагаются на вершине суставных бугорков, что соответствует норме (рис. 8).

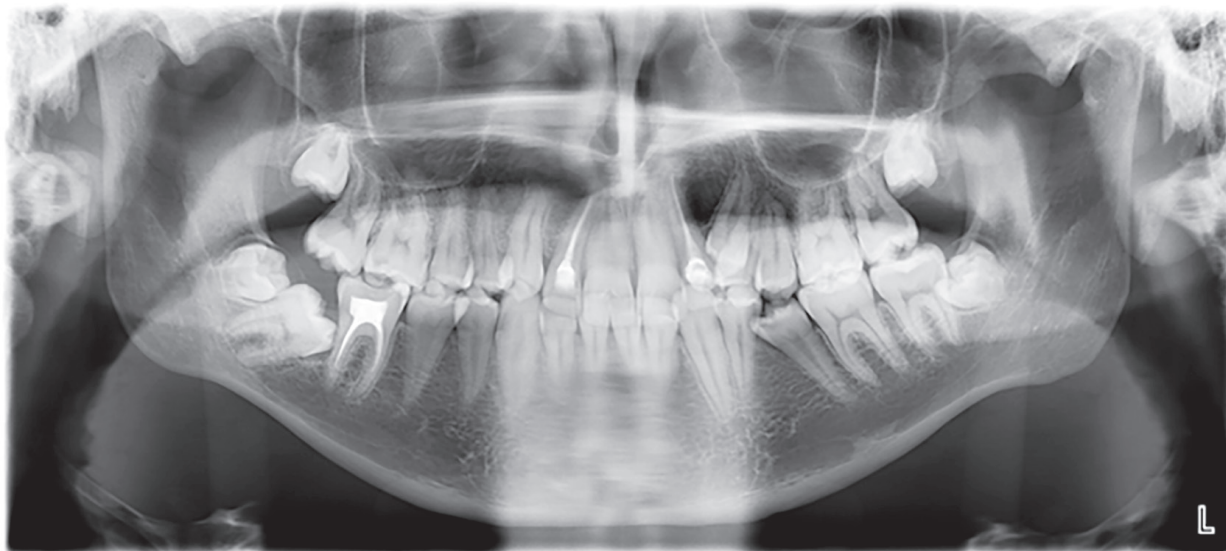


Рис. 5. ОПТГ пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.



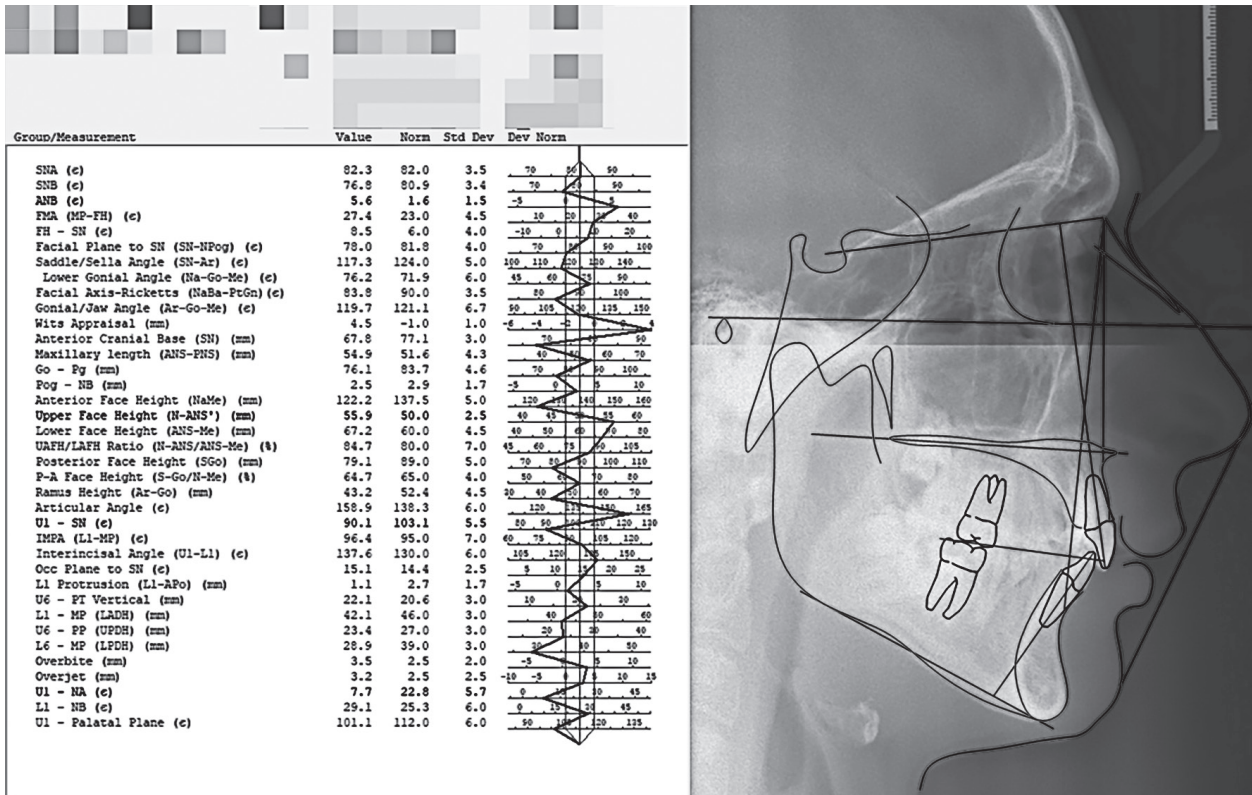


Рис. 6. Расшифровка ТРГ в боковой проекции в программе Dolphin Imaging (США) пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.

Результаты измерения суставной щели ВНЧС по методике Рабухиной Н.А. пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.

Параметр	Правый ВНЧС	Левый ВНЧС
Ширина переднего отдела суставной щели, мм	3,20	3,67
Ширина среднего отдела суставной щели, мм	2,47	2,20
Ширина заднего отдела суставной щели, мм	2,42	2,51

Полученные данные КЛКТ позволяют говорить о возможном изменении состояния окружающих сустав мягкотканых структур. Для уточнения было проведено УЗИ ВНЧС (рис. 9). По его результатам с обеих сторон определяется: неровность контуров головки нижней челюсти, с участками повышенной и пониженной эхогенности, что говорит об изменении гиалинового хряща суставной поверхности; значительное уменьшение капсульно-шеечного пространства, капсула сустава имеет неровный, нечеткий контур; амплитуда движения нижней челюсти в пределах нормы;

Таблица 1.

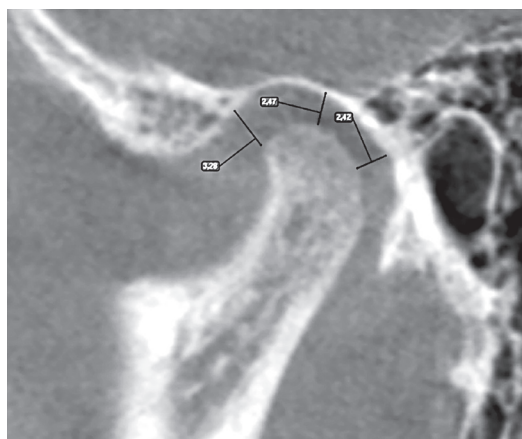
латеральные крыловидные мышцы не изменены. При открывании рта наблюдается проскакивание головки на свое привычное положение через задний полюс диска, при этом возникает щелчок, в конце закрывания рта суставная головка перемещается кзади от диска, пока не наступит смыкание зубных рядов, при этом диск со вторым щелчком оттесняется головкой кпереди.

Окончательный диагноз: дистальная окклюзия, сужение заднего отдела суставной щели ВНЧС, дистальное смещение головок нижней челюсти, вентральная дислокация суставного диска.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

После анализа данных исследования пациенты были разделены на следующие группы (рис. 10):

1. Пациенты с воспалительными изменениями ВНЧС, у которых по данным КЛКТ обнаружено увеличение размера суставной щели в среднем отделе более 3 мм, по данным УЗИ - 35 человек (26 %) (рис. 11 а).
2. Пациенты с дегенеративными изменениями ВНЧС, у которых по данным УЗИ определялись нечеткий, неровный контур головки нижней

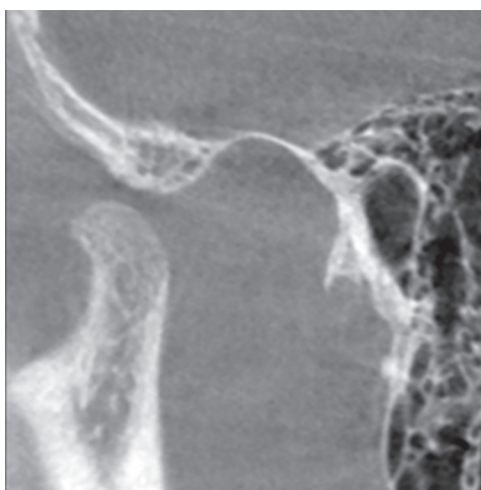


а

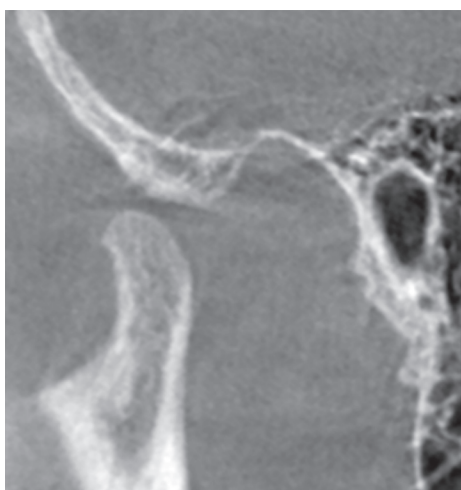


б

Рис. 7. Анализ томограмм ВНЧС по Рабухиной Н.А. (а - при закрытом рте справа, б - при закрытом рте слева) пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.

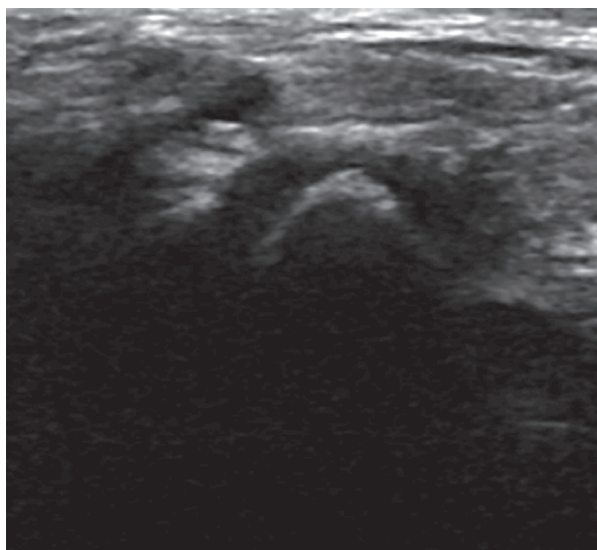


а

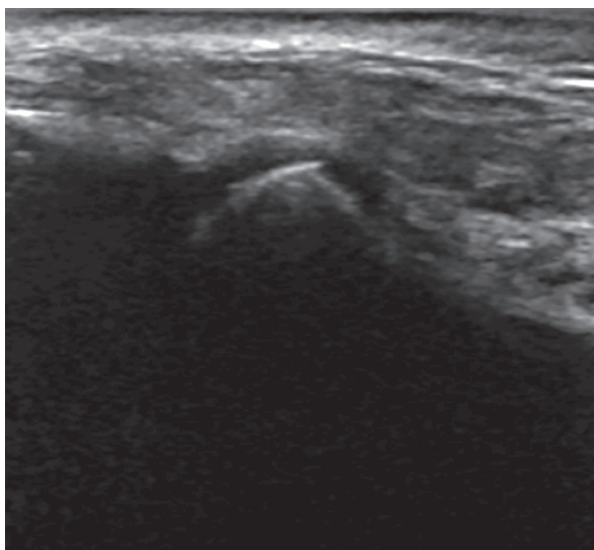


б

Рис. 8. КЛКТ ВНЧС (а - при открытом рте справа, б – при открытом рте слева) пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией.



а



б

Рис. 9. УЗИ ВНЧС пациента П., 18 лет с дистальной окклюзией (а - справа, б – слева).





челюсти, а также костные пролиферации – 39 человек (23 %) (рис. 11 б).

3. Пациенты с травматическими изменениями ВНЧС, определяющимися в виде передней дислокации суставного диска ВНЧС по данным УЗИ – 34 человека (20 %) (рис. 11 в).

4. Пациенты с деструктивными изменениями ВНЧС, определяющимися в виде «изъеденности» контура головки нижней челюсти, симптомами «ниши» по данным УЗИ – 17 человек (10 %) (рис. 11 г).

5. Пациенты с сочетанной патологией ВНЧС – 44 человека (26 %) (рис. 11 д).

### Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что УЗИ является информативным методом диагностики патологии ВНЧС, позволяющим определить воспалительные, дегенеративные, деструктивные и травматические изменения. Воспалительный характер изменений ВНЧС складывается из следующих критериев: расширение суставной щели ВНЧС в переднем, среднем и задних отделах более 3 мм, а также исходя из данных анамнеза о недавних перенесенных острых респираторных вирусных инфекциях, сочетанных воспалительных изменениях соседних суставов. Под дегенеративными изменениями понимается в основном изменения экоструктуры кортикальной пластинки суставной поверхности ВНЧС, которая принимает переменчивую экзогенность с участками неравномерной акустической плотности (способности проводить ультразвуковой луч). Нередко дегенеративные признаки имеются и в других крупных и мелких суставах, что подтверждает системный характер подобных проявлений. Деструктивные изменения чаще всего проявляются в виде значительного сужения суставной щели ВНЧС в переднем, среднем и заднем отделах до критических значений в 0,5-0,6 мм. Диск ВНЧС при этом может находиться, как в центральном положении, так и смещаться вентрально кпереди или дорсально кзади, при этом наблюдается расширение переднего или заднего отдела суставной щели ВНЧС соответственно. Под травматическими изменениями подразумевается смещение диска ВНЧС кпереди или кзади, в сочетании с дисфункцией ВНЧС, жалобами пациента на хруст, боль и щелчки при открывании/закрывании рта. Однако нередко патологии ВНЧС на фоне зубочелюстно-лицевых аномалий имеют полиэтиологичную природу и сочетают в себе множество изменений. Таким образом, УЗИ можно рекомендовать, как скрининговый и уточняющий метод диагностики дисфункции ВНЧС у пациентов с зубочелюстно-лицевыми аномалиями, так как его можно применять массово, ввиду низкой стоимости и безопасности. Однако, несмотря на имеющиеся преимущества, метод УЗИ является операторозависимым и требует соответствующей подготовки специалиста, а также необходимого оснащения кабинета, в котором проводится исследование.

### Литература

1. Васильев А.Ю. Лучевая диагностика в стоматологии: национальное руководство/гл. ред. А.Ю. Васильев. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с
2. Костина И.Н., Кочмашева В.В. Ультразвуковая визуализация височно-нижнечелюстного сустава в норме // Проблемы стоматологии. 2016. № 2(12). С. 95-101.
3. Костина И.Н., Кочмашева В.В. Ультразвуковая диагностика остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава // Проблемы стоматологии. 2016. № 2(12). URL: <https://dental-press.ru/ru/nauka/article/21712/view>
4. Пономарев А.В., Постников М.А., Трунин Д.А. Оценка эффективности ортопедического лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава по данным математического моделирования. // Стоматолог №1(28) - 2018 – Минск. С.96-102.
5. Постников М.А., Слесарев О.В., Андриянов Д.А. **Анатомическое соотношение костных элементов височно-нижнечелюстного сустава у пациентов 6-12 лет и 12-15 лет с дистальной окклюзией.** // Современные проблемы науки и образования. 2017. – № 3.; URL:<http://www.science-education.ru/article/view?id=26487>
6. Постников М.А., Слесарев О.В., Андриянов Д.А. **Рентгеноанатомия височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с зубоальвеолярной и гнатической формами мезиальной окклюзии на этапе планирования ортодонтического лечения.** // Современные проблемы науки и образования. 2017. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27275>
7. Постников М.А., Слесарев О.В., Трунин Д.А., Андриянов Д.А., Испанова С.Н. Автоматизированный анализ рентгеновских изображений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с ортогнатическим прикусом и физиологической окклюзией // Вестник рентгенологии и радиологии. 2019. No 1 (100). С. 6-14. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-1-6-14
8. Проффит У.Р. Современная ортодонтия / пер. с англ. под ред. чл.-корр. РАМН проф. Л.С. Персина. М.: МЕД пресс-информ, 2006. 560 с.
9. Семкин В.А., Рабухина Н.А., Волков С.И. Патология височно-нижнечелюстных суставов. М.: Практическая медицина, 2011. 168 с.
10. Фадеев Р.А., Кузакова А.В. Клиническая цефалометрия. Учебное пособие по диагностике в ортодонтии / Под ред. д.м.н. Р.А. Фадеева – СПб.: ООО «МЕДИ издательство», 2009. – 64 с.
11. Фанакин В.А., Дубровина М.Е. Алгоритм ультразвукового исследования височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с окклюзионно-суставными проблемами // DentalMagazine. 2012. URL: <https://dentalmagazine.ru/posts/algorithm-ultrazvukovogo-issledovaniya-visochno-nizhnechelyustnogo-sustava-u-pacientov-s-okklyuzionno-sustavnymi-problemami.html>
12. Фанакин В.А., Дубровина М.Е., О. И. Филимонова О.И. Опыт ультразвуковой диагностики функ-



циональных нарушений височно-нижнечелюстного сустава у детей // Уральский медицинский журнал. 2010. № 8. С. 49-51.

13. Díaz D.Z.R., Müller C.E.E., Gavião M.B.D. Ultrasonographic study of the temporomandibular joint in individuals with and without temporomandibular disorder. *Journal of oral science*. 2019 Nov 27;61(4):539-543. DOI: 10.2334/josnusd.18-0278. Epub 2019 Oct 5.

14. L. K. S.K., Zachariah GP<sup>1</sup>, Chandran S<sup>1</sup>. Ultrasonography: A step forward in temporomandibular joint imaging. A preliminary descriptive study. *Clinics and practice*. 2019 Jun 28;9(2):1134. DOI: 10.4081/cp.2019.1134. eCollection 2019 May 6.

15. Mujakperuo H.R., Watson M., Morrison R., Macfarlane T.V. (October 2010). Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disor-

ders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (10): CD004715. DOI:10.1002/14651858.CD004715.pub2. PMID 20927737

16. Talmaceanu D., Lenghel L.M., Bolog N., Hedesiu M., Buduru S., Rotar H., Baciut M., Baciut G. Imaging modalities for temporomandibular joint disorders: an update. *Clujul medical*. 2018 Jul;91(3):280-287. DOI: 10.15386/cjmed-970. Epub 2018 Jul 31.

17. Viana S.L., Machado Ribeiro M.C., Beber Machado B. *Joint Imaging in Childhood and Adolescence*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013. 328 p. DOI: 10.1007/978-3-030-11342-1.

18. Yılmaz D., Kamburoğlu K. Comparison of the effectiveness of high resolution ultrasound with MRI in patients with temporomandibular joint disorders. *DentomaxillofacRadiol*. 2019 Jul; 48(5):20180349. DOI: 10.1259/dmfr.20180349. Epub 2019 Feb 28.

## CAZURI CLINICE

**SCLERODERMIA SISTEMICĂ LA BĂRBAT.  
CAZ CLINIC.**

**Rodica SURCHICEANU** - medic rezident anul I,

**Liliana GROPPA** - dr. hab. șt. med., prof. univ.,

**Lucia DUTCA** – asist. univ.

**Svetlana AGACHI** - dr. șt. med., conf. univ.,

**Larisa ROTARU** - dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă  
IP USMF “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373 60-035-671, [surchiceanrodika@mail.ru](mailto:surchiceanrodika@mail.ru)

**Rezumat.**

Sclerodermia sistemică (SSc) este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv caracterizată prin dezvoltarea manifestărilor patologice cutanate, ale aparatului locomotor a organelor interne (cordului, pulmonilor, rinichilor, tractului gastrointestinal) și a dereglărilor vasospastice difuze cauzate de afectarea țesutului conjunctiv cu predominarea fibrozei și de alterarea vasculară de tipul microangiopatiei obliterante.

Aproximativ 15% până la 25% dintre persoanele cu trăsături de sclerodermie sistemică prezintă, de asemenea, simptome ale unei alte afecțiuni care afectează țesutul conjunctiv, cum ar fi polimiozita, dermatomiozita, artrita reumatoidă, sindromul Sjögren sau lupusul eritematos sistemic. Prevalența sclerodermiei sistemice este estimată a varia între 50 și 300 de cazuri la 1 milion de persoane. Din motive necunoscute, femeile au de patru ori mai multe șanse să dezvolte afecțiunea decât bărbații. Raportăm cazul clinic al unui pacient de 45 de ani cu semne clinice și paraclinice de SSc.

**Cuvinte-cheie:** Sclerodermie sistemică, bărbat, țesut conjunctiv.

**Summary. Systemic scleroderma. The peculiarities of affecting the man. Clinical case.**

Systemic sclerosis (SSc) is a systemic connective tissue disease. Characteristics of systemic sclerosis include essential vasomotor disturbances; fibrosis; subsequent atrophy of the skin, subcutaneous tissue, muscles, and internal organs (eg, alimentary tract, lungs, heart, kidney, CNS); and immunologic disturbances accompany these findings.

Approximately 15 percent to 25 percent of people with features of systemic scleroderma also have signs and symptoms of another condition that affects connective tissue, such as polymyositis, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, Sjögren syndrome, or systemic lupus erythematosus.

The prevalence of systemic scleroderma is estimated to range from 50 to 300 cases per 1 million people. For reasons that are unknown, women are four times more likely to develop the condition than men. We report the clinical case of a 45 years old patient with clinical and paraclinical signs of SSc.

**Key-words:** Systemic scleroderma, man, connective tissue.

**Резюме. Системная склеродермия. Особенности поражения у мужчины. Клинический случай.**

Системный склероз (ССч) является системным заболеванием соединительной ткани. Характеристики системного склероза включают существенные вазомоторные нарушения; фиброз; последующая атрофия кожи, подкожной клетчатки, мышц и внутренних органов (например, пищеварительного тракта, легких, сердца, почек, ЦНС); и иммунологические нарушения сопровождают эти выводы.

Приблизительно от 15 до 25 процентов людей с признаками системной склеродермии также имеют признаки и симптомы другого заболевания которое поражает соединительную ткань, такого как полимиозит, дерматомиозит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена или системная красная волчанка.

По оценкам, распространенность системной склеродермии колеблется от 50 до 300 случаев на 1 миллион человек. По неизвестным причинам у женщин в четыре раза больше шансов заболеть, чем у мужчин. Мы сообщаем о клиническом случае пациента в возрасте 45 лет с клиническими и параклиническими признаками ССч.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, мужчина, соединительная ткань.

**Actualitatea problemei.** Sclerodermia sistemică este întâlnită în toată lumea, fără preferințe geografice [2]. Incidența și prevalența bolii este în creștere [5]. Incidența este mai mare de 10 persoane la 1 milion de populație anual. Prevalența este mai mult de 150 per-

soane la un milion de populație. Letalitatea constituie 1,1-5,3 cazuri/1mln populație [4,5]. Femeile sunt mai frecvent afectate, raportul între femei și bărbați fiind 3-7:1, în mediu 4:1[8]. Vârsta cea mai afectată este de 30-50 de ani, dar modificările inițiale apar, de obicei,

la vârsta mai tânără [6]. Incidența și prevalența bolii în Republica Moldova este similară cu cea mondială [8].

**Materiale și metode:** Evaluarea clinico- paraclinică a unui caz de Sclerodermie Sistemică la bărbat.

**Rezultate.** Pacientul B.O. 45 ani, a fost internat în secția de Reumatologie a IMSP SCM "Sfânta Treime" pe data de 14.01.2020

**Acuze la internare** – Locale: dureri în articulațiile talo-crutale în zona ulcerelor trofice, redoare în articulațiile interfalangiene ale mâinilor cu durată de pînă la 30 minute, periodic cardialgii apăsătoare, disfație, disfonie, dizurie.

Generale: slăbiciune generală, vertigii, fatigabilitate, crampe musculare.

**Anamneza bolii** – Se consideră bolnav ~15 ani, cînd a observat, că sa modificat vocea, ( a apărut disfonie). Cu ~8 ani în urmă au apărut ulcere trofice în regiunea articulațiilor talo-crutale drepte, apoi repede și pe cea stîngă, s-dr Raynaud. Pe parcursul a 6 ani s-a tratat doar la chirurși cu diagnosticul de Trombangiită obliterantă, însă ulcerelor nu au regresat. La sfârșitul anului 2019 a fost consultat de reumatolog și pentru I dată a fost stabilit diagnosticul de Sclerodermie de sistem, dar tratament specific nu a primit. Este invalid gr. II.

**Anamneza vieții** – Condiții de trai - nesatisfăcătoare. Regim alimentar nesatisfăcător. În copilărie s-a dezvoltat asemenea semenilor. Locuiește singur. Părinți nu are (pe tata nu la cunoscut, mama - a decedat în 1994 de ciroză hepatică, frați, surori - nu are).

#### Examenul obiectiv:

Conștiința – clară. Atitudinea – activă. Constituția – astenică. Nutriția – redusă, IMC:18

Tegumentele – pale, uscate, indurate, cu zone de hiperpigmentare, elasticitatea pielii este redusă, live-

do reticularis pe membrele inferioare, s-dr Raynaud, ulcere trofice în regiunea maleolelor tibiale bilateral. Calcinat subcutanate în regiunea articulațiilor coateilor bilateral și pe pavilioanele urechilor.

Fața are aspect de mască, nasul este ascuțit, gura are tendință spre „chiset”, pliurile tegumentare de pe frunte sunt șterse.

Articulațiile – dureri, contracturi și reducerea mobilității la nivelul articulațiilor interfalangiene ale mâinilor. Mușchii – mialgii și atrofiile musculare la nivelul mușchilor gambieni.

În pulmonic - auscultativ, pe toată aria pulmonară, se atestă murmur vezicular diminuat bazal bilateral. FR – 19/min. Zgomotele cardiace atenuate, acc. Zg. II la artera pulmonară. Suflu sistolic în proiecția valvei tricuspide. Contractiile cordului – ritmice. FC-C=Ps= 76 b/min. TA – 100/70 mm col Hg la ambele mâini. Abdomenul – suplu, sensibil la palpate profundă în reg. epigastrică. Limba umeda, saburală, disfație. Ficatul, splina – nu depășesc limitele normei. Scaunul – regulat, periodic constipație, ce alternează cu diaree. Dizurie. Topotamentul lombar – negativ bilateral. Organele genitale nedezvoltate, în scrot se palpează ambele testicule, atrofiat (hipoplazie), cu diametru ~1cm.

#### Examinări paraclinice:

Rezultatele examinărilor de laborator și instrumental în staționar:

**Analiza generală a sîngelui** (15.01.2020) - se atestă accelerarea VSH-19 mm/oră. În analiza bi-ochimică din 15.01.2020 - fără particularități.

**Analiza generală a urinei** (15.01.2020) - eritrocite modificate - 5-7 în c/v, mucozit.- +++ , bact.- +.

**Proba Neciporencu** (16.01.2020) - Leucocite – 100; Eritrocite -0; cilindri - 0.

**Analiza hormonilor** (16.01.2020): Testosteron- **0,39** (norma 3-12); LH- **17,0** (0,5-10,0); FSH- **43,0** (1,3-11,5).



Indurația, atrofia pielii, s-dr Raynaud



Ulcer trofice în regiunea maleolelor tibiale bilateral



Calcinat subcutanat – cotul drept



Calcinat subcutanat – urechea stângă



Livedo reticularis pe membrele inferioare



Fața cu aspect de mască

**ECG** (14.01.2020) - ritm sinusal, AE- interm., FCC- 66 b/min, bloc incomplet de ram drept al fascic. Hiss. **Spirometria** (15.01.2020) – Restricție severă. Vârsta pulmonilor – mai mult de 100 ani.

**USG organelor cavității abdominale** (16.01.2020) – Ficat – contur regulat, dimensiuni: lob drept – 130 mm, lob stâng – 68 mm, parenchimul omogen, cu reflectivitate ușor sporită. Căile biliare intrahepatice – nedilate, v. Portae – 11mm, v. Spleniceae – 5mm. Colecistul – forma deformată, dimensiuni normale, pereții îngroșați, cudură la nivelul treimii medii, calculi – abs. Coledocul – diametru normal. Pancreasul – contur regulat, dimens. normale, struct. omogenă, ușor sporită. Splina - 90×35 mm. V. Urinară ~600 cm<sup>3</sup>, pereții neîngroșați, calculi – abs. Prostata - 35×26 mm, ușor sporită, neomogenă, cu câteva calciferi. Glanda tiroidă – lob drept - 15×10 mm, lob stg - 15×9,2×36 mm, istmul – 2,5 mm, contur regulat, neomogenă, medie, cu zone hipocogene.

**EMG** (27.12.2019) Concluzie: Ușoară scădere a vitezei de conducere pe nn. periferici ai extremităților. Scăderea considerabilă a amplitudinii răspunsului

motor nn. periferici ai membrelor inferioare. (n. Peronier stâng A=1,0mV, TLD=5,0 V=38m/sec; n. Tibial drept- A=1,6 mV, TLD=3,1 V=38m/sec; n. Median drept- A= 4,1 mV, TLD= 4,1 V= 48 m/sec).

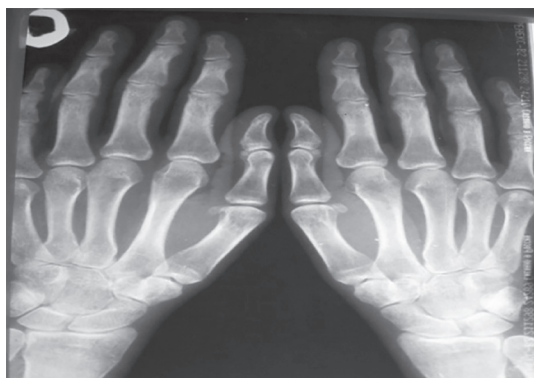
**ECO-CG doppler a cordului** (20.02.2020) - Valvele mitrale sunt moderat indurate. Configurația mișcării lor este păstrată. VAO, VT, VAP sunt intacte. Cavitățile cordului nu sunt dilatate. Funcția de pompă și contractilitate a mușchiului VS sunt bune, FE~62%.

**Doplerografia vaselor membrelor inferioare** (25.01.2020).

Arterele – tablou de arterioscleroză a arterelor distale ale membrelor inferioare (microangiopatie). Venele – tabloul angiografic ultrasonor și hemodinamic al venelor membrelor inferioare este în limitele normei.

**Diagnosticul clinic:** Sclerodermie de sistem, ev cronică, st. II, act. II, cu afectarea tegumentelor („edem dur”, indurație, atrofie, hiperpigmentare, s-m Raynaud, ulcere trofice pe gambe), articulațiilor (artralgie, miozită sclerozantă, calcinoză subcutanată), cordului (cardioscleroză, indurația valvei mitrale),





Radiografia membrelor superioare(15.01.20)



Radiografia plantelor(15.01.2020)

pulmonilor (pneumoscleroză), tractului digestiv (esofagită, duodenită), sistemului nervos (polineuropatie periferică, dereglări vegetative). Hipogonadism primar.

Tratamentul efectuat în secție este adecvat schemelor de tratament în sclerodermie și include:

1. Comp. Cuprenil ( inițial în doze de 250 mg în zi, timp de 2 săptămâni, mai apoi doza se mărește pînă la 500 mg în zi timp de 2 săptămâni, pînă se ajunge la 750 mg în zi- 2 săptămâni, timp de 1 lună. Doza se poate de micșorat treptat, fără afectarea efectului terapeutic dorit).

2. Comp. Pentoxiflinum (în doză de 600 mg, de 2 ori în zi - 1 lună - cura se repetă de 6 ori pe an).

3. Comp. Flavotan (0,4 mg x 3 ori/zi, timp de 1 lună - repetat de 6 ori/an).

4. Sol. Vasoprostan 5ml/zi în perfuzie i/v, Nr.10.

### Concluzii și discuții:

Sclerodermia este o maladie generalizată a țesutului conjunctiv, se întâlnește în toată lumea, afectează toate rasele. Afectează mai des femeile, raportul f:b 3-7:1. În mediu 4:1. La bărbați evoluează mai grav, predominând procesele de fibrozare în toate organele, deseori complicîndu-se cu insuficiențe. Predictorii clinici negativi includ: sexul masculin, tipul afro-americanilor, debutul bolii la o vîrstă înaintată, un IMC scăzut. Anticorpții anti topoizomeraza și anti ARN polimeraza au fost de asemenea asociați cu mortalitatea legată de ScS. Cercetătorii au identificat variații ale mai multor gene care pot influența riscul dezvoltării sclerodermiei sistemice [2]. Cele mai frecvent asociate gene aparțin unei familii de gene numite complexul de antigen leucocit uman (HLA). Variațiile normale ale altor gene legate de funcția imunitară a organismului, precum IRF5 și STAT4, sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de a dezvolta sclerodermie sistemică [1,2]. Variațiile genei IRF5 sunt asociate în mod specific cu sclerodermia sistemică cutanată difuză iar a genei STAT4 este asociată cu scleroder-

mia sistemică cutanată limitată. Ambele gene IRF5 și STAT4 joacă un rol în inițierea răspunsului imun [3].

**Clasificare.** Pacienții cu sclerodermie sunt clasificați în subtipuri ale bolii în funcție de extinderea leziunilor. Există două forme clinice majore de sclerodermie: cea sistemică și cea localizată, la care se adaugă și sclerodermia din sindroamele overlap [4].

**Principii de tratament:** Sclerodermia este una dintre afecțiunile reumatologice cu cea mai ridicată mortalitate avînd în vedere heterogenitatea clinică [3]. În pofida numeroaselor progrese făcute totuși în ultimii ani în rîndul terapiilor, nici un tratament nu a fost dovedit să modifice mortalitatea globală și să influențeze semnificativ evoluția și extensia fibrozei [5].

### Bibliografie:

1. McNearney TA, Revelle JD, Mayes, Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic and behavioral factors, *Arthritis Rheum*, 2012; 21: 2825–2835.
2. Arnett FC, Gourh P, (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African American and Hispanic cases and 1000 controls, *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(5): 822-827.
3. Radu Păun: *Tratat de Medicină Internă –Reumatologie*, volumul 2: 911-925.
4. Lucian Buligescu, Corneliu Zeană, Dan Cheța, Sandu Spanache, Ioan Guțiu, Ionel Copaci, Tiberius Mogoș, Otilia Moțoi ș.a. *Medicină Internă*: 860-867.
5. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr; 40(2): 78-83. doi: 10.1007/s12016-010-8198-y. Review. Citation on PubMed.
6. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/systemic-scleroderma#sourcesforpage>.
7. DAN L. LONGO Harrison - Manual de medicina.
8. [http://www.scr.md/upload/files/Sclerodermia\\_scr.pdf](http://www.scr.md/upload/files/Sclerodermia_scr.pdf).

### Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foi, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
  - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
  - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
  - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
  - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
  - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

### Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
  - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
  - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
  - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
  - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
  - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
  - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
  - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
  - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
  - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
  - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țibîrnă, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

**5. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

**6. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

**7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

**8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, director

**9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

**10. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

**11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

### **DRAGI CITITORI,**

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.



Bun de tipar 07.10.2020  
Format 60x84/8  
Coli de tipar 27,75  
Tiraj ex. 130 ex.  
Comanda nr. 202378

Tipografia "Capatina Print" SRL  
str. Columna, 170