

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

THE CONGRESS

OF NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
DEDICATED TO THE 75th ANNIVERSARY

21

23

October
2020



SUMAR

CONTENT

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARTICOLE DE SINTEZĂ Stanislav Groppa, Eremei Zota, Adrian Bodiu, Alexandru Gasnaș, Pavel Gavriiliuc, Natalia Ciobanu, Pavel Leahu, Igor Crivorucica, Cristina Barbu, Danu Glavan, Tatiana Bălănuță Recomandările și strategiile actuale de tratament al accidentului vascular cerebral ischemic acut: articol de sinteză | 4 | REVIEW ARTICLES Stanislav Groppa, Eremei Zota, Adrian Bodiu, Alexandru Gasnas, Pavel Gavriiliuc, Natalia Ciobanu, Pavel Leahu, Igor Crivorucica, Cristina Barbu, Danu Glavan, Tatiana Balanuta Recommendations and current strategies for the treatment of acute ischemic stroke: review article |
| Gheorghe Plăcintă, Dan Croitoru Aspecte fiziologice, fiziopatologice și clinice în COVID-19 | 22 | Gheorghe Placinta, Dan Croitoru Physiological, pathophysiological and clinical aspects in COVID-19 |
| ARTICOLE DE CERCETARE Daniela Efremova, Stanislav Groppa Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova: studiu descriptiv | 31 | RESEARCH ARTICLES Daniela Efremova, Stanislav Groppa Stroke risk factors in young adults in the population of the Republic of Moldova: a descriptive study |
| Eugen Tcaciuc, Tiberiu Holban, Gheorghe Plăcintă, Sergiu Vasilița, Denis Ardeleanu, Cătălina Olaru-Stăvilă Tratamentul antiviral al hepatitei cronice virale C în Republica Moldova | 40 | Eugen Tcaciuc, Tiberiu Holban, Gheorghe Placint^{3†}, Sergiu Vasilita, Denis Ardeleanu, Catalina Olaru-Stavila Antiviral treatment of chronic viral hepatitis C in Republic of Moldova |
| ARTICOLE SPECIALE Suman Serghei Variabilitatea ramurilor trunchiului celiac, afluențelor venei porta și aplicabilitatea practică prin prisma variabilității anatomice | 50 | SPECIAL ARTICLES Suman Serghei The variability of the branches of the celiac trunk, tributary veins and practical applicability in terms of anatomical variability |
| Eugen Melnic Fără patologie, nu există medicină | 58 | Eugen Melnic Without pathology, there is no medicine |
| Anatolie Vișnevschi Medicina de laborator: actualități și perspective | 64 | Anatolie Visnevschi Laboratory medicine: actualities and perspectives |
| Nicolae Bacinschi Preparatele de origine entomologică: ipoteze, mecanisme, perspective | 72 | Nicolae Bacinschi Drugs of entomological origin: hypotheses, mechanisms, perspectives |
| Olga Penina Aspectele demografice ale sănătății populației în Republica Moldova: tendințe și perspective | 81 | Olga Penina Demographic aspects of population health in the Republic of Moldova: trends and perspectives |
| Serghei Cebanu Importanța promovării sănătății și educației pentru sănătate în rândul tinerilor | 89 | Serghei Cebanu The importance of health promotion and health education among young people |
| Angela Paraschiv Epidemiologia – știința pentru sănătatea populației | 97 | Angela Paraschiv Epidemiology – the science for population health |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lucia Mazur-Nicorici Incursiune în istoricul reumatologiei, de la origini la prezent | 109 | Lucia Mazur-Nicorici Incursion in the history of rheumatology, from origins to the present |
| Natalia Caproș Concepte de suport în boala arterială coronariană și pandemia COVID-19 | 119 | Natalia Capros Concepts of support in coronary artery disease and COVID-19 pandemic |
| Jana Chihai Tulburările de anxietate – problema acută de sănătate mintală | 128 | Jana Chihai Anxiety disorders – an acute mental health problem |
| Sergiu Ungureanu Metodă alternativă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior | 137 | Sergiu Ungureanu Alternative method of treatment of lower esophageal sphincter incompetence |
| Vitalii Ghicavii Endovideochirurgia în urologia națională: evoluția tehnologică și a criteriilor de apreciere | 144 | Vitalii Ghicavii The use of endovideosurgery in national urology: technological advance and assessment criteria |
| Sergiu Vetricean Locul și rolul otorinolaringologiei în rândul specialităților medicale la începutul mileniului III | 154 | Sergiu Vetricean The role and place of otorhinolaryngology among medical specialties at the beginning of the third millennium |
| Dumitru Casian Chirurgia vasculară contemporană: simbioză între măiestrie, știință și tehnologie | 161 | Dumitru Casian Contemporary vascular surgery: the symbiosis of mastery, science and technology |
| Angela Ciuntu Nefrologia pediatrică – trecut și perspective | 170 | Angela Ciuntu Pediatric nephrology – the past and perspectives |
| Iurie Dondiuc Obstetrică și ginecologie – specialitate cu tradiții, inovații, provocări și oportunități moderne | 178 | Iurie Dondiuc Obstetrics and gynecology – a field with traditions, innovations, challenges and modern opportunities |
| Jana Bernic Chirurgia pediatrică: trecut, prezent și viitor | 187 | Jana Bernic Pediatric surgery: past, present, future |
| Vladimir Valica Cercetarea în Centrul Științific al Medicamentului: realizări și perspective | 197 | Vladimir Valica Research in the Scientific Center of Medicine: achievements and perspectives |
| Livia Uncu Aspecte de elaborare și utilizare a produselor farmaceutice combinate | 206 | Livia Uncu Aspects of development and use of combined pharmaceutical products |
| Nicolae Ciobanu Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și hepatoprotectoare | 216 | Nicolae Ciobanu Biological and phytochemical study of medicinal plants with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective action |

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

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

Redactor-șef:

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

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Iana Burmistr, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

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

Bilingual edition: Romanian, English

Founder:

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

Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belii, Romanian redactor
Iana Burmistr, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

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

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 500 ex.

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



Editorial board

HONORARY MEMBERS

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

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

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

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

ARTICOL DE SINTEZĂ

Recomandările și strategiile actuale de tratament al accidentului vascular cerebral ischemic acut: articol de sinteză

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†}, Adrian Bodiu^{1,2,4†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†}, Pavel Gavriliuc^{1,2†}, Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Pavel Leahu^{1,2,4†}, Igor Crivorucica^{2,4†}, Cristina Barbu^{2,4†}, Danu Glavan^{1,2,4†}, Tatiana Bălănuță^{2,4†}

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

²Departamentul Neurologie, Epileptologie și Boli Interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Laboratorul de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

⁵Centrul Național de Epileptologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Manuscript received on: 05.06.2020

Accepted for publication on: 08.08.2020

Autor corespondent:

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM
Catedra de neurologie nr. 2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppa@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tema criteriilor de selecție pentru tratamentul prin trombectomie sau tromboliză încă este dezbătută, din considerente că acestea, conform unor autori, tind spre a fi niște factori de prognostic ai unei evoluții favorabile și ar priva unii pacienți de tratamente eficiente.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza datelor din literatură, protocoale locale și ghiduri internaționale referitoare la managementul accidentului vascular ischemic acut.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Lucrarea reprezintă o sinteză a celor mai recente articole și ghiduri în managementul accidentului vascular ischemic acut în vederea grăbirii implementării recomandărilor acestora la nivel regional.

REVIEW ARTICLE

Recommendations and current strategies for the treatment of acute ischemic stroke: review article

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†}, Adrian Bodiu^{1,2,4†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†}, Pavel Gavriliuc^{1,2†}, Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Pavel Leahu^{1,2,4†}, Igor Crivorucica^{2,4†}, Cristina Barbu^{2,4†}, Danu Glavan^{1,2,4†}, Tatiana Balanuta^{2,4†}

¹Chair of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of Neurology, Epileptology and Internal Diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Laboratory of Cerebrovascular Diseases and Epilepsy, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

⁵National Center for Epileptology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.06.2020

Accepted for publication on: 08.08.2020

Corresponding author:

Stanislav Groppa, PhD, univ. prof., academician of ASM
Chair of neurology no. 2
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppa@gmail.com

What is not known yet, about the topic

The issue of selection criteria for thrombectomy or thrombolysis is still debated as, according to some authors, these tend to be prognostic factors for a favorable outcome and would deprive some patients of effective treatments.

Research hypothesis

Systematization and analysis of data from the literature, local protocols and international guidelines related to the management of acute ischemic stroke.

Article's added novelty on this scientific topic

The paper is a synthesis of the latest articles and guidelines in the management of acute ischemic stroke in order to speed up the implementation of their recommendations at the regional level.

Rezumat

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate în lume. Recunoașterea precoce a simptomelor unui AVC este esențială pentru a solicita asistență în timp util. În ultimul deceniu au fost publicate mai multe protocoale, ghiduri și recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed* și *Google Scholar*, aplicând cuvintele cheie: „accident vascular cerebral”, „tromboliză”, „trombectomie”, „ghid”, „protocol” și „tratament”. Au fost segregate publicațiile în extenso apărute în reviste recunoscute prioritar pe perioada ultimilor 5 ani. A fost selectată și procesată informația despre diagnosticul, tratamentul și prognosticul AVC ischemic, astfel bibliografia finală a inclus 76 referințe.

Rezultate. Bibliografia finală conține 76 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză. Este de evidențiat faptul că în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese substanțiale în opțiunile de tratament ale AVC ischemic. Medicina bazată pe dovezi a demonstrat că tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuție, efectuată prin terapia trombolitică și trombectomie endovasculară, care permit restabilirea fluxului sanguin în zona afectată a creierului, îmbunătățind rezultatele funcționale. Astfel, la etapa actuală tratamentul trombolitic intravenos cu activator recombinat al plasminogenului tisular reprezintă unicul tratament farmacologic aprobat în AVC ischemic acut, iar terapia endovasculară este standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic provocat de ocluzia unui vas mare. Algoritmii operaționali elaborați permit minimalizarea timpului „ușă-ac” prin selectarea rapidă a pacienților și implică o evaluare clinică minuțioasă, imagistică cerebrală și vasculară

Concluzii. Tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuție, efectuată prin terapia trombolitică și terapia endovasculară, reprezentând standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic. Selecția adecvată a candidaților și folosirea dispozitivelor de ultimă generație, ne oferă rezultate bune în rata recanalizării și evoluției clinice.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, tratament, reperfuție.

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) reprezintă a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate în lume [1, 2]. AVC reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și dizabilitate pe termen lung în Europa, iar modificările demografice au dus la o creștere atât a incidenței, cât și a prevalenței acesteia. Ponderele AVC în structura bolilor cerebrovasculare în Republica Moldova, în medie, constituie 25,0%. Media incidenței AVC, în perioada 2004-2014, a fost egală cu 9,5 cazuri la 10000 locuitori (AVC ischemic – 6,4 și hemoragic – 3,2 cazuri la 10000 locuitori). Media mortalității prin AVC,

Abstract

Introduction. Stroke is the second leading cause of death and the third leading cause of disability in the world. Early recognition of the symptoms of a stroke is essential to seek timely assistance. Several protocols, guidelines and recommendations on stroke management or the management of specific aspects of stroke have been published in the last decade.

Material and methods. Review type study. Bibliographic search in *PubMed* and *Google Scholar* databases, applying the keywords: “stroke”, “thrombolysis”, “thrombectomy”, “guide”, “protocol” and “treatment”. The full articles published in known journals during the last 5 years as a priority have been selected. Information on ischemic stroke diagnosis, treatment, and prognosis was selected and processed, so the final bibliography included 76 references.

Results. The final bibliography contains 76 relevant sources, which were considered representative for the materials published on the topic of this synthesis article. It is noteworthy that substantial progress has been made in the treatment options for ischemic stroke in the last decade. Evidence-based medicine has shown that the specific treatment of acute stroke is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular thrombectomy, which allow the restoration of blood flow in the affected area of the brain, improving functional results. Thus, at the current stage, intravenous thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator is the only approved pharmacological treatment in acute ischemic stroke, and endovascular therapy is the standard of treatment for patients with ischemic stroke caused by large vessel occlusion. The elaborated operational algorithms allow the minimization of the “door-needle” time by quick selection of patients and involve a thorough clinical evaluation, cerebral and vascular imaging.

Conclusions. The specific treatment of acute ischemic stroke is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular therapy, representing the standard of treatment of patients with ischemic stroke. The proper selection of candidates and the use of state-of-the-art devices give us good results in the rate of recanalization and clinical evolution.

Key words: stroke, treatment, reperfusion.

Introduction

Stroke is the second leading cause of death and third cause of disability in the world [1, 2]. Stroke is the leading cause of long-term morbidity and disability in Europe, and demographic changes have led to an increase in both its incidence and prevalence. The share of stroke in the structure of cerebrovascular diseases in the Republic of Moldova, on average, is 25.0%. The average incidence of stroke, in the period 2004-2014, was equal to 9.5 cases per 10,000 inhabitants (ischemic stroke – 6.4 and hemorrhagic stroke – 3.2 cases per 10,000 inhabitants). The average mortality from stroke, entirely by re-

integral pe republică, constituie 201,2 (zona de Nord – 266,1, Centru – 152,6 și Sud – 235,7) cazuri la 100000 de locuitori [3]. În ultimul deceniu au fost publicate mai multe protocoale, ghiduri și recomandări cu privire la managementul AVC sau de management al unor aspecte specifice ale AVC-ului [4-7]. Mai recent, Registry of Stroke Care Quality se focalizează asupra studierii și elaborării standardelor de îngrijire și asupra nevoilor de cercetare din Europa [8]. În viitor, o armonizare globală a ghidurilor de AVC va fi în atenția Organizației Mondiale de AVC, sprijinită de Organizația Europeană de AVC și de alte societăți regionale și naționale de AVC.

Conceptul de timp în accidentul vascular cerebral

Conceptul „timpul este creier” este viabil și în prezent, cu aproximativ 1,9 milioane de neuroni pierduți la fiecare minut de ischemie. Această noțiune înseamnă pur și simplu că, cu cât mai mult timp trece înainte ca un pacient cu AVC să primească tratament, cu atât consecințele vor fi mai grave. În același timp înseamnă că, dacă AVC este tratat imediat, leziunile cerebrale vor fi reduse la minimum. Cu toate acestea, în afară de timp se asociază mai mulți factori care determină gradul final de leziune. Astfel de factori includ circulația colaterală [9], răspunsul inflamator; necesitatea metabolică și leziunile anterioare cerebrale [10]. Volumul de mismatch prin difuzie ponderată (DWI) / secvențe de recuperare a inversiunii atenuate de fluid (FLAIR) determinat prin rezonanță magnetică (IRM) și volumul de mismatch prin perfuzie la tomografie computerizată (CT) în triajul pacientului cu AVC la peste 6 ore de la debutul simptomelor sunt instrumente potențiale pentru a identifica pe cei care ar putea beneficia în continuare de tratament prin trombectomie. În mai 2017, au fost prezentate rezultatele studiului DAWN ce au arătat o creștere dramatică a probabilității unui rezultat favorabil în rândul pacienților cu ocluzie a vaselor mari care aveau un profil imagistic favorabil la CT cu perfuzie [11, 12]. Se estimează că 2% - 5% dintre pacienții cu AVC sunt eligibili pentru tratament pe baza acestor constatări.

DEFUSE-3, un studiu multicentric, a concluzionat recent că la pacienți selectați, la 6-16 ore de la debutul simptomelor, terapia endovasculară este superioară terapiei medicale. Criteriile de includere au vizat pacienții cu variabile fiziologice mai bune în obținerea unor rezultate mai bune și au fost incluși pacienții cu scala National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 6 , volumul infarctului < 70 ml la perfuzie CT sau DWI și un volum de mismatch de cel puțin 15 ml la investigațiile imagistice prin perfuzie [13]. Este important de menționat, că, acest studiu a inclus pacienți cu vârsta de până la 90 de ani, analiza subgrupului relevând beneficiile, indiferent de vârstă, având în vedere că sunt îndeplinite criteriile de includere.

Acest studiu și studiile anterioare au folosit, scorul Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) ca instrument de screening, pentru a evalua volumul de infarct cerebral la CT, la pacienții cu AVC în bazinul arterei cerebrale medii (ACM). Acest scor variază de la 0 la 10, prin care 10 nu prezintă semne de infarct acut, în timp ce 0 reprezintă un infarct complet al teritoriului ACM [13, 14].

Efectuarea investigațiilor imagistice facilitează luarea deciziilor și este o componentă obligatorie în managementul pacienților cu AVC.

public, is 201.2 (North area – 266.1, Center – 152.6 and South – 235.7) cases per 100,000 inhabitants [3]. Several protocols, guidelines and recommendations on stroke management or the management of specific aspects of stroke have been published in the last decade [4-7]. More recently, the Registry of Stroke Care Quality focuses on the study and development of care standards and research needs in Europe [8]. In the future, a global harmonization of stroke guidelines will be the focus of the World Stroke Organization, supported by the European Stroke Organization and other regional and national stroke societies.

Significance of time in stroke

The notion of “time is brain” is still key, with an estimated 1.9 million neurons lost with each minute of ischemia. It simply means that the more time passes before a stroke patient receives treatment, the worst the repercussions will be. But it also means that if the stroke is treated immediately, brain damage will be minimized. However, many factors beside time determine the ultimate extent of injury. Such factors include collateral circulation [9], inflammatory response, metabolic demand, and premonitory leukoaraiosis burden [10]. Diffusion-weighted imaging (DWI) / Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) mismatch on magnetic resonance imaging (MRI) and perfusion computer tomography (CT) mismatch in the triage of stroke patient presenting beyond 6 h are potential tools to identify those who might still benefit from treatment in that frame. In May 2017, the results of the DAWN trial were announced and showed a dramatic increase in the likelihood of a favorable outcome among patients with large vessel occlusion who had a favorable imaging profile on CT perfusion [11, 12]. An additional 2%-5% of stroke patients are estimated to be eligible for treatment based on these findings.

DEFUSE-3, a multicenter, open label trial, has recently concluded that in selected patients endovascular therapy is superior to medical therapy, 6-16 hours after stroke onset. Inclusion criteria aimed at selecting patient with better physiologic variables in obtaining better outcomes and these included those with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ≥ 6 , core infarct volume of < 70 mL on CT perfusion or DWI, and mismatch volume of at least 15 mL on perfusion imaging [13]. Off note, this study included patients up to 90 years of age, with subgroup analysis revealing benefit irrespective of age given the inclusion criteria are met [14].

These and prior studies also used the Alberta Stroke Program Early CT (ASPECT) score as a screening tool, to evaluate for infarct volume on head CT, in cases with middle cerebral artery (MCA) strokes. This score ranges from 0 to 10, whereby 10 shows no signs of acute infarction, whereas 0 represents a complete MCA territory infarction [13, 14].

Standardization and automation of image processing, ultimately facilitating decision-making, is an area of interest and development.

Newer concept in neuroprotection

Concurrently, neuroprotection has gained ground with multiple ongoing trials. The FAST-MAG trial studied the potential effect of high-dose magnesium sulfate in the prehospital

Concepte actuale de neuroprotecție

În ultima perioadă tot mai multe studii sunt efectuate pentru a demonstra neuroprotecția unor medicamente. Studiul FAST-MAG a studiat efectul neuroprotectiv al sulfatului de magneziu în doze mari la etapa pre-spital (adică ambulanța) la pacienții în care se suspectă un AVC acut. Studiul nu a arătat beneficii sau efecte adverse la 90 de zile de la administrarea de magneziu, dar a dovedit fezabilitatea administrării timpurii a medicamentului înainte de sosirea în spital [15]. Alte studii recente cu rezultate negative similare au inclus eritropoietina [16], dapsona [17], citicolina [18] și albumina [19]. Studiile în curs includ terapia cu statine în studiul NeuSTART [20], Tocotrienol în studiul SATURN [21] și pioglitazonă [22].

Prevenția secundară a AVC include mai multe studii în curs de desfășurare. Inhibiția orientată spre trombocite la un atac ischemic tranzitor și AVC ischemic minor (studiu POINT) vizează evaluarea beneficiului antiplachetarelor în terapie duală (aspirină și clopidogrel) timp de 3 luni în prevenirea evenimentelor vasculare majore [23]. Mai mult, au fost publicate recent trei studii care indică faptul că la pacienți selectați, închiderea foramenului oval persistent (FOP) este benefică, dar nu este lipsită de risc, în special complicațiile endovasculare și fibrilația atrială. Pacienții cu un FOP mare asociat cu aneurism septal sau cu un șunt intraatrial mare beneficiază cel mai mult. Beneficiul închiderii FOP în comparație cu terapia antiplachetară a fost net superior la o monitorizare de lungă durată [24-26].

Pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară (sau flutter atrial) și un scor CHA₂DS₂Vasc de 1 sau mai mult prezintă un risc crescut de evenimente embolice și necesită anticoagulare pe tot parcursul vieții. Scorul CHA₂DS₂Vasc este un scor dat comorbidităților cunoscute pentru creșterea riscului de tromboembolism în fibrilația atrială și include insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă, diabet, antecedente de AVC / atac ischemic tranzitoriu (AIT) și sex feminin [27]. Din punct de vedere istoric, acest lucru a fost realizat cu warfarină (un antagonist al vitaminei K). Cu toate acestea, datorită necesității unei monitorizări frecvente a nivelurilor terapeutice a Raportului internațional normalizat (INR) și dificultății în menținerea intervalului terapeutic, pe piață au fost introduse o nouă clasă de anticoagulante. Aceste medicamente, inclusiv dabigatran, care este un inhibitor direct al trombinei, apixaban, rivaroxaban și edoxaban (inhibitori ai factorului Xa), sunt la fel de eficiente ca warfarina cu riscuri mai mici de hemoragii majore. În plus față de fibrilația atrială, indicațiile pentru utilizarea inhibitorilor direcți includ tromboza venoasă profundă, care poate duce la AVC în cadrul unui FOP, denumit AVC paradoxal. Limitările majore ale acestor medicamente sunt lipsa inversării în cazul unei hemoragii majore. S-a postulat că dializa este eficientă în scăderea concentrațiilor serice active ale respectivelor medicamente; în plus, dabigatran are un agent de inversare, idarucizumab [28]. Noi strategii și agenți de inversare sunt în curs de desfășurare.

Studiul COMPASS recent încheiat a analizat beneficiile agenților antitrombotici duali, rivaroxaban și aspirina, comparându-le cu aspirina în monoterapie sau cu rivaroxaban în monoterapie, la pacienții cu boală vasculară. Pacienții incluși au

setting (i.e., ambulance) in patients with suspected acute ischemic stroke (AIS). The study did not show benefit or harm of magnesium administration at 90 days, yet proved the feasibility of early administration of medications prior to hospital arrival [15]. Other recent studies with similar negative outcomes included erythropoietin [16], dapsone [17], citicolina [18], and albumin [19]. Ongoing trials include statin therapy in the NeuSTART study [20], Tocotrienol in the SATURN study [21], and pioglitazone [22].

Secondary stroke prevention has also gained traction, with several studies in the pipeline. The Platelet-Oriented Inhibition in New transient ischemic attacks (TIA) and Minor Ischemic Stroke (POINT trial) aims at evaluating the benefit of dual antiplatelets (aspirin and clopidogrel) for 3 months in preventing major vascular events [23]. Furthermore, three trials have been recently published indicating that in selected patients, patent foramen ovale (PFO) closure is beneficial, but is not without risk, specifically device complications and atrial fibrillation. Patients with a large PFO associated with septal aneurysm or a large intra-atrial shunt benefit the most. The benefit in PFO closure compared with antiplatelet therapy was persistent during long-term follow-up [24-26].

Patients with nonvalvular atrial fibrillation (or atrial flutter) and a CHA₂DS₂Vasc score of 1 or more are at high risk of embolic events and benefit from lifelong anticoagulation. The CHA₂DS₂Vasc score is a score given to comorbidities known to increase the risk of thromboembolism in atrial fibrillation and includes congestive heart failure, hypertension, age, diabetes, history of stroke/transient ischemic attack (TIA) and female gender [27]. Historically, this was accomplished with warfarin (a vitamin K antagonist). Yet, due to the need of frequent monitoring of therapeutic levels of International Normalized Ratio (INR), and the difficulty in maintaining this therapeutic range, a novel class of anticoagulants have been introduced to the market. These medications, including dabigatran which is a direct thrombin inhibitor, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban (Factor Xa inhibitors), are as effective as warfarin with lower risks of major hemorrhages. In addition to atrial fibrillation, indications for use of the direct inhibitors include deep venous thrombosis, which can lead to strokes in the setting of a PFO, termed as paradoxical strokes. The major limitations of these medications are the lack of reversal in case of a major hemorrhage. Dialysis has been postulated to be effective in decreasing the active serum concentrations of said medications; in addition, dabigatran has a reversal agent, idarucizumab [28]. New reversal agents and strategies are in the pipeline.

The recently concluded COMPASS study analyzed the benefits of dual antithrombotic agents, rivaroxaban and aspirin, comparing it with single antithrombotic agent - aspirin alone or rivaroxaban alone, in patients with stable vascular disease. The included patients were those with coronary artery disease and peripheral vascular disease, in addition to asymptomatic carotid atherosclerotic disease. The study revealed that combination of low-dose rivaroxaban and aspirin decreases risk of cardiovascular events including stroke in this patient population. Yet, this is offset with a significantly higher risk of bleeding [29]. Similarly, the POINT trial [23] and NAVIGATE ESUS

fost cei cu boală coronariană, boală vasculară periferică și boala aterosclerotică carotidă asimptomatică. Studiul a apreciat că combinația de rivaroxaban cu doze mici și aspirină scade riscul de evenimente cardiovasculare, inclusiv AVC, la această populație de pacienți. Cu toate acestea, acest lucru este compensat cu un risc semnificativ mai mare de hemoragie [29]. În mod similar, studiul POINT [23] și studiul NAVIGATE ESUS [30] au publicat recent rezultate negative. Studiul POINT a investigat utilitatea terapiei antiplachetare duble timp de 3 luni după AIT sau AVC minor [29]; pe de altă parte, NAVIGATE ESUS a investigat utilitatea anticoagulării cu rivaroxaban pentru AVC determinate a fi embolice fără o cauză evidentă, cum ar fi fibrilația atrială [30].

Imagistica în AVC acut. Tomografia computerizată

În ceea ce privește instrumente neuroimagistice pentru evaluarea AVC acut, CT este considerată a fi modalitatea de examinare de bază [5]. Tomografia computerizată non-contrast (NCCT) poate descoperi leziuni cerebrale precoce și, într-un mod rapid, exclude hemoragia intracerebrală și situațiile care pot mima un AVC ischemic precum formațiuni de volum sau leziuni cerebrale traumatiche. Cele două tipuri principale de leziuni ischemice sunt: globale – datorate scăderii perfuziei cerebrale ce poate fi observată în stop cardiac sau șoc și focale

[30] trial recently published negative results. POINT trial investigated the utility of dual antiplatelet therapy for 3 months after TIA or minor strokes [29]; on the other hand, NAVIGATE ESUS investigated the utility of anticoagulation with rivaroxaban for strokes determined to be embolic without an obvious cause such as atrial fibrillation [30].

Imaging in acute ischemic stroke. Computed tomography

In terms of neuro-imagistic tools for acute stroke assessment, non-contrast brain computed tomography (NCCT) is considered to be the primary imaging modality to go [5]. A NCCT may discover early brain lesions and in a fast manner exclude intracerebral hemorrhage and situations that can mimic AIS such as mass occupying lesions or traumatic brain injuries. The two main types of ischemic injury are: global – due to decreased cerebral perfusion as seen in cardiac arrest or shock, and focal – due to thrombosis or embolism of the blood vessel. To determine stroke etiology in selected cases as stenosis or occlusion a CT angiogram (CTA) can be performed by injection of intravenous contrast and obtaining thin-section helical images in the arterial phase.

CTA can also provide images of aneurysms and other vascular abnormalities such as arterio-venous malformations

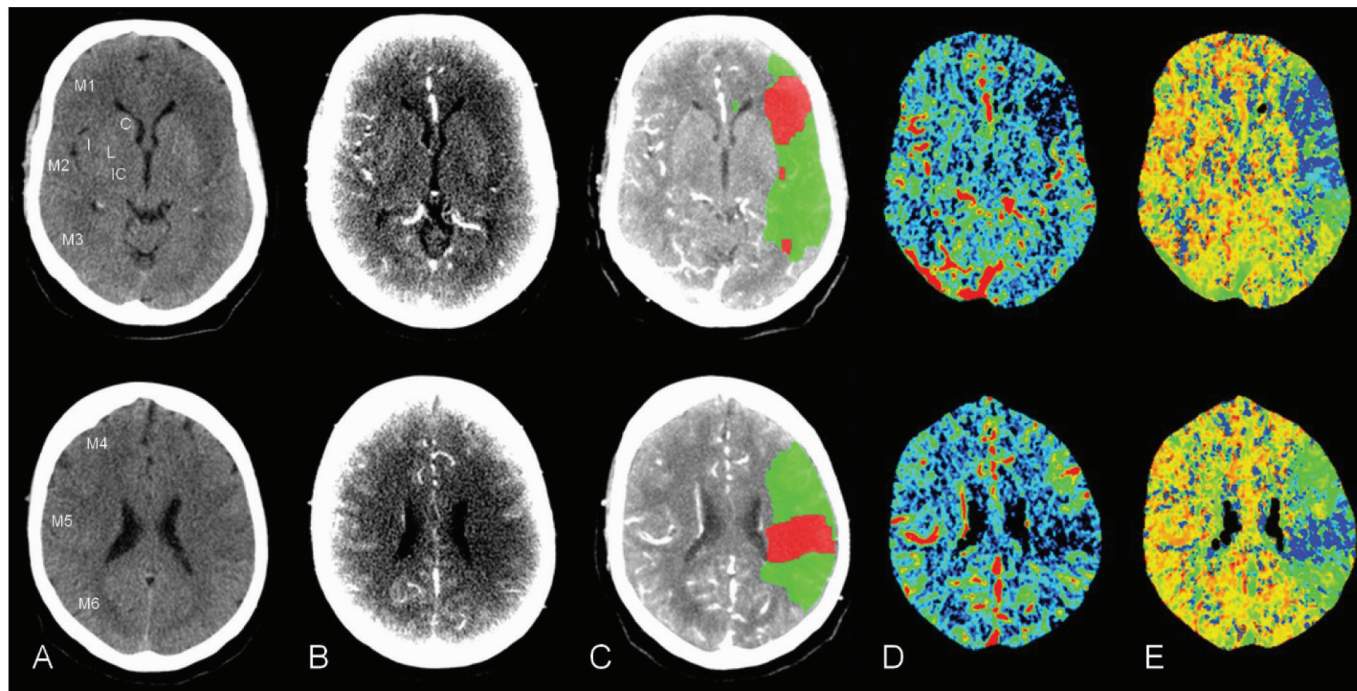


Fig. 1 NCCT, CTA și CTP la un pacient cu AVC acut. Un bărbat în vârstă de 67 de ani cu afazie și hemipareză dreaptă. Imagistica la aproximativ 1 oră de la debutul simptomelor. Rândul superior corespunde nivelului ganglionar ASPECTS (C – nucleu caudat; L – nucleu lentiform; IC – capsulă internă; I – regiune insulară; regiuni corticale M1–M3), rândul inferior la nivelul supraganglionar ASPECTS (M4–M6 regiuni corticale). Semnele ischemice din teritoriul MCA stâng sunt văzute pe (A) NCCT; (B) CTA; (C) pe CTperfuzie cu penumbra și zona de infarct; (D) hărți CBV; și (E) hărți MTT. *Proprietate van Seeters și colab.*

Fig. 1 NCCT, CTA and CTP in a patient with acute stroke. A 67-year-old man with aphasia and right hemiparesis. Imaging approximately 1 hour after onset of symptoms. The upper row corresponds to the ASPECTS ganglionic level (C – caudate nucleus; L – lentiform nucleus; IC – internal capsule; I – insular region; cortical regions M1 – M3), the lower row to the supraganglionic level ASPECTS (M4 – M6 cortical regions). Ischemic signs in the left MCA range are seen on (A) NCCT; (B) CTA; (C) on CT perfusion with the penumbra and infarction area; (D) CBV maps; and (E) MTT maps. *Property of van Seeters et al.*

– din cauza trombozei sau emboliei vasului sanguin. Pentru a determina etiologia AVC în anumite cazuri cum ar fi stenoza sau ocluzia, se poate realiza o CT-angiografie (CTA) prin injectarea de contrast intravenos și obținerea de imagini cu secțiuni subțire în faza arterială.

În același timp, CTA poate depista anevrisme și alte anomalii vasculare cum ar fi malformațiile arterio-venoase [31], astfel ghidând medicul neurolog în alegerea corectă a managementului terapeutic. În alte situații, poate fi utilizată o altă tehnică imagistică – CT de perfuzie [32]. CT-perfuzie este de obicei mai disponibilă decât IRM și poate fi efectuată rapid pe orice scanner CT elicoidal standard imediat după CT fără contrast. Prin evaluarea parametrilor fluxului sanguin cerebral, această tehnică poate ajuta la identificarea unui AVC și a zonelor țesutului cerebral afectat potențial recuperabile, element numit și penumbra ischemică [33]. Fluxul sanguin cerebral (CBF) este egal cu volumul sanguin cerebral (CBV) împărțit la timpul mediu de tranzit (MTT). MTT este diferența de timp dintre fluxul arterial și cel venos [34, 35] și este cea mai sensibilă măsură utilizată pentru a evalua anomaliile fluxului. La debutul AVC, zona infarctizată a creierului prezintă scăderea atât a CBF, cât și a CBV [36]. Scăderea CBV totală este cel mai specific indicator pentru o zonă de ischemie ireversibilă (Figura 1). CT-perfuzie cerebrală poate identifica penumbra și poate oferi informații orientative în alegerea opțiunilor de tratament la pacienții cu un timp necunoscut de debut al AVC, AVC la trezire sau când pacientul se prezintă cu tulburări de vorbire, cum ar fi afazia [32, 37]. Acești pacienți pot beneficia în continuare de terapii de reperfuzie intravenoasă, intra-arterială sau mecanică. CT perfuzie poate fi de asemenea utilizată pentru a evalua apariția vasospasmului cerebral secundar la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană [38, 39].

Imagistica prin rezonanță magnetică

Deși CT este de obicei principala modalitate de neuroimaging din cauza disponibilității pe scară largă, în prezent, un număr tot mai mare de instituții trec la tehnici bazate pe IRM în evaluarea evenimentelor cerebrovasculare. IRM permite utilizarea mai multor protocole de imagistică care furnizează imagini detaliate ale țesutului cerebral și este capabilă să elucideze ischemia clinic silențioasă precum și altă patologie cerebrovasculară. Imaginile IRM standard T1 și T2 pot ajuta la identificarea unui AVC subacut. FLAIR oferă o bună sensibilitate pentru hemoragia acută subarahnoidă, în comparație cu imaginile convenționale ponderate T1/T2 și sunt utile în examinarea primară a unui pacient cu AVC acut care este suspectat de hemoragie subarahnoidă [40]. O altă secvență utilă pentru detectarea produselor din sânge este secvența de gradient (GRE), pe care sângele se prezintă ca hipointensitate datorită efectului paramagnetic al hemosiderinei [41]. Secvența de difuziune (DWI) este secvența primară utilizată la pacienții cu AVC ischemic acut și dezvăluie mișcarea browniană restricționată a moleculelor de apă secundar edemului citotoxic. În comparație cu CT, DWI prezintă o sensibilitate de 99% și o specificitate de 92% în detectarea modificărilor ischemice [42]. Secvența de perfuzie (PWI) este utilă în detectarea penumbrei ischemice. Penumbra ischemică este diferența dintre nucleul ischemic DWI (edem citotoxic cu ischemie ireversibilă

[31], thus, guiding the neurologist in choosing the appropriate therapeutic management. In other situations, another imaging technique such as CT perfusion can be used [32]. CT perfusion is usually more available than MRI and can be performed quickly on any standard helical CT scanner right after NCCT. By assessing parameters of the cerebral blood flow this technique can assist in identifying a stroke and potential areas of reversible and salvageable brain tissue in the ischemic penumbra [33]. The cerebral blood flow (CBF) is equal to the cerebral blood volume (CBV) divided by the mean transit time (MTT). The MTT is the time difference between the arterial inflow and venous outflow [34, 35] and is the most sensitive measure used to evaluate for flow abnormalities. In stroke onset, the area of the brain undergoing infarction presents with both decreased CBF and CBV [36]. Decreased total CBV is the most specific indicator for an area of irreversible ischemia or infarct and is non salvageable (Figure 1). CT perfusion imaging can identify the penumbra and provide guiding information in choosing treatment options in patients with unknown time of stroke onset, wakeup stroke or when the patient is presented with speech impairment such as aphasia [32, 37]. These patients may still benefit by intravenous, intra-arterial or mechanical reperfusion therapies. CT perfusion can also be used to assess for secondary vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage [38, 39].

Magnetic resonance imaging

Although CT is usually the primary neuroimaging modality because of its rapid and widespread availability, nowadays increasing number of institutions are switching to MRI based techniques in assessing cerebrovascular events. MRI allows the use of multiple imaging protocols that provide detailed imaging of brain tissue being able to elucidate clinically silent ischemia and other cerebrovascular pathology. Standard MRI images T1 and T2 can help identify a subacute stroke. FLAIR sequences provide good sensitivity for acute subarachnoid hemorrhage, as compared to conventional T1/T2 weighted images and are useful in primary examination of an acute stroke patient who is suspected of subarachnoid hemorrhage [40]. Another useful sequence for the detection of blood products is gradient recalled echo (GRE) sequence, on which blood presents as hypointensity due to paramagnetic effect of the hemosiderin [41]. DWI is the primary sequence used in patients with AIS and reveals restricted Brownian motion of water molecules secondary to cytotoxic edema. It has a sensitivity of 99% and a specificity of 92% in detecting ischemic changes as compared with CT [42]. Perfusion weighted imaging (PWI) is useful in detection of ischemic penumbra. The ischemic penumbra is the difference between the DWI ischemic core (cytotoxic edema with irreversible ischemia) and the perfusion defect. The penumbra is the mismatch between DWI and PWI sequences. The accurate identification of this ischemic penumbra is very important in acute stroke therapeutic management and potentially can carry a decisive amount of information regarding stroke onset [43]. In order to help identify areas of ischemia, apparent diffusion coefficient (ADC) maps are used and areas that are hyperintense on diffusion and hypointense on ADC represent an area of acute infarction [33].

lă) și defectul de perfuzie. Penumbra este diferența dintre secvențele DWI și PWI. Identificarea corectă a acestei penumbre ischemice este foarte importantă în managementul terapeutic al AVC acut și potențial poate transporta o cantitate de informații decisive cu privire la debutul AVC [43]. Pentru a ajuta la identificarea zonelor de ischemie, se utilizează hărți ale coeficientului de difuzie aparent (ADC), iar zonele care sunt hiperintense pe difuzie și hipointense pe ADC reprezintă zone de infarct acut [33]. O examinare foarte utilă în evaluarea ulterioară a unui pacient cu AVC este angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) care poate detecta leziuni aterosclerotice la nivelul gâtului și capului. Este, de asemenea, utilă pentru detectarea cauzelor mai puțin frecvente ale AVC ischemic, cum ar fi disecția carotidă și a arterelor vertebrale, displazia fibromusculară și tromboza venoasă [5, 42, 44]. O imagine de ansamblu a modalităților imagistice utilizate frecvent la pacienții cu AVC este reprezentată în Figura 2.

Managementul AVC ischemic acut – etapa prespital

Recunoașterea precoce a simptomelor unui AVC este esențială pentru a solicita asistență în timp util. Din păcate, cunoștințele privind simptomele și factorii de risc pentru AVC rămân a fi insuficiente. Lideri din domeniul sănătății publice, împreună cu profesioniștii din domeniul medical și alții, ar trebui să conceapă și să implementeze programe de educație publică axate pe recunoașterea unui AVC și necesitatea solici-

A very useful exam in further evaluation of a stroke patient is magnetic resonance angiography (MRA) which can detect high grade atherosclerotic lesions in the neck and head. It is also helpful for detecting less common causes of ischemic stroke such as carotid and vertebral artery dissection, fibromuscular dysplasia, and venous thrombosis [5, 42, 44]. An overview of commonly imaging modalities used in stroke patients is represented in the Figure 2.

Prehospital management of Acute Ischemic Stroke

Early stroke symptom recognition is essential for seeking timely care. Unfortunately, knowledge of stroke warning signs and risk factors remains poor. Public health leaders, along with medical professionals and others, should design and implement public education programs focused on stroke systems and the need to seek emergency care (by calling 112) in a rapid manner. Such educational programs should be designed to specifically target the public, physicians, hospital personnel, and emergency medical services (EMS) personnel to increase use of the 112. EMS system, to decrease stroke onset to emergency department (ED) arrival times, and to increase timely use of thrombolysis and thrombectomy.

Activation of the 112 system by patients or other members of the public is strongly recommended. 112 dispatchers should make stroke a priority dispatch, and transport times should be minimized. Regional EMS systems should develop triage

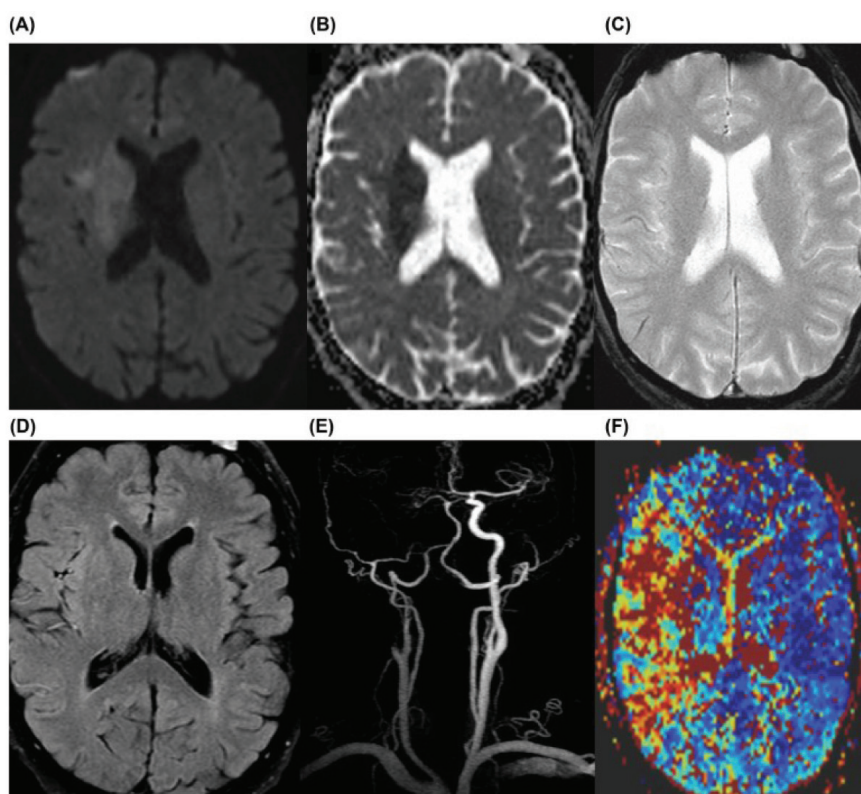


Fig. 2 Demonstrarea diferitelor secvențe IRM achiziție multimodală la un pacient în vârstă de 70 de ani care a prezentat debut acut al hemiplegiei stângi și pareza privirii spre stânga: (A) DWI, (B) ADC, (C) GRE, (D) FLAIR, (E) MRA al capului și gâtului și (F) imagistică ponderată prin perfuzie. *Proprietate Malhotra și colab.*

Fig. 2 Demonstration of different multimodal acquisition MRI sequences in a 70-year-old patient with acute onset of left hemiplegia and left-eye paresis: (A) DWI, (B) ADC, (C) GRE, (D) FLAIR, (E) MRA of the head and neck and (F) infusion-weighted imaging. *Property Malhotra et al.*

tării asistenței medicale urgente (apelând 112) cât mai rapid posibil. Astfel de programe educaționale ar trebui să fie concepute pentru a viza în mod special publicul, medicii, personalul medical și personalul serviciilor de asistență medicală urgentă (AMU) pentru a populariza utilizarea sistemului 112. Un sistem AMU bine instruit reduce timpul transportării pacientului până în Departamentul de Urgență (DMU) și aplicarea trombolizei sistemice și/sau a trombectomiei.

Este recomandată solicitarea echipei 112 de către pacienți sau alți membri ai publicului. Dispecerii 112 ar trebui să preia prioritar apelul pentru un AVC acut, pentru a minimaliza timpul de transportare. Sistemele AMU regionale ar trebui să elaboreze standarde de triaj și protocoale specifice AVC, utilizând instrumente validate și ar trebui dezvoltată o organizare a spitalelor cu diferite niveluri de asistență a AVC pentru triajul rapid al pacientului potrivit la spitalul potrivit pentru tratamentul potrivit, în cel mai eficient mod, iar notificarea prealabilă a spitalelor este recomandată cu vehemență [5].

Prenotificarea AMU a fost asociată cu o probabilitate crescută de tratament cu alteplază în primele 3 ore (82,8% față de 79,2%), timp mai scurt de la ușă - la imagistică (26 minute față de 31 minute), timp mai redus ușă - ac (78 minute față de 80 minute) și reducerea timpului de la apariția simptomelor de debut până la ac (141 minute versus 145 minute) [45].

Spitalele au capacități diferite în ceea ce privește tratamentul AVC și există un consens internațional cu privire la nivelurile de acordare a asistenței medicale cuantificat de la 1 la 3 [46]. Centrele de AVC de nivel 1 au spectrul complet de intervenție endovasculară, fac un număr minim de trombectomii mecanice, au unități stroke și secții generale pentru AVC și au servicii neurochirurgicale complete. Nivelul 2 necesită cel puțin 100 de pacienți cu AVC pe an, o unitate de AVC și un minim de 50 de trombectomii mecanice, dar nu sunt necesare unități neurointensive și neurochirurgicale, în timp ce nivelul 3 necesită doar minimum 50 de pacienți pe an și o unitate de AVC.

Există mai multe scale pentru a sprijini serviciul AMU în identificarea pacienților cu AVC. Identificarea este primul pas crucial în depistarea mai rapidă a pacientului potrivit pentru tratamentul potrivit, deoarece, rezultatul depinde de timpul până la reperfuzie, astfel pot fi îmbunătățite rezultatele [47]. Există aproximativ 20 de scale de evaluare pre-spitalicească; unele dintre cele mai frecvente scale utilizate sunt Los Angeles Motor Scale (LAMS), Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSS) și Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) [48]. Multe dintre scale au fost concepute inițial pentru a identifica pacienții cu AVC, spre deosebire de condițiile care imită AVC, dar unele au fost concepute special pentru identificarea pacienților cu AVC cu ocluzie de vas mare (de exemplu, dereglarea vederii, afazie, neglect). CPSS și FAST [Face / Arms / Speech / Time] au funcționat similar în ceea ce privește sensibilitatea (interval, 44% -95% pentru CPSS, 79%-97% pentru FAST).

Evaluările pacienților cu AVC ischemic acut prin utilizarea telemedicinii poate fi eficientă pentru determinarea eligibilității pentru alteplază intravenos (IV), precum și pentru administrarea tratamentului. Aceste servicii au fost considerate rezonabile pentru triajul celor care ar putea necesita transfer

standards and protocols specific to stroke, using validated instruments, and an organization of hospitals with different levels of stroke care should be developed for rapid triage of the right patient to the right hospital for the right treatment, in the most efficient way, and pre-notification of hospitals are strongly recommended [5].

EMS prenotification was associated with increased likelihood of alteplase treatment within 3 hours (82.8% versus 79.2%), shorter door-to-imaging times (26 minutes versus 31 minutes), shorter door-to-needle times (78 minutes versus 80 minutes), and shorter symptom onset-to-needle times (141 minutes versus 145 minutes) [45].

Hospitals have different capabilities in terms of treatment of AIS, and an international consensus exists on levels of care 1 through 3 [46]. Level 1 stroke centers have the full spectrum of endovascular care, do a minimum number of mechanical thrombectomies, have dedicated neurointensive care and stroke units, and have full neurosurgical services. Level 2 requires at least 100 stroke patients a year, a stroke unit, and a minimum of 50 mechanical thrombectomies, but neurointensive and neurosurgical care are not required, whereas level 3 requires only a minimum of 50 patients a year and a stroke unit.

Several scales exist to assist EMS in identifying patients with AIS. Identification is the crucial first step in getting the right patient to the right treatment more quickly and, as the outcome depends on time to reperfusion, might improve outcomes [47]. About 20 pre-hospital scales exist; some of the most common scales used are the Los Angeles Motor Scale (LAMS), Cincinnati Prehospital Stroke Severity Scale (CPSS), and Rapid Arterial Occlusion Evaluation Scale (RACE) [48]. Many of the scales were designed initially to identify patients with stroke as opposed to conditions that mimic stroke, but some were specifically designed for identification of patients with stroke with large vessel occlusion (for example, Vision, Aphasia, Neglect). CPSS and FAST (Face/Arms/Speech/Time) performed similarly with regard to sensitivity (range, 44%-95% for CPSS, 79%-97% for FAST).

Telestroke and teleradiology evaluations of those with AIS can be effective for determining eligibility for intravenous (IV) alteplase, as well for the administration of the treatment. These services have been deemed reasonable for triaging those who may require interfacility transfer and to provide support for decision-making via phone consultation to community physicians when stroke teams and systems are not available. Telemedicine is often used for remote assessment by a neurologist for these patients, and telestroke in general has been increasingly used to provide access to stroke expertise in rural, remote, and resource poor areas. Telestroke, which is a two way audiovisual communication between stroke specialists and physicians with limited neurologist coverage, has been shown to be safe and effective in both rural and urban situations [49]. However, although telestroke can improve access and reduce times, whether is not clear if clinical outcomes are improved [50], so guidelines give a IIa recommendation for the use of telestroke in decision making for thrombolytic treatment [5].

la alt nivel și pentru a oferi asistență pentru luarea deciziilor prin consultare telefonică pentru medicii generalişti atunci când echipele și sistemele de AVC nu sunt disponibile. Telemedicina este adesea utilizată pentru evaluarea de la distanță de către un neurolog pentru acești pacienți, iar telestroke în general a fost din ce în ce mai utilizat pentru a oferi acces la indentificarea unui AVC în zonele rurale, îndepărtate și cu resurse sărace. Telestroke, care este o comunicare audiovizuală bidirecțională între specialiștii în AVC și medici cu acoperire neurologică limitată, s-a dovedit a fi sigură și eficientă atât în situațiile rurale, cât și în cele urbane [49]. Cu toate acestea, deși telestroke poate îmbunătăți accesul și reduce timpul de intervenție, nu este clar dacă rezultatele clinice sunt îmbunătățite [50], astfel încât ghidurile oferă o recomandare IIa pentru utilizarea telestroke-ului în luarea deciziilor pentru tratamentul trombolitic [5].

Managementul AVC ischemic acut – etapa de spital

Toate spitalele care acordă asistență pacienților cu AVC ar trebui să dezvolte, să adopte și să adere la protocoale clinice standartizate care reflectă ghidurile actuale de acordare a asistenței, aliniindu-se la standardele naționale și internaționale cu respectarea legilor de stat. Neurologul trebuie să fie prezent în DMU la sosirea pacientului, potențial candidat pentru procedura de revascularizare și să examineze rapid pacientul.

Echipa din unitatea Stroke, radiologii și laboratorul de urgență trebuie să fie anunțați despre prezența în DMU a unui astfel de pacient.

Se recomandă utilizarea unei scale de evaluare a severității AVC, de preferință NIHSS. Scalele de evaluare ale AVC precum NIHSS pot fi efectuate rapid, și-au demonstrat utilitatea și pot fi efectuate de un spectru larg de utilizatori din domeniul asistenței medicale cu precizie și fiabilitate [51]. Prin urmare, toți pacienții cu AVC suspectat trebuie să beneficieze cât mai rapid de imagistică cerebrală și, în majoritatea situațiilor, o scanare prin CT cerebrală fără contrast este suficientă pentru o gestionare inițială [5].

Deoarece rezultatele sunt dependente de timp, imagistica creierului trebuie făcută cât mai repede posibil, în mod ideal în 20 de minute de la sosirea pacientului. Dacă nu întârzie tromboliza intravenoasă, imagistica vasculară intracraniană neinvazivă trebuie făcută la pacienții care altfel îndeplinesc criteriile pentru intervenții endovasculare. Un potențial obstacol în calea efectuării CTA ca imagistica inițială este îngrijorarea cu privire la nefropatia indusă de contrast. Cu toate acestea, dovezile arată că riscul de a face CTA înainte de a obține rezultatele concentrației creatininei serice la pacienții fără insuficiență renală cunoscută în antecedente este scăzută și ultimele recomandări sugerează să nu apară întârzieri în efectuarea CTA, dacă e indicată, din cauza preocupărilor cu privire la creatinină [52].

CTA sau MRA, DWI-IRM cu sau fără perfuzie este recomandată anumitor pacienți. Imagistica prin perfuzie, utilizând fie CT, fie IRM, a fost utilizată pentru a selecta pacienții pentru tratament care se află în afara ferestrei terapeutice (de 4,5 ore pentru alteplază intravenoasă, 6 ore pentru terapia endovasculară).

Hospital management of Acute Ischemic Stroke

All hospitals caring for stroke patients within a stroke system of care should develop, adopt, and adhere to care protocols that reflect current care guidelines as established by national and international professional organizations and state agencies and laws. The neurologist must be present in ED and quickly examine the patient. Stroke team, radiologists and the emergency laboratory must be notified.

The use of a stroke severity rating scale, preferably NIHSS, is recommended. Formal stroke scores or scales such as NIHSS may be performed rapidly, have demonstrated utility, and may be administered by a broad spectrum of healthcare providers with accuracy and reliability [51]. Therefore, all patients with suspected AIS must have emergent brain imaging, and in most situations a NCCT head scan is sufficient for initial management [5].

As outcomes are time dependent, brain imaging should be done as quickly as possible, ideally within 20 minutes of the patient's arrival. If it does not delay intravenous thrombolysis, non-invasive intracranial vascular imaging should be done in patients who otherwise meet criteria for endovascular clot retrieval. One potential barrier to including CTA with the initial imaging is the concern about contrast induced nephropathy. However, evidence shows that the risk of doing CTA before obtaining a creatinine concentration in patients without known renal failure is low, and many radiology guidelines recommend that delays should not occur because of concerns about creatinine [52].

CTA with CT perfusion or MRA with DWI with or without MR perfusion is recommended for certain patients. Perfusion imaging, using either CT or MRI, has been used to select patients for treatment who are outside typical time windows (4.5 hours for intravenous alteplase, 6 hours for endovascular therapy).

Only the assessment of blood glucose must precede the initiation of IV alteplase in all patients – recommendation was modified to clarify that it is only blood glucose that must be measured in all patients. Other tests, for example, INR, activated partial thromboplastin time, and platelet count, may be necessary in some circumstances if there is suspicion of coagulopathy. Given the extremely low risk of unsuspected abnormal platelet count or coagulation studies in a population, IV alteplase treatment should not be delayed while waiting for hematologic or coagulation testing if there is no reason to suspect an abnormal test. Baseline electrocardiographic assessment, baseline troponin assessment is recommended in patients presenting with AIS but should not delay initiation of IV alteplase. Usefulness of chest radiographs in the hyperacute stroke setting in the absence of evidence of acute pulmonary, cardiac, or pulmonary vascular disease is unclear [5].

Intravenous thrombolysis (Stroke unit) – general recommendations

All patients with AIS need multidisciplinary specialized care in a stroke unit. In patients eligible for IV alteplase, benefit of therapy is time dependent, and treatment should be initiated as quickly as possible, because time to treatment is strongly associated with outcomes – *time is brain*.

Doar evaluarea glicemiei, din setul analizelor de laborator trebuie să precedă inițierea alteplazei IV la toți pacienții - recomandarea a fost modificată pentru a clarifica faptul că numai glicemia trebuie măsurată la toți pacienții. Alte teste, de exemplu, INR, TTPA și numărul de trombocite, pot fi necesare în anumite circumstanțe dacă există suspiciune de o coagulopatie. Având în vedere riscul extrem de scăzut privind existența în populația generală a unor anomalii privind numărul de trombocite sau al anomaliilor de coagulare, tratamentul cu alteplază IV nu trebuie întârziat în timp ce se așteaptă rezultatele hemoleucogramei sau coagulogramei, dacă nu există nici un motiv pentru a suspecta un test anormal. Evaluarea electrocardiografică inițială și a troponinelor serice este recomandată la pacienții care prezintă AVC acut dar nu trebuie să întârzie inițierea alteplazei IV. Utilitatea radiografiilor toracice în AVC acut în absența dovezilor unei patologii cardiace sau pulmonare acute este incertă [5].

Tratamentul acut prin tromboliză sistemică (Secția Terapie Intensivă STROKE) – principii generale

Toți pacienții cu AVC acut au nevoie de îngrijire specializată multidisciplinară în unitățile Stroke. La pacienții eligibili pentru tromboliză beneficiul terapiei depinde de timp, iar tratamentul trebuie inițiat cât mai repede posibil, deoarece timpul până la tratament este puternic asociat cu rezultatele finale – *timpul este creier*.

Deoarece timpul de la debutul simptomelor până la tratament are un impact atât de puternic asupra rezultatelor, tratamentul cu alteplază IV nu trebuie întârziat pentru a monitoriza o eventuală îmbunătățire. Alteplază IV (0,9 mg / kg, doză maximă 90 mg pentru 60 de minute dintre care 10% din doză inițială este administrată sub formă de bolus în decurs de 1 min) este recomandată pacienților eligibili care pot fi tratați în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor de AVC ischemic ce corespunde cu ora când a fost vazut ultima dată în stare deplină de sănătate. Medicii ar trebui să revizuiască criteriile de eligibilitate, care au suferit unele modificări conform ultimelor recomandări internaționale. Siguranța și eficacitatea acestui tratament atunci când este administrat în primele 3 ore de la debutul AVC sunt susținute în mod solid de date combinate din mai multe studii clinice randomizate și confirmate de experiența comunitară extinsă în multe țări [53]. Criteriile de eligibilitate pentru alteplaza IV au evoluat în timp, pe măsură ce utilitatea și riscurile reale au devenit mai clare.

Beneficiul alteplazei IV este bine stabilit pentru pacienții adulți cu simptome invalidizante ale AVC, indiferent de vârstă și severitatea AVC [54]. Datorită acestui beneficiu dovedit și a necesității de a accelera tratamentul, atunci când un pacient nu poate oferi consimțământul informat pentru tromboliză (de exemplu, afazie, confuzie) și nu este prezent un reprezentant legal pentru a oferi consimțământul, este justificat să inițiază procedura de tromboliză IV, altfel un pacient adult eligibil cu un AVC acut poate rămâne cu dizabilitate severă.

- Pentru pacienții eligibili din punct de vedere medical ≥ 18 ani, administrarea IV de alteplază în decurs de 3 ore este recomandată în mod egal și pentru pacienții cu vârstă ≤ 80 și >80 ani.

Because time from onset of symptoms to treatment has such a powerful impact on outcomes, treatment with IV alteplase should not be delayed to monitor for further improvement. IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 min with initial 10% of dose given as bolus over 1 min) is recommended for selected patients who may be treated within 3 h of ischemic stroke symptom onset or patient last known well or at baseline state. Physicians should review the criteria to determine patient eligibility. The safety and efficacy of this treatment when administered within the first 3 hours after stroke onset are solidly supported by combined data from multiple randomized controlled trials and confirmed by extensive community experience in many countries [53]. The eligibility criteria for IV alteplase have evolved over time as its usefulness and true risks have become clearer.

The benefit of IV alteplase is well established for adult patients with disabling stroke symptoms regardless of age and stroke severity [54]. Because of this proven benefit and the need to expedite treatment, when a patient cannot provide consent (eg, aphasia, confusion) and a legally authorized representative is not immediately available to provide proxy consent, it is justified to proceed with IV alteplase in an otherwise eligible adult patient with a disabling AIS.

- For otherwise medically eligible patients ≥ 18 y of age, IV alteplase administration within 3 h is equally recommended for patients ≤ 80 and >80 y of age.
- For severe stroke, IV alteplase is indicated within 3 h from symptom onset of ischemic stroke. For otherwise eligible patients with mild but disabling stroke symptoms.
- IV alteplase treatment in the 3- to 4.5-h time window is recommended for those patients ≤ 80 y of age, without a history of both diabetes mellitus and prior stroke, NIHSS score ≤ 25 , not taking any OACs, and without imaging evidence of ischemic injury involving more than one-third of the MCA territory.
- IV alteplase is recommended in otherwise eligible patients with initial glucose levels >50 mg/dL.
- IV alteplase administration is recommended in the setting of early ischemic changes on NCCT of mild to moderate extent (other than frank hypodensity).
- In patients with end-stage renal disease on hemodialysis and normal aPTT, IV alteplase is recommended. However, those with elevated aPTT may have elevated risk for hemorrhagic complications.
- IV alteplase is recommended for patients taking antiplatelet drug monotherapy or combination therapy (eg, aspirin and clopidogrel) before stroke on the basis of evidence that the benefit of alteplase outweighs a probable increased risk of intracerebral hemorrhage.
- IV alteplase (0.9 mg/kg, maximum dose 90 mg over 60 minutes with initial 10% of dose given as bolus over 1 minute) administered within 4.5 hours of stroke symptom recognition can be beneficial in patients with AIS who awake with stroke symptoms or have unclear time of onset >4.5 hours from last known well or at baseline state and who have a DWI lesion smaller than one-

- Pentru AVC sever, alteplaza IV este indicată în decurs de 3 ore de la debutul simptomelor AVC ischemic.
- Pentru pacienții altfel eligibili cu simptome ușoare, dar invalidizante. Tratamentul cu alteplază IV în intervalul de timp de 3 până la 4,5 ore este recomandat pentru acei pacienți cu vârsta ≤ 80 de ani, fără antecedente de diabet zaharat și AVC anterior; scor NIHSS ≤ 25 , fără administrarea de anticoagulante orale (ACO) și fără dovezi imagistice de leziuni ischemice care implică mai mult de o treime din teritoriul ACM. Alteplaza IV este recomandată la pacienții altfel eligibili cu niveluri inițiale ale glicemiei >50 mg/dL (cca 3 mmol/l).
- Administrarea IV de alteplază este recomandată în cazul modificărilor ischemice precoce la CT cerebral nativ de la severitate ușoară până la moderată (altele decât hipodensitatea francă).
- La pacienții cu boală renală în stadiu final, pe hemodializă și aPTT normal, se recomandă alteplază IV, cei cu aPTT crescut pot avea un risc crescut de complicații hemoragice.
- Alteplaza IV este recomandată pacienților care iau monoterapie antiagregantă plachetară sau terapie combinată (de exemplu, aspirină și clopidogrel) înainte de AVC pe baza dovezilor că beneficiul alteplazei depășește riscul probabil crescut de hemoragie intracraniană.
- Alteplază IV (0,9 mg / kg, doză maximă 90 mg pentru 60 de minute dintre care 10% din doză inițială este administrată sub formă de bolus timp de 1 min) administrată în 4,5 ore de la debutul simptomelor AVC poate fi benefică la pacienții cu wake – up stroke care se trezesc cu simptome AVC sau timpul de debut este neclar $>4,5$ ore de la ultima dată când a fost văzut în stare deplină de sănătate și care au o leziune DWI-IRM mai mică de o treime din teritoriul ACM și nici o modificare a semnalului vizibil pe FLAIR.

Contraindicații: alteplaza IV nu trebuie administrată unui pacient a cărui CT evidențiază o hemoragie intracraniană acută, pacienților care prezintă semne de AVC acut care au suferit un AVC ischemic anterior în termen de 3 luni, la pacienții cu AVC și traumatism cranio- cerebral sever recent până la 3 luni, intervenție neurochirurgicală/ intraspinală în decurs de 3 luni, antecedente de hemoragie intracraniană, hemoragie subarahnoidiană, pacienții cu o afecțiune tumorală a tractului gastrointestinal sau un eveniment recent de sângerare în termen de 21 de zile, pentru cei care au luat o doză completă de tratament cu LMWH în ultimele 24 de ore, endocardită infecțioasă, disecția arcului aortic, neoplasm intracranian [5].

Dacă pacientul dezvoltă cefalee severă, hipertensiune arterială, greață, vomă sau are un declin neurologic, întrerupeți perfuzia (dacă se administrează alteplază IV) și recurgeți la scanarea CT cerebrală de urgență. Măsurăți tensiunea arterială (TA) și efectuați evaluări neurologice la fiecare 15 minute în timpul și după perfuzie cu alteplază IV timp de 2 ore, apoi la fiecare 30 de minute timp de 6 ore, apoi la fiecare oră până la 24 de ore după tratamentul cu alteplază.

Măriți frecvența măsurărilor TA, dacă TA sistolică este >180 mmHg sau dacă TA diastolică este >105 mmHg; admi-

third of the MCA territory and no visible signal change on FLAIR.

Contraindications: IV alteplase should not be administered to a patient whose CT reveals an acute intracranial hemorrhage, use of IV alteplase in patients presenting with AIS who have had a prior ischemic stroke within 3 months may be harmful, in AIS patients with recent severe head trauma (within 3 months), intracranial / intraspinal surgery within 3 months, history of intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, patients with a structural gastrointestinal malignancy or recent bleeding event within 21 days of their stroke event should be considered high risk, coagulopathy, a patient who have received a full treatment dose of LMWH within previous 24 h, infective endocarditis, aortic arch dissection, axial intracranial neoplasm [5].

If patient develops severe headache, acute hypertension, nausea, or vomiting or has a worsening neurological examination, discontinue the infusion (if IV alteplase is being administered) and obtain emergency head CT scan. Measure blood pressure (BP) and perform neurological assessments every 15 min during and after IV alteplase infusion for 2 h, then every 30 min for 6 h, then hourly until 24 h after IV alteplase treatment.

Increase the frequency of BP measurements if SBP is >180 mmHg or if DBP is >105 mmHg; administer antihypertensive medications to maintain BP at or below these levels. Obtain a follow-up CT or MRI scan at 24 h after IV alteplase before starting anticoagulants or antiplatelet agents.

Hemodilution by volume expansion is not recommended for treatment of patients with AIS. The administration of high-dose albumin is not recommended for the treatment of patients with AIS. The administration of vasodilatory agents, such as pentoxifylline, is not recommended for treatment of patients with AIS. At present, pharmacological or nonpharmacological treatments with putative neuroprotective actions are not recommended. The benefit of flat-head positioning ($\geq 30^\circ$) after hospitalization for stroke is uncertain [55].

Airway support and ventilatory assistance are recommended for the treatment of patients with acute stroke who have decreased consciousness or who have bulbar dysfunction that causes compromise of the airway. Supplemental oxygen should be provided to maintain oxygen saturation $>94\%$ (Supplemental oxygen is not recommended in nonhypoxic patients hospitalized with AIS) [5].

Hypotension and hypovolemia should be corrected to maintain systemic perfusion levels necessary to support organ function. In patients with AIS, early treatment of hypertension is indicated when required by comorbid conditions (e.g., concomitant acute coronary event, acute heart failure, aortic dissection, postfibrinolysis symptomatic intracerebral hemorrhage, or preeclampsia / eclampsia).

In patients with BP $\geq 220/120$ mmHg who did not receive IV alteplase or mechanical thrombectomy and have no comorbid conditions requiring urgent antihypertensive treatment, the benefit of initiating or reinitiating treatment of hypertension within the first 48 to 72 hours is uncertain. It might be

nistrați medicamente antihipertensive pentru menținerea TA la sau sub aceste valori. Este recomandat o scanare CT sau IRM control la 24 de ore după alteplază IV înainte de a începe tratamentul cu anticoagulante sau agenți antiplachetari.

Hemodiluția prin creșterea volumului perfuziei nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. Administrarea dozelor mari de albumină nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. Administrarea de agenți vasodilatatori, cum ar fi pentoxifilina, nu este recomandată pentru tratamentul pacienților cu AVC. În prezent, nu sunt recomandate tratamente farmacologice sau nefarmacologice cu agenți neuroprotectori. Beneficiul poziționării capului ($\geq 30^\circ$) în timpul spitalizării pentru AVC este incert [55].

Supportul căilor respiratorii și asistența ventilatorie sunt recomandate pentru tratamentul pacienților cu AVC acut care au dereglări de conștiență sau care au disfuncție bulbară care determină compromiterea căilor respiratorii. Ar trebui furnizat oxigen suplimentar pentru a menține saturația de oxigen $> 94\%$ (Oxigenul suplimentar nu este recomandat la pacienții nehipoxici internați cu AVC) [5].

Hipotensiunea și hipovolemia trebuie corectate pentru a menține perfuzia necesară pentru susținerea funcției organelor. La pacienții cu AVC, tratamentul precoce al hipertensiunii arteriale este indicat atunci când sînt afecțiuni comorbide (de exemplu, eveniment coronarian acut concomitent, insuficiență cardiacă acută, disecție aortică sau preeclampsie/eclampsie).

La pacienții cu TA $\geq 220/120$ mmHg care nu au primit alteplază IV sau trombectomie mecanică și nu au afecțiuni comorbide care necesită tratament antihipertensiv de urgență, beneficiul inițierii sau reinițierii tratamentului hipertensiunii arteriale în primele 48 până la 72 de ore este incert. Ar putea fi rezonabil să scădem TA cu 15% în primele 24 de ore de la debutul AVC [56].

Clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că hipoglicemia și hiperglicemia pot mima un AVC și trebuie să determine nivelurile de glucoză din sânge înainte de inițierea alteplazei IV. Dovezile indică faptul că hiperglicemia persistentă în primele 24 de ore după AVC este asociată cu rezultate mai rezervate, decât normoglicemia și, prin urmare, este rezonabil să se trateze hiperglicemia pentru a atinge nivelurile de glicemie din sânge în intervalul 8-10 mmol/l și monitorizarea nivelului glicemiei pentru a preveni hipoglicemia la pacienții cu AVC. Se recomandă punerea în aplicare a protocoalelor FeSS (controlul febrei, glicemiei, disfuncției de deglutiție) în primele 72 de ore de la internarea în unitatea Stroke [57].

Protocolul febrei constă în monitorizarea temperaturii pacienților și tratarea promptă a unei temperaturi $>37,5^\circ\text{C}$ sau mai mare în primele 72 de ore, după admiterea în unitatea Stroke.

Protocolul glicemiei constă în monitorizarea nivelului de glucoză din sânge al pacientului în primele 72 de ore de la internarea în unitatea Stroke și tratamentul prompt al unui nivel de glicemie mai mare de 10 mmol/l în primele 48 de ore după internare.

Protocolul deglutiției constă în instruirea asistenților medicali și evaluarea competenței pentru a le permite să depisteze pacienții cu dificultăți de înghițire (studiul QASC a folosit

reasonable to lower BP by 15% during the first 24 hours after onset of stroke [56].

Treating clinicians should be aware that hypoglycemia and hyperglycemia may mimic acute stroke presentations and determine blood glucose levels before IV alteplase initiation. Evidence indicates that persistent in-hospital hyperglycemia during the first 24 hours after AIS is associated with worse outcomes than normoglycemia, and thus, it is reasonable to treat hyperglycemia to achieve blood glucose levels in a range of 140 to 180 mg/dL and to closely monitor to prevent hypoglycemia in patients with AIS. Implementation of the FeSS (fever, sugar, swallowing) clinical treatment protocols for the first 72 hours following stroke unit admission is recommended [57].

The Fever protocol consists of monitoring the patient's temperature and the prompt treatment of a temperature of 37.5°C or greater in the first 72 hours, following stroke unit admission.

The Sugar protocol consists of monitoring the patient's blood glucose levels for the first 72 hours following stroke unit admission, and the prompt treatment of a blood glucose level greater than 10 mmol/L in the first 48 hours following stroke unit admission.

The Swallow protocol is done by nurses undergoing education and assessment of competency to enable them to screen patients for swallowing difficulties (the QASC trial used the ASSIST screening tool). Dysphagia screening before the patient begins eating, drinking, or receiving oral medications is effective to identify patients at increased risk for aspiration. An endoscopic evaluation is reasonable for those patients suspected of aspiration to verify the presence / absence of aspiration and to determine the physiological reasons for the dysphagia to guide the treatment plan. It is reasonable for dysphagia screening to be performed by a speech therapist or other trained healthcare provider. Implementing oral hygiene protocols to reduce the risk of pneumonia after stroke may be reasonable. Enteral diet should be started within 7 days of admission after an acute stroke. For patients with dysphagia, it is reasonable to initially use nasogastric tubes for feeding in the early phase of stroke (starting within the first 7 days) and to place percutaneous gastrostomy tubes in patients with longer anticipated persistent inability to swallow safely ($>2-3$ weeks). Nutritional supplements are reasonable to consider for patients who are malnourished or at risk of malnourishment [58].

In immobile stroke patients without contraindications, intermittent pneumatic compression in addition to routine care (aspirin and hydration) is recommended over routine care to reduce the risk of deep vein thrombosis. The benefit of prophylactic-dose subcutaneous heparin (unfractionated heparin [UFH] or LMWH) in patients with AIS is not well established. When prophylactic anticoagulation is used, the benefit of prophylactic-dose LMWH over prophylactic-dose UFH is uncertain. In ischemic stroke, elastic compression stockings should not be used [5].

Endovascular treatment of ischemic stroke

Mechanical thrombectomy is indicated for patients with AIS caused by the occlusion of a large vessel in the anterior

ca instrument de screening testul ASSIST). Screening-ul disfagiei se face înainte ca pacientul să înceapă să mănânce, să bea sau să primească medicamente per os și este eficient pentru a identifica pacienții cu risc crescut de aspirație. Pentru pacienții suspecți pentru aspirație este rezonabilă o evaluare endoscopică pentru a determina motivele fiziologice ale disfagiei și pentru a ghida planul de tratament. Este rezonabil ca screening-ul disfagiei să fie efectuat de către un logoped sau un alt asistent medical instruit. Implementarea acestor protocoale a dovedit o scădere a dizabilității și mortalității cu 16%. Dieta enterală trebuie începută în termen de 7 zile de la internare după un AVC acut. Pentru pacienții cu disfagie, este rezonabil să se utilizeze inițial sonde nazogastrice pentru alimentare în faza timpurie a AVC (începând cu primele 7 zile) și să se plaseze gastrostome percutanate la pacienții cu incapacitate persistentă anticipată mai mult timp de a înghiți (>2-3 săptămâni). Suplimentele nutriționale sunt rezonabile de luat în considerare pentru pacienții care sunt subnutriți sau cu risc de subnutriție [58].

La pacienții cu AVC imobilizați fără contraindicații, se recomandă compresia pneumatică intermitentă pentru a reduce riscul de tromboză venoasă profundă (TVP). Beneficiul heparinei subcutanate în doză profilactică (heparină nefracționată [UFH] sau LMWH) la pacienții cu AVC nu este bine stabilit. Când se utilizează anticoagulare profilactică, beneficiul LMWH în doză profilactică față de UFH în doză profilactică este incert. În AVC ischemic, nu trebuie utilizați ciorapi de compresie elastici [5].

Tratamentul endovascular al AVC

Trombectomia mecanică este indicată pacienților cu AVC ischemic acut cauzat de ocluzia unui vas de calibru mare în circulația anterioară și poate fi aplicată până la 24 de ore de la debutul simptomelor, indiferent dacă pacienții primesc tratament cu alteplază intravenoasă pentru același eveniment vascular sau în antecedente [59]. Pacienții care nu sunt candidați pentru tratament prin tromboliză intravenoasă pot fi tratați în continuare cu trombectomie mecanică dacă sunt eligibili criteriilor de selecție. De exemplu, pacienții cu endocardită infecțioasă, care este o contraindicație pentru tromboliza intravenoasă, pot beneficia de tratament prin trombectomie mecanică [60]. Este puțin probabil ca pacienții cu comorbidități severe înainte de debutul AVC (de exemplu, dizabilități severe preexistente, speranța de viață mai mică de șase luni) să beneficieze de trombectomie mecanică [61].

Criteriile de selecție a pacienților au fost stabilite de studii randomizate, și sunt prevăzute pentru ferestre de timp diferite. Pentru pacienții care pot începe tratamentul în primele 6 ore de la debutul simptomelor, pot fi utile criteriile utilizate în studiul MR CLEAN [62]:

- un diagnostic clinic de AVC acut;
- deficit pe scala NIHSS de ≥ 6 puncte sau orice deficit neurologic persistent care este potențial invalidant;
- scor ASPECTS ≥ 6 evaluat la CT cerebral necontrastat sau regimul de difuzie al IRM;
- excluderea hemoragiei intracerebrale prin CT sau IRM;
- ocluzia intracraniană a arterei carotide interne, sau a segmentelor M1 sau M2 ale ACM, sau a segmentelor A1

circulation and can be applied up to 24 hours after the onset of symptoms, regardless of whether patients receive intravenous alteplase treatment for the same vascular event or previous strokes [59]. Patients who are not candidates for treatment with intravenous thrombolysis may be treated with mechanical thrombectomy if they fulfill the eligibility criteria. For example, patients with infectious endocarditis, which is a contraindication for intravenous thrombolysis, may benefit from treatment with mechanical thrombectomy [60]. Patients with severe comorbidities before the onset of stroke (ex, pre-existing severe disabilities, life expectancy of less than six months) are unlikely to benefit from mechanical thrombectomy [61].

Patient selection criteria were established by randomized trials and are provided for different time windows.

For patients who may start treatment within the first 6 hours of the onset of symptoms, criteria used in the MR CLEAN study may be useful [62]:

- a clinical diagnosis of AIS;
- deficit on the NIHSS ≥ 6 points or any persistent neurological deficit that is potentially disabling;
- ASPECTS score ≥ 6 evaluated on brain NCCT or diffusion MRI;
- exclusion of intracerebral hemorrhage by CT or MRI;
- intracranial occlusion of the internal carotid artery, or of the M1 or M2 segments of the MCA, or of the A1 or A2 segments of the anterior cerebral artery, demonstrated by CT angiography, MRI angiography or digital subtraction angiography;
- age ≥ 18 years.

In a meta-analysis of 5 studies (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT), which included 1287 subjects, the functional independence rate (90-day score of the modified Rankin scale [mRS] from 0 at 2) was significantly higher for the intervention group compared to the control group (46% versus 27%, [OR] 2.35, 95% CI 1.85 to 2.98) [63].

The positive results of the MR CLEAN study were announced at the end of 2014, and the remaining studies were stopped early based on positive interim efficacy analyzes.

The benefits of endovascular therapy in posterior circulatory stroke are uncertain, but mechanical thrombectomy may be a treatment option for patients with AIS caused by occlusion of the basilar artery, vertebral arteries, or posterior cerebral arteries when performed in centers with expertise [5].

Mechanical thrombectomy is effective when used over 6 hours for selected patients who have a severe disproportionate clinical deficit compared to the volume of infarction in imaging studies. The DAWN study enrolled 206 adults with AIS who were last seen normal 6 to 24 hours earlier. All patients suffered a stroke caused by occlusion of the internal intracranial carotid artery or proximal MCA and presented with a discrepancy between the severity of the neurological deficit, measured using the NIHSS and the infarct volume, measured by automatic software analysis, using MRI diffusion or CT perfusion (median approximately 8 ml) [12]. The DEFUSE 3 study enrolled patients with ischemic stroke due to occlusion of the proximal MCA or internal carotid artery with the onset

sau A2 ale arterei cerebrale anterioare, demonstrată la angiografie CT, Angiografie prin IRM sau angiografie cu substrație digitală;

- vârsta ≥ 18 ani.

Într-o meta-analiză a 5 studii (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, REVASCAT), ce a inclus 1287 subiecți, rata independenței funcționale (scor la 90 de zile al scalei Rankin modificate [mRS] de la 0 la 2) a fost semnificativ mai mare pentru grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (46% vs 27%, [OR] 2,35, 95%CI 1,85-2,98) [63].

Rezultatele pozitive ale studiului MR CLEAN au fost anunțate la sfârșitul anului 2014, iar studiile rămase au fost oprite devreme pe baza analizelor de eficacitate interimare pozitive.

Beneficiile terapiei endovasculare în AVC în circulația posterioară sunt incerte, dar trombectomia mecanică poate fi o opțiune de tratament pentru pacienții cu AVC ischemic acut cauzat de ocluzia arterei bazilare, a arterelor vertebrale sau a arterelor cerebrale posterioare atunci când este efectuată în centre cu expertiza adecvată [5].

Trombectomia mecanică este eficientă atunci când este utilizată peste 6 ore pentru pacienții selectați care au un deficit clinic disproporționat sever în comparație cu volumul de infarct la studiile de imagistică. Studiul DAWN a înrolat 206 adulți cu AVC ischemic acut despre care se știa că au fost văzuți sănătoși (engl. "Last seen normal") cu 6 până la 24 de ore mai devreme. Toți pacienții au suportat un AVC cauzat de ocluzia arterei carotide interne intracraniene sau a arterei cerebrale medii proximale și s-au prezentat cu discrepanță între severitatea deficitului neurologic, măsurat cu ajutorul scalei NIHSS și volumul infarctului, măsurat prin analiza automată a software-ului utilizând regimul de difuzie al IRM sau CT perfuzie (mediană aproximativ 8 ml) [12]. Studiul DEFUSE 3 a înrolat pacienți cu AVC ischemic datorat ocluziei ACM proximale sau a arterei carotide interne cu debutul simptomelor după 6 ore și s-au prezentat până la 16 ore de la debut [64]. Ambele studii au fost oprite devreme pentru eficacitatea superioară contra grupului de control.

Tratamentul cu trombectomie mecanică trebuie să se bazeze pe caracteristicile individuale ale pacientului. Unii experți susțin că majoritatea criteriilor de selecție utilizate în prezent pentru trombectomia mecanică sunt doar predictorii ai rezultatului, mai degrabă, decât criteriile de selecție adevărate și că respectarea strictă a acestor criterii are ca rezultat o selecție excesivă a pacienților și, prin urmare, restricționează o procedură sigură și eficientă pentru un număr mai mare de pacienți [65]. Studiile recente sugerează că dimensiunile trombului nu prezic rezultatele trombectomiei, astfel, dimensiunea mare a trombului nu trebuie considerată în selectarea pacienților [66], dar un număr mare de tentative de revascularizare a vasului au, în general, un pronostic rezervat [67, 68].

Procedura include procesul de anestezie și dispozitivele utilizate pentru trombextractie.

Anestezia generală sau sedarea conștientă pot fi utilizate pentru procedură, în funcție de preferințele și experiența locală.

Pentru trombectomia mecanică pot fi utilizate atât stent-retrievere de a doua generație, cât și dispozitive de aspirare

of symptoms after 6 hours and presented within 16 hours of onset [64]. Both studies were stopped early due to superior efficacy against the control group.

Treatment with mechanical thrombectomy should be based on the individual characteristics of the patient. Some experts argue that most of the selection criteria currently used for mechanical thrombectomy are only predictors of outcome rather than true selection criteria, and that strict adherence to these criteria results in over-selection of patients and therefore restricts a safe and effective procedure for a larger number of patients [65]. Recent studies suggest that thrombus size does not predict thrombectomy results, so large thrombus size should not be considered in patient selection [66], but the larger number of passes needed to revascularize the vessel generally carries a poorer prognosis [67, 68].

The procedure includes the anesthesia process and the devices used for thrombus extraction.

General anesthesia or conscious sedation can be used for the procedure, depending on local preferences and experience.

Both second-generation stent-retrievers and catheter aspiration devices can be used for mechanical thrombectomy. The choice between them depends mainly on local expertise and availability [69]. In some cases, treatment using stent-retrievers and aspiration techniques in combination is allowed [5].

The most common complication in the MR CLEAN study was the development of clinical signs of a new ischemic stroke in a different vascular territory within 90 days of treatment in the intervention group compared to the control group (5.6 versus 0.4 percent) [70]. Serious adverse events related to the device were few but included hematoma and pseudo aneurysm at the site of access, arterial perforation and arterial dissection, as well as transient intraprocedural vasospasm [59, 63, 71, 72].

Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke

In patients with massive stroke, subsequent edema can be complicated by transtentorial hernia, posing a fatal threat. It occurs especially in patients with malignant MCA infarction, cerebral edema secondary to vessel occlusion is associated with high mortality. By decompressive craniectomy (DC), a large portion of the skull is surgically removed (Figure 3), allowing the edematous ischemic tissue to move preferentially through the surgical defect rather than to the unaffected regions of the brain, thus avoiding secondary lesions due to growth of intracranial pressure. Several studies have shown that DC reduces mortality in patients with malignant MCA infarction [73].

The first meta-analysis on DC was performed with combined data from the first three European randomized clinical trials (HAMLET, DECIMAL and DESTINY) [74]. One of the most recent meta-analyses was published in 2016 and included DECIMAL, HAMLET, DESTINY I and II, HeADDFIRST, the multicenter Chinese study and the Latvian monocentric study [75]. These studies have shown a significant benefit of surgical therapy in reducing mortality. But this seems to be done at the cost of a higher share of patients who survived with a mRS score ≥ 4 , i.e. severely disabled.

prin cateter. Alegerea dintre ele depinde în principal de expertiza și disponibilitatea locală [69]. În unele cazuri, este admis tratamentul utilizând stent-retriever și tehnici de aspirație în combinație [5].

Cea mai frecventă complicație în studiul MR CLEAN a fost dezvoltarea semnelor clinice ale unui nou AVC ischemic într-un teritoriu vascular diferit în decurs de 90 de zile de la tratament în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (5,6 versus 0,4 la sută) [70]. Evenimentele adverse grave legate de dispozitiv au fost puține, dar includ hematom și pseudoaneurism la locul de acces, perforație arterială și disecție arterială, cât și vasospasmul tranzitor intraprocedural [59, 63, 71, 72].

Hemicraniectomie decompresivă în AVC ischemic

La pacienții cu AVC masiv, edemul ulterior se poate complica cu hernia transtentorială, reprezentând o amenințare letală. Aceasta apare îndeosebi la pacienții cu infarct malign al ACM, edemul cerebral secundar ocluziei vasului este asociat cu o mortalitate ridicată. Prin craniectomia decompresivă (CD), este îndepărtată chirurgical o porțiune mare de craniu (Figura 3), permițând țesutului ischemic edemat să se deplaseze preferențial prin defectul chirurgical mai degrabă, decât spre regiunile neafectate ale creierului, evitând astfel leziunile secundare datorate creșterii presiunii intracraniene. Mai multe studii au arătat că craniectomia decompresivă reduce rata mortalității la pacienții cu infarct malign al ACM [73].

Prima meta-analiză pe CD a fost realizată cu date combinate ale primelor trei studii clinice randomizate europene (HAMLET, DECIMAL și DESTINY) [74]. Una dintre cele mai recente meta-analize a fost publicată în 2016 și a inclus DECIMAL, HAMLET, DESTINY I și II, HeADDFIRST, studiul chinez multicentric și studiul monocentric din Letonia [75]. Aceste studii au arătat un beneficiu semnificativ al terapiei chirurgi-

Neurosurgeons are constantly faced with the dilemma of either waiting for patients with malignant stroke to clinically deteriorate, thus accepting the risk of secondary damage to healthy tissue due to increased intracranial pressure before DC, or performing preventive DC before clinical deterioration, accepting to treat patients aggressively, who may not require DC and therefore do not benefit from this procedure. While all of the above studies have defined a time window for inclusion (from 24 to 96 hours), none has addressed the ideal timing for DC. There is currently no evidence that DC improves functional outcomes when performed 48 to 96 hours after the onset of stroke, so patients who are eligible for DC should receive it within 48 hours from the onset of stroke [74, 76].

According to the recommendations of the American Heart Association, it is reasonable that an alteration of consciousness attributed to cerebral edema should be used as a selection criterion for DC (IIa, A). In patients ≤ 60 years who neurologically deteriorate within 48 hours of cerebral edema associated with a unilateral MCA infarction, despite medical therapy, DC with dural expansion (IIa, A) is reasonable. In patients > 60 years, DC with dural expansion may be considered (IIb, B-R) [5].

Conclusions

The specific treatment of AIS is the reperfusion procedure, performed by thrombolytic therapy and endovascular therapy, representing the standard of treatment of patients with ischemic stroke. The proper selection of candidates and the use of state-of-the-art devices give us good results in the rate of recanalization and clinical evolution.

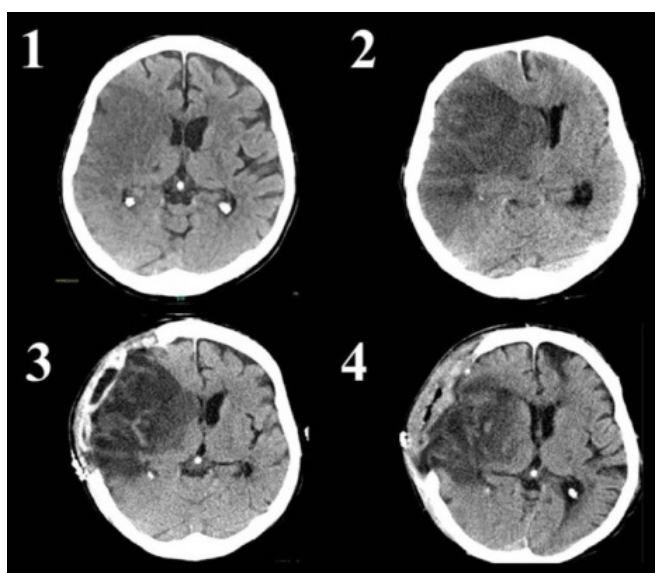


Fig. 3 Hemicraniectomie decompresivă la pacient cu AVC ischemic masiv de ACM dreaptă cu vizualizarea ischemiei (1), progresia edemului (2), la o zi după CD (3), la 8 zile după CD (4). *Proprietate Pallesen și colab.*

Fig. 3 Decompressive hemicraniectomy in a patient with massive ischemic stroke of the right ACM with visualization of ischemia (1), progression of edema (2), one day after CD (3), 8 days after CD (4). *Property Pallesen et al.*

cale în ce privește scăderea mortalității. Însă acest lucru pare a fi realizat cu prețul unei cote mai mari de pacienți care au supraviețuit cu un scor mRS ≥ 4 , adică cu handicap sever.

Neurochirurgii se confruntă permanent cu dilema, fie să aștepte până când pacienții cu AVC malign se deteriorează clinic, acceptând astfel riscul de leziune secundară a țesutului sănătos din cauza creșterii presiunii intracraniene înainte de CD, fie să efectueze CD preventiv, înainte de deteriorarea clinică, acceptând să trateze agresiv pacienți, care posibil să nu necesite CD și, prin urmare, să nu beneficieze de la această procedură. Deși toate studiile enumerate mai sus au definit o fereastră de timp pentru includere (de la 24 până la 96 h), niciunul nu a abordat problema calendarului ideal pentru CD. În prezent nu există dovezi că CD îmbunătățește rezultatele funcționale, atunci când este efectuată de la 48 la 96 h după debutul AVC, astfel pacienții care sunt eligibili pentru CD ar trebui să o primească în termen de 48 h de la debutul AVC [74, 76].

Conform recomandărilor American Heart Association, este rezonabil ca o alterare a conștienței atribuite edemului cerebral să se utilizeze ca criteriu de selecție pentru CD (IIa, A). La pacienții cu vârsta ≤ 60 de ani care se deteriorează neurologic în decurs de 48 de ore de la edemul cerebral asociat unui infarct de arteră cerebrală medie unilateral, în ciuda terapiei medicale, este rezonabilă CD cu expansiune durală (IIa,A). La pacienții cu vârsta >60 de ani, CD cu expansiune durală poate fi luată în considerare (IIb, B-R) [5].

Concluzii

Tratamentul specific al AVC acut este procedura de reperfuzie, efectuată prin terapia trombolitică și terapia endovasculară, reprezentând standardul de tratament al pacienților cu AVC ischemic. Selecția adecvată a candidaților și folosirea dispozitivelor de ultimă generație, ne oferă rezultate bune în rata recanalizării și evoluției clinice.

Contribuția autorilor

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

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. Bulletin of the World Health Organization. 2016; 94 (9): 634.
2. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford G, Fonseca A, Luijckx G, Korv J et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. European Journal of Neurology. 2018; 25 (3): 425-33.
3. Bernic V, Groppa S, Friptuleac G, Efremova D. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale, 2017; 53 (1): 29-32.
4. Groppa S, Gavriliuc M, Zota E, Crivorucica I, Ciobanu N, Matei A et al. Accidentul vascular cerebral ischemic: protocol clinic național PCN-13. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova; 2017.
5. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the search of scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

- tion/American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (12): e344-e418.
6. Groppa S, Stepa S. et al. Protocol Clinic Instituțional Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. Institutul de Medicina Urgenta, Chisinau, 2018.
 7. Gavriliuc M., Manole E., Odainic O, Gavriliuc P. Protocol Clinic Instituțional Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. Institutul de Neurologie si Neurochirurgie, Chisinau, 2020.
 8. <https://qualityregistry.eu>
 9. Seyman E, Shaim H, Shenhar-Tsarfaty S, Jonash-Kimchi T, Bornstein N, Hallevi H. The collateral circulation determines cortical infarct volume in anterior circulation ischemic stroke. 1471-2377 (Electronic).
 10. Helenius J, Mayasi Y, Henninger N. White matter hyperintensity lesion burden is associated with the infarct volume and 90-day outcome in small subcortical infarcts. (1600-0404 (Electronic).
 11. Jovin T, Saver J, Ribo M, Pereira V, Furlan A, Bonafe A. et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods. *International Journal of Stroke*, 2017; 12 (6): 641-52.
 12. Nogueira R, Jadhav A, Haussen D, Bonafe A, Budzik R, Bhuva P. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378 (1): 11-21.
 13. Albers G, Marks M, Kemp S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. (1533-4406 (Electronic).
 14. Saver J, Starkman S Fau-Eckstein M. et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. (1533-4406 (Electronic).
 15. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. (1524-4628 (Electronic).
 16. Nader-Kawachi J, Góngora-Rivera F. et al. Neuroprotective effect of dapsone in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. (0161-6412 (Print).
 17. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). (1474-547X (Electronic).
 18. Martin R, Yeatts S., Hill M. et al. ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) Trials: Analysis of the Combined Data From Parts 1 and 2. (1524-4628 (Electronic).
 19. Elkind M., Sacco R. et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. (1747-4949 (Electronic).
 20. Park H., Kubicki N. et al. Natural vitamin E α -tocotrienol protects against ischemic stroke by induction of multidrug resistance-associated protein 1. (1524-4628 (Electronic).
 21. White A., Murphy A. Administration of thiazolidinediones for neuroprotection in ischemic stroke: a pre-clinical systematic review. (1471-4159 (Electronic).
 22. Johnston SC, Easton Jd. et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. (1747-4949 (Electronic).
 23. Søndergaard L., Kasner S., Rhodes J. et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. (1533-4406 (Electronic).
 24. Saver J., Carroll J., Thaler D., Smalling R., MacDonald L., Marks D et al. Long-Term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. (1533-4406 (Electronic).
 25. Mas J., Derumeaux G., Guillon B. et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. (1533-4406 (Electronic).
 26. Wann L., Wann L., Alpert J. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. (1524-4539 (Electronic).
 27. Ruff C., Giugliano R., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. (1474-547X (Electronic).
 28. Eikelboom J., Connolly S., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. (1533-4406 (Electronic).
 29. Hart R., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. (1533-4406 (Electronic).
 30. Rustemi O., Alaraj A., Shakur S. et al. Detection of unruptured intracranial aneurysms on noninvasive imaging. Is there still a role for digital subtraction angiography? (2229-5097 (Print).
 31. Mayer T., Hamann G., Baranczyk J. et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. (0195-6108 (Print).
 32. Srinivasan A., Goyal M. et al. State-of-the-art imaging of acute stroke. (1527-1323 (Electronic).
 33. Gasparotti R., Grassi M., Mardighian D. et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. (1936-959X (Electronic).
 34. Konstas A., Goldmakher Gv., Lee T. et al. Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis. (1936-959X (Electronic).
 35. Schwartz D. *Emergency radiology: case studies*: McGraw-Hill Prof Med/Tech; 2007.
 36. Allmendinger A., Tang E. et al. Spektor V. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT-overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls. (1546-3141 (Electronic).
 37. Wintermark M., Smith W. et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. (0195-6108 (Print).
 38. Jensen J. Civetta, Taylor, and Kirby's Critical Care, 4th Edition. *Anesthesiology*. 2010; 112 (1): 258-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dbdc.
 39. Gunderman R., Gunderman R. *Essential radiology: clinical presentation, pathophysiology, imaging*. Third edition. ed. ProQuest, editor. New York: Thieme; 2014.
 40. Malhotra K., Liebeskind D. Chapter 130. Overview of Neuroimaging of Stroke. In: Caplan L., Biller J, Leary M. et al. *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*. San Diego: Academic Press; 2017. p. 676-85.
 41. Malhotra K, Liebeskind D. Imaging in endovascular stroke trials. *journal of neuroimaging*. 2015; 25 (4): 517-27. doi: 10.1111/jon.12272.
 42. Latchaw R., Alberts M., Lev M. et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2009; 40 (11): 3646-78. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192616.
 43. Vu D., González R., Schaefer P. Conventional MRI and MR Angiography of Stroke. In: González R., Hirsch J., Koroshetz W., Lev M., Schaefer P. editors. *Acute Ischemic Stroke: Imaging and Interven-*

- tion. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 115-37.
44. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2019; 50 (12): e344-e418.
 45. Lin C., Peterson E., Smith E. et al. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circulation: Cardiovascular quality and outcomes*, 2012; 5 (4): 514-22.
 46. Jayaraman M., Szikora I. Standards of practice in acute ischemic stroke intervention: international recommendations. *Stroke*, 2018; 49 (1): T1.
 47. Saver J., Goyal M., Van der Lugt A. et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *Jama*, 2016; 316 (12): 1279-89.
 48. Vidale S, Agostoni E. Prehospital stroke scales and large vessel occlusion: a systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018; 138 (1): 24-31.
 49. Kepplinger J., Barlinn K., Deckert S., Scheibe M., Bodechtel U. et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2016; 87 (13): 1344-51.
 50. Zhang D., Shi L. et al. Impact of participation in a telestroke network on clinical outcomes: evidence from the Georgia Coverdell Acute Stroke Registry. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2019; 12 (1): e005147.
 51. Josephson S., Hills N., Johnston S. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians. *Cerebrovascular diseases*, 2006; 22 (5-6): 389-95.
 52. Hopyan J., Gladstone D., Mallia G. et al. Renal safety of CT angiography and perfusion imaging in the emergency evaluation of acute stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 2008; 29 (10): 1826-30.
 53. Wardlaw J., Murray V., Berge E. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014 (7).
 54. Lees K, Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*, 2016; 47 (9): 2373-9.
 55. Olavarría V., Lavados P., Muñoz-Venturelli P. et al. Flat-head positioning increases cerebral blood flow in anterior circulation acute ischemic stroke. A cluster randomized phase IIb trial. *International Journal of Stroke*, 2018; 13 (6): 600-11.
 56. Smith E., Kent D., Bulsara K. et al. Accuracy of prediction instruments for diagnosing large vessel occlusion in individuals with suspected stroke: a systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2018; 49 (3): e111-e22.
 57. Baker R., Camosso-Stefinovic J., Gillies C. et al. Tailored interventions to address determinants of practice. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 (4).
 58. Martino R., Foley N., Bhogal S. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 2005; 36 (12): 2756-63.
 59. Saver J., Goyal M., Bonafe A. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (24): 2285-95.
 60. Ambrosioni J., Urra X., Hernández-Meneses M. et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66 (8):1286-9.
 61. Leker R., Gavriiliuc P., Yaghmour N. et al. Increased risk for unfavorable outcome in patients with pre-existing disability undergoing endovascular therapy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018; 27 (1): 92-6.
 62. Goyal M., Menon B., K, Zwam W. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, 2016; 387 (10029): 1723-31.
 63. Goyal M., Demchuk A., Menon B. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (11): 1019-30.
 64. Albers G., Marks M., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*, 2018; 378 (8): 708-18.
 65. Nogueira R., Ribó M. Endovascular Treatment of Acute Stroke. *Stroke*, 2019; 50 (9): 2612-8.
 66. Gavriiliuc P., Kharouba R., Cohen J. et al. Clot length does not impact outcome following thrombectomy. *Journal of the Neurological Sciences*, 2018; 395: 91-4.
 67. Kharouba R., Gavriiliuc P., Yaghmour N. et al. Number of stentriever passes and outcome after thrombectomy in stroke. *Journal of Neuroradiology*, 2019; 46 (5): 327-30.
 68. Filioglo A., Cohen J., Honig A. et al. More than five stentriever passes: real benefit or futile recanalization? *Neuroradiology*, 2020: 1-6.
 69. Menon B., Goyal M. Thrombus aspiration or retrieval in acute ischaemic stroke. *Lancet (London, England)*, 2019; 393 (10175): 962.
 70. Berkhemer O., Fransen P., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2015; 372: 11-20.
 71. Campbell B., Mitchell P., Kleinig T. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (11): 1009-18.
 72. Jovin T., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (24): 2296-306.
 73. Pallesen L., Barlinn K., Puetz V. Role of decompressive craniectomy in ischemic stroke. *Frontiers in neurology*, 2019; 9: 1119.
 74. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E. et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology*, 2007; 6 (3): 215-22.
 75. Alexander P., Heels-Ansdell D., Siemieniuk R. et al. Hemicraniectomy versus medical treatment with large MCA infarct: a review and meta-analysis. *BMJ open*, 2016; 6 (11).
 76. Wijidicks E., Sheth K., Carter B. et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014; 45 (4): 1222-38.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Aspecte fiziologice, fiziopatologice și clinice în COVID-19

Gheorghe Plăcintă^{1*}, Dan Croitoru¹¹Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 13.07.2020

Data acceptării spre publicare: 20.08.2020

Autor corespondent:

Gheorghe Plăcintă, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de boli infecțioase

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

REVIEW ARTICLE

Physiological, pathophysiological and clinical aspects in COVID-19

Gheorghe Placinta^{1*}, Dan Croitoru¹¹Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 13.07.2020

Accepted for publication on: 20.08.2020

Corresponding author:

Gheorghe Placinta, PhD, assoc. prof.

Chair of infectious diseases

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: gheorghe.placinta@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există numeroase lacune în înțelegerea particularităților de evoluție a bolii COVID-19.

Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează evoluția bolii sunt binevenite pentru optimizarea managementului COVID-19.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la interrelația dintre SARS-CoV-2 și organismul uman.

What is not known yet, about the topic

There are many gaps in understanding the evolutionary features of COVID-19 disease.

Research hypothesis

Publications addressing the evolution of the disease are welcome to optimize the management of COVID-19.

Article's added novelty on this scientific topic

The article summarizes the recently published articles on the interrelationship between SARS-CoV-2 and the human body.

Rezumat

Introducere. Sindromul respirator acut sever (SARS) determinat de SARS-CoV-2 continuă evoluția sa pandemică în ascensiune, necătând la tot efortul global depus în aceste 10 luni de la debutul infecției.

Material și metode. Sinteza narativă în baza la 60 de articole relevante, selectate în urma rezultatelor date de motoarele de căutare din baza de date Pub Med.

Rezultate. În articolul prezentat este arătat spectrul schimbărilor în organismul uman determinat de SARS-Cov-2, sunt elucidate mecanismele fiziologice, patofiziologice și imunologice care stau la baza apariției diverselor manifestări clinice, de laborator și imagistice. Cunoașterea în ansamblu ale acestor perturbări vor permite o aprofundare în înțelegerea mecanismelor patoimune, complexitatea în abordarea fiecărui caz, aplicarea terapiei personalizate.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, mecanismele patoimuno-fiziologice, manifestări clinice.

Abstract

Introduction. Severe acute respiratory syndrome (SARS) caused by SARS-CoV-2 continues its rising pandemic evolution, notwithstanding all the global effort made in these 10 months since the onset of the infection.

Material and methods. Narrative synthesis based on 60 relevant articles, selected from the results given by the search engines from the Pub Med database.

Results. The presented article shows the spectrum of changes in the human body caused by SARS-CoV-2, elucidates the physiological, pathophysiological and immunological mechanisms that underlie the occurrence of various clinical, laboratory and imaging manifestations. Overall knowledge of these disorders will allow a deepening in understanding the pathological mechanisms, the complexity in approaching each case, the application of personalized therapy.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, patho-immuno-physiological mechanisms, clinical manifestations.

Introducere

Coronavirusul care determină sindromul acut respirator sever 2 (SARS-CoV-2) face parte din Superregatul *Virus*, Regatul *Orthocoronavirinae*, Filul *Pisuviricota*, Clasa *Pisoniviricetes*

Ordinul *Nidovirales*, Subordinul *Coronavirinae*, Familia *Coronaviridae*, Subfamilia *Orthocoronavirinae*, Genul *Beta-coronavirus*, Subgenul *Sarbecovirus* și specia coronavirusilor SARS-relați [1]. Este cunoscut faptul că, coronavirusurile au un potențial de recombinare genetică crescut [2], ținând cont de similaritatea genomică crescută dintre SARS-CoV-2 și Bat-CoV (RAT13), se consideră că lilieci sunt gazdele intermediare de bază. Alte animale precum pangolinii, șerpii, păsările și rozătoarele sunt doar speculați a fi gazde intermediare, fără a avea o dovadă clară la momentul de față [3]. Boala cauzată de SARS-CoV-2 se numește COVID-19 și are manifestări clinice similare cu majoritatea bolilor infecțioase respiratorii care sunt întâlnite în practica clinică. Pacienții ce au suspiciuni pentru COVID-19, după ce se utilizează metodele de inspecție clinică, necesită confirmare pentru identificarea acizilor nucleici și la necesitate metodele de imagistică medicală [4].

La data de 11 martie, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a concluzionat faptul că lumea se confruntă cu o pandemie cu SARS-CoV-2 [5]. Din cauza la resurse insuficiente în sistemul medical, unele state nu își pot permite din punct de vedere financiar proceduri electiv precum intervențiile chirurgicale [6]. În conformitate cu decizia nr. 55 de la 17.03.2020, a fost declarată starea de urgență începând cu 17.03.2020. Pentru a preveni răspândirea SARS-CoV-2, Guvernul Republicii Moldova a declarat o serie de măsuri pentru a atenua răspândirea SARS-CoV-2 în masele populaționale [7]. De rând cu impactul asupra la sănătatea fizică, izolarea socială care rezultă din cauza carantinei poate duce la consecințe psihologice precum tulburarea de stres post-traumatic, confuzie și furie. Aceste manifestări sunt cauzate de circumstanțele sociale inadecvate care le putem observa în timpul izolării sociale, fără a dispune de informație care vizează populația Republicii Moldova [8], în același timp, importanța măsurilor ce asigură izolarea socială a fost luată în considerare la nivel mondial [9]. Ținând cont de faptul că la data de 10.10.2020, la nivel mondial, peste 37 mln. persoane erau infectate cu SARS-CoV-2, peste 1 mln. au decedat și aproximativ 28 mln. au supraviețuit după infectarea cu SARS-CoV-2, putem concluziona că această pandemie este una din cele mai mari biopepicole din în ultimele decenii, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) [10]. În Republica Moldova ne confruntăm în continuu cu o pandemie, la data de 10.10.2020 au fost infectate peste 62 mii persoane conform datelor prezentate de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova [11]. Activitatea de cercetare care vizează noul coronavirus, SARS-CoV-2 și boala infecțioasă COVID-19 rămâne a fi și la momentul de față o sarcină importantă. Începând cu momentul eruperii epidemiei în orașul Wuhan, provincia Hubei nu existau date științifice cu privire la această specie, inclusiv originea sa și gazdele intermediare. A fost observat că noi metode de prevenire, protecție și tratament sunt implementate în diferite sisteme medicale din lume. Aspectele fiziologice ale

Introduction

The coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is part of the *Virus* superkingdom, *Riboviria* clade, *Orthornavirae* kingdom, *Pisuviricota* phylum, *Pisoniviricetes* class, *Nidovirales* order, *Cornidovirineae* suborder, *Coronaviridae* family, *Orthocoronavirinae* subfamily, *Betacoronavirus* genus, *Sarbecovirus* subgenus and SARS-related coronavirus species [1]. It is known that coronaviruses have an increased potential of genetic recombination [2], taking into account the high genomic similarity between SARS-CoV-2 and BatCoV (RATG13), it is considered that bats are the main intermediate hosts. Other animals like pangolins, snakes, birds, palm civets and rodents are only speculated to be intermediate hosts, without having a clear evidence at the moment [3]. The disease caused by SARS-CoV-2 is called COVID-19 and has similar clinical manifestations with most of the infectious respiratory diseases that are encountered in the routine clinical practice. In patients with a suspicion for COVID-19 the clinical inspection involves the assessment of the clinical signs and is confirmed after using the chest diagnostic imaging and nucleic acid tests [4].

On the 11th march, the World Health Organization (WHO) concluded that the world is facing a pandemic with SARS-CoV-2 [5]. Due to the insufficient resources in the medical system, some countries cannot afford elective procedures like surgical interventions [6]. In conformity with the decision nr. 55 from 17.03.2020, an emergency state was declared starting with 17.03.2020, in order to prevent the spread of the SARS-CoV-2, the government of the Republic of Moldova declared a series of measures in order to prevent the events in which the virus can spread through populational masses [7]. Along with an impact on the physical health, the quarantine may lead to psychological consequences like post-traumatic stress disorder, confusion and anger. They are caused by the inadequate social circumstances that we observe during the quarantine, without having intel regarding the population from the Republic of Moldova [8], but at the same time the importance of the quarantine measures was regarded worldwide [9]. Taking into account the fact that on the 10.10.2020, worldwide, more than 37 mln people have been infected with SARS-CoV-2, more than 1 mln. had a lethal outcome and more than 28 mln survived the infection we may conclude that this pandemic is one of the greatest biological threats that was seen in the past decade according to the World Health Organization [10]. In the Republic of Moldova it remains an unsolved problem, overall there were more than 62000 infected patients on the 10.10.2020 according to the Ministry of Health, Employment and Social Protection from the Republic of Moldova [11]. The research activity regarding the novel coronavirus, SARS-CoV-2 and COVID-19 remains an important task to accomplish. Returning to the onset of the pandemic, many things were unclear and remained to be discussed along with the origins of this virus. It was regarded that new methods of prevention, protection and treatment are being implemented in different medical systems around the world. The physiological aspects of the immune response in the host's organism during

răspunsului imun în organismul gazdei în timpul unei infecții cu SARS-CoV-2 sunt foarte importante pentru a înțelege semnificația investigațiilor clinice, mecanismelor fiziopatologice ale invaziei și răspândirea virusului, trebuie să fie luate în considerație pentru a asigura o analiză eficientă a opțiunilor de management clinic. Aspectele clinice care au fost cercetate la momentul de față reprezintă o informație foarte valoroasă, cercetarea științifică a aspectelor bolii infecțioase respective rămâne a fi o prioritate majoră.

Aspecte fiziopatologice și clinice

Calea preponderentă de transmitere pentru SARS-CoV-2 este transmiterea aerogenă prin picături cu particulele respiratorii de diametru 5-10 μm , uzual diametrul lor are lungimea de 5 μm . Căile de transmitere prin contactul direct și contactul aerian (prin aerosoli) trebuie să fie considerate principala cauză de generare a aerosolilor în condiții clinice și este condiționată de procedurile ce vor expune căile respiratorii superioare la mediul extern (intubația, ventilația prin mască) [12], [13]. Virusul poate invada sistemul nervos central prin butonii terminali ai nervilor olfactivi ce pătrund prin *lamina cribrosa ossis ethmoidalis* [14] și pneumocitele de tip II din cadrul alveolelor pulmonare – fiind principala cale de invazie a viitoarei gazde [15]. La momentul de față o importanță majoră pentru amorsarea SARS-CoV-2 este atribuit proteazelor TMPRSS2 și TMPRSS4 [16]. Virusul pătrunde în celule prin intermediul receptorului pentru enzima de conversie a angiotensiei II [17]. Glicoproteina spike este clivată de către serin proteaza transmembranară 2 (TMPRSS2) dispusă pe suprafața capsidului virale și servește drept substrat pentru receptorul ACE2 [15]. Este compusă din 2 subunități – S1 și S2, ce sunt separate după hidroliză. Subunitatea S2 permite fuziunea membranelor virale și ale celulelor gazdei cu endocitoza ulterioară [18]. Receptorul ACE2 este localizat pe suprafața celulelor din cadrul alveolelor pulmonare, celulelor endoteliale, enterocitelor și epitelului renal [19]. Glicoproteina spike poate fi clivată de către furină și o serie de catepsine [15]. CD147 (Basigin/EMMPRIN) este un receptor alternativ de care se poate atașa glicoproteina virală CD147-spike pentru a invada celulele gazdei de rând cu izoforma sa CD147 Ig₀-Ig₁-Ig₂ [18], acest receptor este prezent preponderent pe suprafața celulelor hematopoietice, eritrocitelor, celulelor epiteliale și neuronilor [19]. Căile principale de pătrundere a virusului respectiv au fost expuse mai sus, însă cea mai mare doză virală a fost identificată în celulele tractului respirator superior [15]. Creșterea graduală a TMPRSS4 și activitatea sa a fost observată la persoanele ce practică tabacismul sub formă inhalatorie însă la momentul de față nu există dovezi cu privire la faptul că deprinderea respectivă va determina o manifestare mai severă a COVID-19 [16].

În cadrul COVID-19 avem o patogenitate complexă și crescută comparativ cu alte infecții. Răspunsul imun este caracterizat de hiperactivarea limfocitelor T (CD4+, CD8+). O creștere din punct de vedere absolut a limfocitelor T naive și o descreștere a celulelor specializate a fost observată în perioada latentă. Numărul limfocitelor NK și limfocitelor B este afectat. Alte leucocite arată doar o creștere semnificativă din punct de vedere relativ datorită la faptul că numărul celorlalte limfocite se modifică, unica excepție fiind reprezentată de către polimorfo-

an infection with SARS-CoV-2 are very important in order to understand the significance of the clinical investigations, the pathophysiological mechanisms of invasion and virus spread must be regarded in order to be able to appropriately analyze the options for clinical management. The clinical aspects that were studied at the moment represent a very valuable information, we see a continuous process of research that is oriented towards the aspects of a COVID-19 infection.

Physiopathological and clinical aspects

The main route of viral transmission for SARS-CoV-2 is via the oral-droplet way, the respiratory particles must have an diameter smaller than 10 μm , but usually they have a diameter of 5 μm . The direct contact and airborne (via aerosols) ways of transmission must also be regarded in some cases, the main causes of aerosol generation, in a clinical setting, are the procedures that expose the upper airways to the environment (intubation, mask ventilation) [12], [13]. The virus can invade the central nervous system through the terminal endings of the olfactory filia that pass through the lamina cribrosa of the ethmoid bone [14] and the type II pneumocytes that are found in the pulmonary alveoli, this being the main route of host invasion [15]. There are 2 main proteases that are responsible for the SARS-CoV-2 priming: TMPRSS2 and TMPRSS4 [16]. The virus enters the cells via the angiotensin converting enzyme receptor 2 (ACE2) and uses the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) to cleave [17] the spike glycoprotein that is located on the capsid surface and serves as a substrate for the ACE2 receptor [15]. It is composed from 2 subunits – S1 and S2 that are separated after hydrolysis. The S2 subunit allows the fusion of the viral and host cell membranes, afterwards the endocytosis occurs [18]. The ACE2 receptor is located on the surface of the cells from the pulmonary alveoli, endothelial cells, enterocytes and the kidney epithelium [19]. The spike glycoprotein can also be cleaved by furin and a series of cathepsins [15]. CD147 (Basigin / EMMPRIN), that is an alternative receptor, is targeted by the CD147-spike viral glycoprotein in order to invade the host cell, along with its isoform CD147 Ig₀-Ig₁-Ig₂ [18], this receptor is mainly present on the surface of the hematopoietic cells, erythrocytes, epithelial cells and neurons [19]. The main cell entry pathways of this virus were exposed above, but the highest viral load is found in the cells of the upper respiratory tract [15]. A raise in the TMPRSS4 concentrations and activity was observed in smokers, though there is no strong evidence that it may increase the severity of COVID-19 [16].

In COVID-19 we have an increased and complex pathogenicity. The immune response is characterized by a hyper activation of the T lymphocytes (CD4+, CD8+). An increase in the count of the naive T lymphocytes and a decrease in the count of the specialized cells at the initial stages is observed. The count of the NK lymphocytes and B lymphocytes is also affected. Other leucocytes show only relative significant changes due to the fact that the count of the lymphocytes was changing, the only exception being represented by eosinophils which are decreasing in count. The antibody response is characteristic for the viral infections, with an increase in the number of the

nucleatele eozinofile, la care vom observa o scădere din punct de vedere absolut. Răspunsul imun este caracteristic pentru infecțiile virale, titrul anticorpilor IgM fiind crescut în timpul perioadei acute, iar titrul anticorpilor IgG în timpul perioadei de convalescență [18].

Chemokinele și citokinele caracteristice care se acumulează în pacienții severi cu COVID-19 sunt factorul de necroză tumorală α (FNT- α), interleukina-1A (IL-1A), interleukina 1B (IL-1B), interleukina-6 (IL-6), interleukina-7 (IL-7), interleukina-8 (IL-8), interleukina-9 (IL-9), interleukina 10 (IL-10), proteina chemoatractantă a monocitelor 1 (PCM-1), proteina macrofagală a inflamației 1 α (PMI-1 α), chemokina 10 a motifului CXC (CXCL10), factorul de stimulare colonial granulocitar-macrofagal (FSC-GM), factorul de stimulare colonial granulocitar (FSC-G), interferonul γ (IFN- γ), factorul de creștere fibroblastic (FCF), proteina indusă de către interferonul γ (IP10), factorul de creștere plachetar (FCP) și factorul de creștere vascular endotelial (FCVE). Trebuie de menționat că doar o parte din factorii respectivi sunt semnificativi în practica clinică [15]. Activarea căii inflamatorice NLRP3 va induce eliberarea citokinelor proinflamatorii interleukina-1 β (IL-1 β) și interleukina-18 (IL-18) [18], ele fiind implicate în căile piropotozei [20], fapt care argumentează leziunile ce survin în urma furtunii citokinice.

Interleukina-6 este foarte semnificativă în practica clinică pentru aprecierea pacienților cu COVID-19 [19]. Apoptoza și necrozarea pneumocitelor de tip II de rând cu activarea macrofagelor alveolare reprezintă mecanismul principal pentru debutul pneumoniei și sindromului de stres respiratoric acut (SDRA) la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Piropotoza și necropotoza va determina eliberarea de damage associated molecular patterns (DAMPs), ce vor induce manifestarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS) [15], de asemenea ele joacă un rol primordial în căile inflamatorice [21]. Mutațiile în genele NLRP1, NLRP3, CASP1, MEFV pot crește riscul de a dezvolta o boală severă [22].

Inflamația indusă de către răspunsul gazdei la pătrunderea virusului este inițiată prin intermediul căii NF- κ B. O serie de proteine virale pot interfera în căile de expresie genetică, în calea interferonică pot acționa proteina navetei nucleare 13 (Nsp13), proteina navetei nucleare 15 (Nsp15) și proteina cadrului de lectură deschisă 9b (Orf9b). În calea NF- κ B interferează proteina navetei nucleare 13 (Nsp13) și proteina cadrului de lectură deschisă 9c (Orf9c) [18]. Interferonul (IFN) influențează expresia genetică a receptorului ACE2 prin intermediul căii JAK-STAT iar pătrunderea invazivă a virusului SARS-CoV-2 poate duce la diminuarea numărului lor [23].

Diferite căi de semnalare imună ca RIG-I, MDA5 și TLR3 sunt implicate în recunoașterea antigenelor SARS-CoV-2. A fost observat că polimorfismele și mutațiile în genele HLA, ce codifică pentru antigenii complexului major de histocompatibilitate (CMH) pot influența susceptibilitatea la o infecție cu SARS-CoV-2 [24]. Concentrația de chemokine și citokine crescută va determina apariția furtunii citokinice, dacă în organismul pacientului cu COVID-19 se va manifesta furtuna citokinică atunci sindromul de disfuncție multiplă a organelor poate apărea datorită leziunilor care vizează țesuturile intacte

IgM antibodies during the acute phase and an increase in the IgG antibodies in later stages [18].

The characteristic chemokines/cytokines that accumulate in the severe COVID-19 patients are TNF- α , IL-1 (IL-1RA and IL-1B), IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP1A) C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), IFN- γ , fibroblast growth factor (FGF), interferon- γ -inducible protein (IP10), platelet-derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF), we must mention that only a part of them are significant in the clinical practice [15]. The activation of the NLRP3 inflammasome pathway, will induce the release of the proinflammatory cytokines interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18) [18], they are involved in the pyroptosis pathways [20].

We must mention that interleukin-6 (IL-6) is very significant in the clinical practice, when we have to deal with COVID-19 [19]. The quantitative loss of the type II pneumocytes and the activation of the alveolar macrophages represents the underlying mechanism for the pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) onset in the patients infected with SARS-CoV-2. Pyroptosis and necroptosis leads to the release into the circulation of the damage associated molecular patterns (DAMPs), that may induce the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [15], also they play a key role in the inflammasome related pathways [21]. Mutations in the NLRP1, NLRP3, CASP1, MEFV genes may increase the risk of developing a severe disease [22].

The virus induced inflammation is initiated through the activation of the NF- κ B pathway. A series of viral proteins can target the pathways of genetic expression, the interferon (IFN) pathway is targeted by the Nsp13, Nsp15 and Orf9b. The NF- κ B pathway is targeted by Nsp13 and Orf9c proteins [18]. It must be mentioned that IFN influences the ACE2 receptor genetic expression through the JAK-STAT pathway, thus the invasion of SARS-CoV-2 can diminish their number [23].

Different immune signaling pathways like RIG-I, MDA5 and TLR3 are involved in the recognition of SARS-CoV-2. It was noted that the polymorphisms and mutations in the HLA genes, that codify for the major histocompatibility complex (MHC) antigens, can influence the susceptibility to an infection with SARS-CoV-2 [24]. The concentration of the chemokines and cytokines influences their global effect on the host's organism, if a cytokine storm emerges in a patient with COVID-19, then multiple organ failure (MOF) may occur due to the lesions that regard the healthy tissues. The elderly age category seems to be affected by the cytokine storm in an increased pattern, due to an increase in the number of the regulatory T lymphocytes and a decrease in the count of the CD8+ lymphocytes [25].

The endothelial cells contribute to the recruitment of the circulating polymorphonucleated neutrophils by upregulating chemokines like CCL5, CXCL1, MCP1, IL-8 and the expression of the membranary proteins ICAM1, VCAM1, P-selectin. They also may contribute to the development of the coagulopathies because they promote the platelet adhesion and decrease

te. Categoria de pacienți cu vârsta înaintată este afectată de către furtuna citokinică într-o manieră crescută, datorită unei creșteri a numărului de limfocite T reglatoare și o descreștere în numărul de limfocite CD8+ [25].

Celulele endoteliale contribuie la recrutarea de polimorfonucleate neutrofile prin upregularea chemokinelor CCL5, CXCL1, MCP1 α , IL-8 și expresia de molecule de adeziune intercelulară 1 (ICAM1), moleculelor de adeziune vasculară 1 (MAV1), P-selectină. De asemenea ele contribuie la dezvoltarea coagulopatiilor datorită la faptul că promovează adeziunea plachetară și descreșc activitatea trombomodulinei și proteinei C reactive, trebuie să menționăm că ele conțin vezicule cu factorul von Willebrand (vWF) dar contribuția lor în timpul dezvoltării coagulopatiilor este sub semn de întrebare. În COVID-19 complexe de plachete sanguine-polimorfonucleate neutrofile se pot forma în circulația alveolară și induce imunotromboza care rezultă într-o condiție similară la coagularea intravasculară diseminată (CID) [15].

Cristale critice de culoare albastru-verde au fost identificate în citoplasmele polimorfonucleatelor neutrofile și monocitelor într-un număr redus de pacienți cu COVID-19, ele pot fi predictive pentru urmări letale [26]. Invazia virală a glandei tiroide poate cauza tiroidită virală subacută cu tirototoxică ulterioară, poate fi abordată clinic prin identificarea unei concentrații crescute de proteină C-reactivă ce sugerează posibilitatea unei asemenea condiții însă alte procese inflamatorii pot fi de asemenea prezente în organismul uman [27].

Conform unei meta-analize, manifestările clinice uzuale în COVID-19 sunt febra, tusea seacă, mialgia/astenia, expectorațiile și dispneea. Cele ne uzuale sunt reprezentate de către cefalee, vertij, diaree, greață/vomă [28], anosmie, ageuzie și alte acuze relatate la sistemul nervos central și periferic [14]. Febra reprezintă cel mai prevalent simptom [29]. Conform unui reviu sistematic ce vizează metoda de diagnostic clinic imagistic a tomografiei computerizate, cel mai des în pacienții cu COVID-19 leziunile pulmonare afectează ambii plămâni cu o prevalență crescută în regiunile periferice și opacități de sticlă mată (OSM), pot fi identificate des de rând cu consolidările pulmonare, mai puțin probabil putem identifica bronhोगrame aeriice, opacități liniare, semnul «crazy paving» și îngroșări interlobulare septale [30]. S-a identificat o corelație slabă între semnele identificate pe tomografia computerizată a cavității toracice și testele pozitive ale RT-PCR la pacienții cu COVID-19, însă există o corelație slabă între ele cu o incidență izolată crescută [31].

Sistemul respirator este afectat cu o severitate crescută la pacienții cu COVID-19. Inima, rinichii, sistemul gastrointestinal (inclusiv ficatul) și sistemul nervos central pot fi afectate. Nu în ultimul rând o totalitate de manifestări dermatologice pot fi observate [32]. Altă meta-analiză care vizează biomarkerii în COVID-19 afirmă că alanin-aminotransferaza (ALAT), aspartat-aminotransferaza (ASAT), bilirubina totală, azotul uremic sanguin, creatinina, creatinin-kinaza (CK), mioglobina, creatin-kinaza MB (CK MB) și troponina cardiacă pot avea concentrații crescute. Biomarkerii inflamatori care au fost observați sunt reprezentați de către proteina C reactivă, fe-

the activity of thrombomodulin and protein C, we have to note that they also contain vesicles with the von Willebrand factor (vWF) but their contribution during the development of the coagulopathies is questionable. In COVID-19, platelet-neutrophil complexes may form in the alveolar circulation and further induce immuno-thrombosis that results in a condition similar to disseminated intravascular coagulation (DIC) [15].

Critical blue-green crystals were identified in the cytoplasm of the polymorphonucleated neutrophils and monocytes of a reduced number of patients with COVID-19, they may be predictive for a lethal outcome [26]. The viral invasion of the thyroid gland may cause viral-induced subacute thyroiditis with subsequent thyrotoxicosis, clinically assessed due to an increased concentration of C-reactive protein (CRP) that suggests the possibility of such a condition, but other inflammatory processes may be present in the body as well [27].

According to a meta-analysis, the usual clinical manifestations in COVID-19 are: fever, dry cough, myalgia/fatigue, expectorations and dyspnea. The unusual ones are represented by headache, dizziness, diarrhea, nausea, vomiting [28], anosmia, ageusia and other ones that are related to the central and peripheral nervous system [14]. Fever is the most prevalent symptom [29]. According to a systematic review of the computer tomography findings, most often in the patients with COVID-19, the pulmonary lesions affect both lungs and are most likely peripheral, the ground glass opacities (GGO) are also seen often along/with consolidations, less likely we can identify air bronchograms, linear opacities, crazy-paving patterns and interlobular septal thickenings [30]. According to a study that revised the correlation between chest computer tomography (CT) signs and positive RT-PCR test in the patients with COVID-19, there is a weak correlation between them but a high isolated incidence [31].

Though the respiratory system is the most affected one in the patients with COVID-19, the heart, kidneys, gastrointestinal system (including the liver) and the central nervous system may be affected. Not lastly, a totality of dermatological findings may be observed [32]. Another meta-analysis regarding the biomarkers in COVID-19 states that alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, creatinine-kinase (CK), myoglobin, creatine-kinase MB (CK MB) and cardiac troponin I can be increased. The inflammatory biomarkers that were regarded are represented by C-reactive protein (CRP), serum ferritin, procalcitonin, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and the erythrocyte sedimentation rate (ESR). The prothrombin time, D-dimer and fibrinogen levels are raised [33] [34] along with the VIIIth coagulation factor. A decrease in the protein S levels is observed [35]. The most significant biomarkers that varied are: white blood cells count (WBCC), total bilirubin, creatine kinase, serum ferritin, interleukin 6 (IL-6) – that have an increased serum level along with a decrease in the lymphocyte count and platelet count. It has to be regarded that these changes are not characteristic for all COVID-19 patients [33].

Interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were proven to be correlated with the severity of COVID-19 [36]. Along with the biomarkers, predictive scores like Sequential

ritina serică, procalcitonină, interleukina 2R (IL-2R), interleukina 6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina 10 (IL-10). De rând cu biomarkerii enumerați mai sus, rata sedimentării eritrocitare (ESR) poate fi predictivă. Timpul protrombinic, nivelul de D-dimerii și fibrinogen este crescut [33] [34] de rând cu factorul de coagulare VIII. Scăderea concentrației de proteină S a fost observată [35]. Cei mai semnificativi biomarkeri care variază sunt: numărul de leucocite, bilirubina totală, creatin-kinaza, feritina serică, interleukina 6 (IL-6), având un nivel seric crescut de rând cu o scădere în numărul de limfocite și plachete sanguine. Nu sunt utili pentru toți pacienții cu COVID-19 [33].

A fost demonstrat faptul că nivelul IL-6 și CRP are o corelație directă cu severitatea în COVID-19 [36]. De rând cu biomarkerii, scorurile predictive precum Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) pot să fie utilizate pentru a prezice riscurile în această boală infecțioasă [37]. Trombocitopenia a fost asociată cu un risc crescut de manifestare a unei boli severe și o creștere a mortalității în pacienții cu COVID-19 [38]. Concentrația de D-dimeri a fost corelată cu dezvoltarea trombozei conform unui studiu [35]. Pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ce prezintă leziuni cardiace au o creștere graduală în concentrația troponinelor cardiace serice, în special troponina cardiacă I, ce are o concentrație relativ crescută într-o proporție mică de pacienți cu forma slabă sau moderată în timp ce formele severe au o creștere semnificativă a concentrațiilor de troponină cardiacă I [39].

Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, bronhopatia pulmonară obstructivă cronică, bolile cardiovasculare și cerebrovasculare au fost demonstrate a fi factori de risc majori pentru pacienții cu COVID-19 [40], primele două comorbidiități sunt cele mai prevalente în pacienții infectați cu SARS-CoV-2 [29]. Cauza pericolului acestor condiții rezidă din faptul că aceste sisteme de organe sunt atacate de către proteaze și specii reactive de oxigen care sunt secretate în timpul răspunsului imun [32]. Altă meta-analiză a identificat un grup larg de factori de risc de rând cu vârsta avansată (>65 ani) și deprinderi de tabacism inhalatoriu pe lângă cele care au fost enumerate mai sus [41]. A fost observat că genul masculin are urmări mai severe comparativ cu genul feminin [42]. Procalcitonina serică a fost asociată cu șanse crescute de a dezvolta un COVID-19 sever [43].

O meta-analiză menționează că prevalența unor infecții recurente cu SARS-CoV-2 a fost aproximativ de 16% la nivel global, cu o heterogenitate graduală dependentă de regiunea geografică. Proporția pacienților cu comorbidiități ce au avut un COVID-19 recurent a fost de 43%. [1]. Conform altei opinii, majoritatea pacienților recurenți pot fi confundați cu cei care au avut un test fals-negativ în timpul perioadei prodromale [2]. Într-un studiu de caz, o pacientă cu febră recurentă și cu suspecție pentru infecție microbială a fost diagnosticată cu boala COVID-19 [3], acest caz demonstrează că pacienții infectați cu SARS-CoV-2 pot avea răspunsuri fiziologice atipice pentru această infecție. Intervalul de timp pentru persistența în plasmă a ARN-ului SARS-CoV-2 este incert la momentul de față [1], [4].

Organ Failure Assessment score (SOFA) can be used in order to predict the risks in this infectious disease [37]. Thrombocytopenia was associated with an increased risk of severe disease and mortality in patients with COVID-19 [38]. The concentration of D-dimers was correlated with the occurrence of thrombosis events according to a study [35]. The COVID-19 patients that have cardiac lesions are observed to have an increase in the concentration of serum cardiac troponins, especially cTnI that is slightly increased in a small proportion of patients with mild and moderate forms. The severe forms have a significant increase in cTnI concentration [39].

Diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebrovascular diseases and cardiovascular diseases were proven to represent major risk factors in patients with COVID-19 [40], the first two being the most prevalent in patients infected with SARS-CoV-2 [29]. The reason of the dangers that these conditions pose relies on the fact that these organ systems are the targets for the proteases / antiproteases system and reactive oxygen species that are secreted during the immune response [32]. Another meta-analysis identified the broad risk factor group of respiratory diseases along with advanced age (>65 years) and smoking habits besides the ones that were enlisted above [41]. It was regarded that the male gender has a more severe outcome compared to the female gender [42]. Serum procalcitonin was associated with increased odds of developing a severe COVID-19 [43].

A meta-analysis states that the prevalence of a recurrent infection with SARS-CoV-2 was approximately 16% at a global scale with gradual heterogeneity depending on the geographic region. The proportion of patients with comorbidities that had recurrent COVID-19 was of 43%. We must not forget about false negative test reports [1]. According to another opinion most of the recurrent patients may be confounded with those that have false-positive tests during the prodromal stage of the disease [2]. In a case report a patient with recurrent fever and suspected microbial infection was diagnosed with COVID-19 [3], this indicates to the fact that in particular patients infected with SARS-CoV-2 there may exist atypical physiological responses to the infection. The time interval for the persistence of SARS-CoV-2 RNA in the plasma is uncertain at the moment [1], [4].

Hydroxychloroquine (HCQ) was proven to be effective in the prevention of the progression of lung lesions, without having an impact on the viral cure according to a meta-analysis [44]. The studies made on the effects of corticosteroids in COVID-19 are very inconclusive, severe patients require this class of drugs more often but at the same time it increases the mortality rate [45]. An alternative to corticosteroids may be represented by Chinese medical herbs [46], they are proven to have similar effects with corticosteroids, in the treatment of SARS-COVID, according to a Cochrane Library Review [47]. A double-blind placebo-controlled multicenter trial provided evidence that remdesivir doesn't provide significant therapeutic effects [48]. Lopinavir / ritonavir was proven to slightly reduce the mortality among the patients with COVID-19, but no data regarding other clinical aspects was presented in the

Hidroxiclorochina a fost demonstrată a fi eficientă în prevenirea progresiei de leziuni pulmonare fără a avea un impact asupra la tratamentul antiviral conform unei meta-analize [44]. Studiile efectuate asupra la efectele corticosteroizilor în pacienții cu COVID-19 sunt foarte incerte la momentul de față, pacienții severi necesită această clasă de medicamente într-o incidență crescută însă în același timp ele cresc rata mortalității [45]. O alternativă pentru corticosteroizi este reprezentată de către ierburile medicale chinezești [46], a fost demonstrat faptul că ele au efecte similare cu corticosteroizii în compensarea modificărilor fiziopatologice în timpul tratamentului infecției cu SARS-COVID conform unui reviu din baza de date a Cochrane Library [47]. Un studiu controlat cu utilizarea unui grup placebo, dublu-orb, multicentric a adus dovezi la faptul că remdesivir nu are efecte terapeutice semnificative [48]. Lopinavir/ritonavir reduce mortalitatea în rândurile pacienților cu COVID-19, în studiul respectiv nu au fost oferite date cu referire la alte aspecte clinice [49]. Nu am identificat studii semnificative ce vizează eficiența la tocilizumab, sarilumab și ribavirin însă la momentul de față ele sunt propuse în calitate de agenți terapeutici potențiali [50]. Multe vaccine potențiale sunt considerate pentru COVID-19, însă doar o mică parte din ele parcurg etapele de testare clinică [51]. Conform datelor identificate în literatură, eficiența plasmei convalescente este incertă la momentul de față [52], [53] însă în unele țări ea reprezintă metoda cea mai prevalentă de tratament conform literaturii științifice [54]. Terapia cu celule stem în pacienții cu COVID-19 nu a fost demonstrată a fi eligibilă la momentul de față pentru practica clinică [55].

Conform unui reviu al literaturii, echipamentul de protecție complet nu este demonstrat a fi foarte eficient, din punct de vedere statistic, pentru a preveni infecția cu SARS-CoV-2, însă nu trebuie să uităm despre faptul că în anumite circumstanțe unii individuali pot să fie protejați de acest echipament și nu trebuie ignorată necesitatea sa în practica clinică. Respiratoarele purificatoare de aer au fost demonstrate a fi mai eficiente comparativ cu alte utilaje sau piese ale uniformei clinice, pentru a preveni infectarea pe calea aeriană sau nazală [56]. Sunt și alte opțiuni: măști chirurgicale fluideo-rezistente, piesele faciale FFP2, FFP3, N95 etc. [12]. De rând cu echipamentul de protecție și respiratoare/măști, echipamentul de protecție personal conține mănuși și ochelari/viziere [57]. O meta-analiză afirmă că nu există diferențe semnificative pentru riscul de infectare în personalul medical care utilizează respiratoare N95 și măști medicale simple, însă nu putem fi de acord în totalitate [58]. A fost demonstrat faptul că personalul medical care utilizează echipamentul de protecție personală acuză cefalee sau o exacerbație manifestă a cefaleei [59]. Dezinfectantele produse în baza alcoolilor au fost demonstrate a fi mai eficiente însă nu cauzează dermatita iritantă de contact la fel de des precum cele ce nu sunt produse în bază de alcool, dacă vorbim despre igiena mâinilor orientată spre prevenirea COVID-19 [60].

same systematic review [49]. We haven't identified significant studies regarding the efficiency of tocilizumab, sarilumab and ribavirin, as they are proposed right now as potential therapeutic agents [50]. Many potential vaccines are regarded for COVID-19, but only a few of them are undergoing clinical testing [51]. According to the literature data, the efficiency of the convalescent plasma is uncertain at the moment [52], [53] though in some countries it represents the leading treatment method [54]. The stem cell therapy in the patients with COVID-19 is not proven to be eligible at the moment in the clinical practice [55].

According to a review, full-body coverage is not proven to be very effective, from a statistical point of view, in order to prevent the infection with SARS-CoV-2, but we must regard that individuals may be protected in some circumstances by this equipment and must not ignore it's necessity in the clinical practice. Air-purifying respirators are proven to be the most reliable face coverings in order to prevent the oral or nasal transmission [56], but there are other options: fluid resistant surgical facemasks, face pieces FFP2, FFP3, N95 and many other [12]. Along with the full body coverage and respirators / masks, the personal protective equipment (PPE) contains gloves and goggles / face shields [57]. Though a meta-analysis claims that there is no difference between the risk for infection in the medical personnel that wears N95 respirators and simple medical masks, we cannot fully agree [58]. It was proven that the medical personnel that wears the personal protective equipment (PPE) may develop headaches de novo or have a manifested exacerbation of their pre-existing headache disorders [59]. Alcohol-based sanitizers are proven to be more effective and don't cause irritant contact dermatitis as often as non-alcohol based ones, when talking about the hand hygiene that is oriented towards the prevention of COVID-19 [60].

Conclusions

At the moment the knowledge and understanding of the physiological and pathophysiological aspects in COVID-19 is having a steady progress. We have to notice that we have a complete clinical picture regarding this infectious disease, though the presence of comorbidities may make the progression and clinical manifestation of the disease unpredictable. We don't have a full understanding, at the moment, of the atypical clinical manifestations in COVID-19. There are numerous clinical trials that are oriented towards the assessment of the efficiency of different treatment options in the patients with this infectious disease, though some of them are not proven to be effective.

Authors' contributions

Both authors contributed equally to the work done. Both authors have read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Concluzii

Cunoștințele și comprehensibilitatea aspectelor fiziologice și fiziopatologice în COVID-19 are un progres stabil. Trebuie să atenționăm asupra faptului că avem un tablou clinic complet când vine vorba despre această boală infecțioasă însă prezența comorbidităților poate determina o progresie și manifestare clinică imprevizibilă. La momentul de față nu înțelegem complet manifestările clinice atipice în COVID-19. Numeroase studii clinice sunt orientate spre evaluarea eficienței în diferite opțiuni de tratament pentru pacienții cu această boală infecțioasă, însă unele din ele au fost demonstrate a fi ineficiente.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit egal la elaborarea și scrierea articolului. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de ambii autori.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Taxonomy Browser. National Center for Biotechnology Information.
2. Boni M. *et al.* Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat. Microbiol.*, 2019. doi: 10.1038/s41564-020-0771-4.
3. Yuan S. *et al.* Analysis of possible intermediate hosts of the new coronavirus SARS-CoV-2. *Front. Vet. Sci.*, 2020; 7: 1-5. doi: 10.3389/fvets.2020.00379.
4. Udugama B. *et al.* Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano*, 2020; 14 (4): 3822-3835. doi: 10.1021/acsnano.0c02624.
5. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11.03.2020.
6. La Corte E. Letter to the Editor: COVID-19 and the neurosurgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: shall we continue to postpone 'non-emergent' surgical Procedures?," *World Neurosurg.*, 2020; p. 1-2. doi: 10.1016/j.wneu.2020.06.242.
7. Parlamentul R. Moldova. Hotărâre Nr. 55 din 17.03.2020 privind declararea stării de urgență.
8. Efficacy of therapist guided e-therapy vs self-help therapy on psychological distress among individuals in Oman during COVID-19 pandemic. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020.
9. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020.
10. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.
11. Ministry of Health, Employment and Social Protection of the Republic of Moldova.
12. Cook T. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia*, 2020; 75 (7): 920-928. doi: 10.1111/anae.15071.
13. Franco C. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2020, doi: 10.1183/13993003.02130-2020.
14. Payus A. *et al.* SARS-CoV-2 infection of the nervous system: a review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease (COVID-19), 2020; 20 (3): 283-292.
15. Gerwyn M. *et al.* The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sci.*, 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118166.
16. Voinsky I., Gurwitz D. Smoking and COVID-19: similar bronchial ACE2 and TMPRSS2 expression and higher TMPRSS4 expression in current versus never smokers. *Drug Dev. Res.*, 2020. doi: 10.1002/ddr.21729.
17. Hoffmann M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181: 271-280.
18. Ahmet K. *et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.
19. Gubernatorova E., Gorshkova E. *et al.* IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Elsevier*, 2020; 53: 13-24.
20. Bergsbaken T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.*, 2010; 7 (2): 99-109. doi: 10.1038/nrmicro2070.
21. Sharma T., Kanneganti T. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 2016; 216 (6): 617-629. doi: 10.1083/jcb.201602089.
22. Carter-Timothe M. *et al.* Deciphering the role of host genetics in susceptibility to severe. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 1-14. doi: 10.3389/fimmu.2020.01606.
23. Lee H. Activation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 by cytokines through pan JAK-STAT enhancers. *SSRN*, 2020.
24. Nguyen A. *et al.* Human Leukocyte Antigen susceptibility map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J. Virol.*, 2020; 94 (13): 1-12.
25. Bhaskar S. *et al.* Cytokine storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper," *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 1648, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
26. Dienstmann D., Comar S. *et al.* Critical blue-green inclusions in neutrophil and monocyte cytoplasm in a healthy patient affected by COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, 2020, doi: 10.1016/j.htct.2020.06.008.
27. Policlinico O. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 66 (20): 2019-2021. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
28. Li L., Huang T., Wang Y. *et al.* COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020; 1-7. doi: 10.1002/jmv.25757.

29. Hu Y. *et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.*, 2020; 127: 104371.
30. Sun Z., Zhang N., Li Y., Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*, 2020; 10 (5): 1058-1079. doi: 10.21037/qims-20-564.
31. Ai T. *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 2020; 296 (2): E32-E40. doi: 10.1148/radiol.20200642.
32. Garg S., Garg M. *et al.* Unraveling the mystery of Covid-19 Cytokine storm: from skin to organ systems. *Dermatol Ther*, doi: 10.1111/dth.13859.
33. Henry B., Helena M., De Oliveira S., Benoit S. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2020; 58 (7): 1021-1028.
34. Conway E. *et al.* Is the COVID-19 thrombotic catastrophe complement-connected? *J. Thromb. Haemost.*, doi: 10.1111/jth.15050.
35. Mar R. *et al.* COVID-19 coagulopathy: an in-depth analysis of the coagulation system. doi: 10.1111/ejh.13501.
36. Liu F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.*, 2020; vol. 127.
37. Liu S., Yao N., Qiu Y. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med*, 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.019.
38. Lippi G., Plebani M., Michael B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Elsevier*, 2020; 506: 145-148.
39. Lippi G., Lavie C. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2020; 63: 390-391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
40. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY.)*, 2020; 12 (7): 6049-6057.
41. Zheng Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020; 81: 16-25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
42. Galbadage T. *et al.* Systematic review and meta-analysis of sex-specific COVID-19 clinical outcomes. *Front. Med.*, 2020; 7: 1-15. doi: 10.3389/fmed.2020.00348.
43. Lippi G. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 505: 190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
44. Sarma P. *et al.* Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: a systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020; pp. 1-10. doi: 10.1002/jmv.25898.
45. Yang J., Liu J. *et al.* The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020.
46. Yang Y., Islam S., Wang J. *et al.* Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int. J. Biol. Sci.*, 2020. doi: 10.7150/ijbs.45538.
47. Liu X., Zhang M., He L., Li Y. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS) (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012. doi: 10.1002/14651858.cd004882.pub3.
48. Wang C., Zhang D., Du G. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial. *Lancet*, 2020; 395: 1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
49. Verdugo-Paiva F., Izcovich A., Ragusa M. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: a living systematic review. *Medwave*, 2020; 20 (6). doi: 10.5867/medwave.2020.06.7966.
50. Lu C., Chen M., Chang Y. Potential therapeutic agents against COVID-19: what we know so far. *J Chin Med Assoc*, 2020; 83 (6): 534-536. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
51. Wang J., Peng Y., Xu H., Cui Z., Williams R. The COVID-19 Vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2020; 21 (6): 225. doi: 10.1208/s12249-020-01744-7.
52. Roback J., Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19. *Blood*, 2020; 136 (6): 654-655. doi: 10.1182/blood.2020007714.
53. Mucha S. Convalescent plasma for COVID-19 close contacts. *Cleve Clin J Med*, 2020; pp. 1-5. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc056.
54. Klein S. *et al.* Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a COVID-19 convalescent plasma donor population. *J. Clin Invest.*, 2020. doi: 10.1172/JCI142004.
55. Choudhery M. Stem cell therapy for COVID-19: possibilities and challenges. *Cell Biol Int.*, 2020. doi: 10.1002/cbin.11440.
56. Verbeek J. *et al.* Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020. doi: 10.1002/14651858.cd011621.pub5.
57. Ortega R., Gonzalez M., Nozari A. Personal Protective Equipment and COVID-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 105: 1-3. doi: 10.1056/NEJMvcm2014809.
58. Bartoszko J., Abdul M., Farooqi M. *et al.* Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influ. Other Respir Viruses*, 2020; 14 (4): 365-373. doi: 10.1111/irv.12745.
59. Jonathan J., Bharatendu C., Goh Y. *et al.* Headaches associated with personal protective equipment - a cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache*, 2020; pp. 864-877. doi: 10.1111/head.13811.
60. Gupta M., Lipner S. Hand hygiene in preventing COVID-19 transmission. *Cutis*, 2020; 105 (5): 233-234.



ARTICOL DE CERCETARE

Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova: studiu descriptiv

Daniela Efremova^{1,2*}, Stanislav Groppa^{1,2,3}

¹Departamentul de neurologie, epileptologie și boli interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

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

³Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.08.2020

Autor corespondent:

Daniela Efremova, studentă-doctorandă

Departamentul de neurologie, epileptologie și boli interne

Institutul de Medicină Urgentă

str. Toma Ciorba 1, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: danaefremova@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

Stroke risk factors in young adults in the population of the Republic of Moldova: a descriptive study

Daniela Efremova^{1,2*}, Stanislav Groppa^{1,2,3}

¹Department of neurology, epileptology and internal diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Laboratory of neurobiology and medical genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.06.2020

Accepted for publication on: 15.08.2020

Corresponding author:

Daniela Efremova, PhD student

Department of neurology, epileptology and internal diseases

Institute of Emergency Medicine

1, Toma Ciorba str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: danaefremova@mail.ru

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Etiologia accidentului vascular cerebral (AVC) la adulții tineri este o dilemă majoră pentru comunitatea medicală și științifică. Contribuția factorilor de risc cardiovasculari modificabili, predictorii evoluției și pronosticului pe termen lung la adulții tineri cu AVC, în special riscul de mortalitate și evenimente vasculare recurente, sunt în mare parte necunoscute. Ghiduri comprehensive pentru prevenția AVC la această populație de pacienți nu sunt disponibile în prezent.

Ipoteza de cercetare

Determinarea factorilor de risc stabiliți sau tradiționali pentru AVC la adulții tineri din Republica Moldova și la persoanele care au suferit un AVC.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În baza rezultatelor studiului, proporția celor mai importanți factori de risc modificabili identificați și interrelațiile acestora la adulții tineri și la pacienții tineri care au suferit un AVC în populația Republicii Moldova este prezentată.

Rezumat

Introducere. Accidentul vascular cerebral (AVC) la adulții tineri reprezintă aproximativ 15% din toate cazurile de AVC. Cauzele AVC la adulții tineri sunt adesea cauze rare sau rămân

What is not known yet, about the topic

The etiology of stroke in young adults is a major dilemma for medical and scientific community. The contribution of modifiable cardiovascular risk factors, and predictors of evolution and long-term outcome in young adults with stroke, especially the risk of mortality and recurrent vascular events, are largely unknown. Moreover, comprehensive guidelines for prevention of stroke in this patient population are not currently available.

Research hypothesis

Determination of established or traditional risk factors for stroke in young adults of the Republic of Moldova and in people who have suffered a stroke.

Article's added novelty on this scientific topic

Based on study findings, the proportion of most important modifiable risk factors identified in young adults and in young patients who have suffered a stroke in the population of the Republic of Moldova is provided.

Abstract

Introduction. Stroke in young adults accounts for approximately 15% of all stroke cases. Causes of stroke in young adults often are rare causes or remain undetermined. How-

nedeterminate. Cu toate acestea, factorii de risc cardiovascular tradiționali nu trebuie subestimați în apariția unui AVC la această populație.

Material și metode. Un studiu descriptiv cu scopul de a evalua factorii de risc ai AVC în populația Republicii Moldova a fost inițiat în anul 2015. Subiecții au fost examinați conform unui Protocol Internațional pentru estimarea factorilor de risc. Adicional, un studiu retrospectiv pentru evaluarea spectrului factorilor de risc ai AVC la adulții tineri, care au suferit deja un AVC a fost efectuat la Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Rezultate. Primul studiu a inclus 412 subiecți (vârsta medie $36,6 \pm 9,2$ ani), dintre care 246 (60%) erau femei și 166 (40%) bărbați. Cei mai comuni factori de risc identificați au fost obezitatea abdominală la 237 (57,5%) subiecți și obezitatea de diferit grad la 125 (30,3%) subiecți. Al doilea studiu a inclus pacienții tineri care au suferit deja un AVC și care au fost spitalizați la Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2015 - 2017. În total, 173 subiecți (vârsta medie $43,2 \pm 6,0$ ani), dintre care 58 (34%) femei și 115 (66%) bărbați, au fost identificați. Cei mai comuni factori de risc ai AVC au fost hipertensiunea arterială (82%), dislipidemia (54%) și prezența plăcilor aterosclerotice (26%).

Concluzii. Accidentul vascular cerebral la adulții tineri este o problemă majoră de sănătate publică. O mai bună înțelegere a factorilor de risc și a pronosticului pe termen lung este extrem de importantă. Până în prezent, informații detaliate despre factorii de risc ai AVC la adulții tineri rămân în continuare limitate.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, adulții tineri, epidemiologie, factorii de risc.

Introducere

Accidentul vascular cerebral (AVC) este principala cauză de dizabilitate la adulți și a doua cauză principală de deces în țările dezvoltate [1]. Aproximativ 15% din AVC ischemice apar la persoanele cu vârsta sub 50 de ani (care este limita superioară de vârstă cea mai frecvent utilizată pentru a defini debutul precoce al AVC). Limitele inferioare de vârstă variază de la 15 la 18 ani, iar limitele de vârstă superioare variază de la 45 la 65 de ani, cu toate acestea, majoritatea studiilor definesc această populație ca fiind între 18 și 50 de ani [2, 3]. Incidența AVC ischemic la adulții tineri variază considerabil între țări, de la 7-8 la 100.000 persoane din Europa până la mai mult de 100 la 100.000 persoane din Africa subsahariană. În ultimele decenii, o incidență crescută a AVC la adulții tineri cu aproximativ 40% a fost raportată la nivel global [1]. Explicațiile posibile pentru creșterea incidenței a AVC la tineri sunt: cauze artificiale, datorită unei mai bune conștientizări a publicului sau a unei precizii diagnostice îmbunătățite; creșterea prevalenței factorilor de risc cunoscuți pentru AVC (de exemplu, creșterea prevalenței inactivității fizice, obezității, diabetului zaharat de tip 2, creșterea consumului de alcool și droguri); creșterea prevalenței a factorilor legați de stilul de viață modern cu dovezi științifice limitate și cauzalitate incertă (de exemplu, ore

ever, traditional cardiovascular risk factors should not be underestimated in the occurrence of stroke in this population.

Material and methods. A study aiming to assess the stroke risk factors in the population of the Republic of Moldova was initiated in 2015. Subjects were examined according to an International Protocol for estimation of risk factors. Additionally, a retrospective study evaluating the spectrum of stroke risk factors in young adults, who already suffered a stroke, was conducted at the Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Results. First study included 412 subjects (mean age 36.6 ± 9.2 years), 246 (60%) were women and 166 (40%) men. The most common identified risk factors were abdominal obesity in 237 (57.5%) subjects and obesity of different degrees in 125 (30.3%) subjects. Second study included young patients, who already suffered a stroke and were hospitalized at the Institute of Emergency Medicine during the period 2015-2017. In total, 173 subjects (mean age 43.2 ± 6.0 years), among which 58 (34%) women and 115 (66%) men, were identified. The most common risk factors were hypertension (82%), dyslipidaemia (54%) and presence of atherosclerotic plaques (26%).

Conclusions. Stroke in young adults is a major public health problem. A better understanding of the risk factors and long-term prognosis is extremely important. So far, detailed information on stroke risk factors in young adults still remains limited.

Key words: stroke, young adults, epidemiology, risk factors.

Introduction

Stroke is the leading cause of disability in adults and the second leading cause of death in developed countries [1]. About 15% of ischemic strokes occur in people under the age of 50 (which is the upper limit of age most commonly used to define the early onset of stroke). Lower age limits range from 15 to 18 years, and upper age limits range from 45 to 65 years, however, most of the studies define this population as between 18 and 50 years of age [2, 3]. The incidence of ischemic stroke in young adults varies considerably between the countries, ranging from 7 - 8 to 100.000 people in Europe to more than 100 to 100.000 people in sub-Saharan Africa. Globally, an increased stroke incidence in young adults of about 40% has been reported in recent decades [2]. Possible explanations for the increasing incidence of stroke in young people are: artificial due to a better public awareness or improved diagnostic accuracy; increasing prevalence of known risk factors for stroke (e.g. increasing the prevalence of physical inactivity, obesity, type 2 diabetes mellitus, increased alcohol and drug consumption); increasing prevalence of factors related to modern lifestyle with limited scientific evidence and uncertain causality (e.g. long working hours, shift work, long-haul flights, chronic stress, lack of sleep etc.); external reasons, such as increased exposure to air pollutants [2, 3].

lungi de lucru, muncă în schimburi, zboruri pe distanțe lungi, stres cronic, lipsa somnului etc.); motive externe precum expunerea crescută la poluanții atmosferici [2, 3].

Accidentul vascular cerebral este un sindrom eterogen, în care sunt implicați mai mulți factori de risc [4]. În ceea ce privește factorii de risc cardiovascular tradiționali, care au fost atribuiți în principal virstei, studiile recente au demonstrat că factorii de risc stabiliți sau tradiționali pentru AVC sunt mai frecvenți la tineri decât a fost sugerat anterior. Prin urmare, o mai bună înțelegere a contribuției factorilor de risc modificabili la povara AVC la adulții tineri este importantă pentru elaborarea strategiilor preventive eficiente. Diseminarea conștientizării și promovarea cercetării științifice privind AVC la adulții tineri sunt pași indispensabili pentru a reduce consecințele sale devastatoare [5].

Material și metode

Factori de risc ai AVC la adulții tineri

În 2015, am inițiat un studiu epidemiologic în cadrul Programului de Stat, menit să evalueze factorii de risc ai AVC. Subiecții au fost examinați în conformitate cu-n Protocol Internațional prestabilit de estimare a factorilor de risc în populația Republicii Moldova. Acest protocol de studiu a inclus: 1) chestionar (istoric medical, factorii de risc ai AVC): istoric anterior de AVC, boli coronariene, boli vasculare periferice; alte boli cardiace – congenitale, valvulare, fibrilație atrială, etc.; predispoziție genetică (familială); fumatul, consumul de alcool și droguri; activitate fizică; diabet, dietă și sindromul metabolic; migrena; contraceptive orale; patologia dentară; tulburări de respirație legate de somn (sforăit), 2) examen clinic: examen neurologic; examinare generală, inclusiv zgomotele cervicale și pulsul periferic; tensiunea arterială (ambele brațe, modificări ortostatice), înălțimea și greutatea (indicele de masă corporală), circumferința abdominală, 3) examinări de laborator (sânge): hemograma; coagulare: trombocite, fibrinogen; teste ale funcției hepatice: albumina, ALT, AST; teste ale funcției renale: urea și creatinina; teste ale glicemiei: glicemia a jeune, HbA1c; lipide (trigliceride, colesterol total, colesterol LDL și HDL); alte teste: acid uric, viteza de sedimentare a eritrocitelor, 4) examinarea inimii: ECG cu 12 derivații, 5) ultrasonografia arterelor carotide: evaluarea complexului intima-medii; măsurarea suprafeței totale a plăcii; cuantificarea stenozei.

Consimțământul informat a fost obținut de la fiecare participant. În fiecare familie, toți membrii cu vârsta ≥ 18 ani au fost recrutați pentru participare. Medicii locali din regiunile rurale au informat toți subiecții din ușă în ușă în conformitate cu protocolul predefinit cu una-două zile înainte de examinare.

Factori de risc ai AVC la adulții tineri cu AVC

Într-un studiu retrospectiv, am inclus pacienții tineri (cu vârste cuprinse între 18 și 50 de ani) cu AVC, care au fost spitalizați în cadrul Departamentului de Neurologie, Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2015-2017. Au fost colectate datele demografice, clinice, neuroimagistice și de laborator.

Stroke is a heterogeneous syndrome, in which several risk factors are involved [4]. Regarding traditional cardiovascular risk factors, which were mainly attributed to old age, recent studies showed that established or traditional risk factors for stroke are more common in young people than previously suggested. Hence, a better understanding of the contributions of modifiable risk factors to the burden of stroke in young adults is important for effective preventive strategies. Dissemination of awareness and promotion of scientific research on stroke in young adults are indispensable steps to reduce its devastating consequences [5].

Material and methods

Stroke risk factors in young adults

In 2015 we initiated an epidemiological study within the framework of the State Program aimed to assess the stroke risk factors. Subjects were examined according to a pre-established International Protocol of risk factors' estimation in the population of the Republic of Moldova. This study protocol included: 1) questionnaire (medical history, stroke risk factors): previous stroke history, coronary heart disease, peripheral vascular disease; other cardiac diseases – congenital, valvular, atrial fibrillation etc.; genetic predisposition (family); smoking, alcohol and drug use; physical activity; diabetes, diet and metabolic syndrome; migraine; oral contraceptives; dental history; sleep-related breathing disorders (snoring), 2) clinical examination: neurological examination; general examination including cervical bruits and peripheral pulse; blood pressure (both arms, orthostatic changes), height and weight (body mass index), abdominal circumference, 3) laboratory examinations (blood): complete blood count; coagulation: platelets, fibrinogen; liver function tests: albumin, ALT, AST; renal function tests: urea and creatinine; blood glucose tests: normal fasting glucose, HbA1c; lipids (triglycerides, total cholesterol, low (LDL) and high lipoprotein lipid (HDL) cholesterol); other tests: uric acid, erythrocyte sedimentation rate, 4) heart examination: 12-lead-ECG, 5) ultrasound of carotid arteries: assessment of intima-media thickness; measurement of total plaque area; quantification of stenosis.

Informed consent was obtained from each participant. In each family, all the members aged ≥ 18 years were recruited for the participation. Local village doctors informed all subjects door-to-door according to a predefined procedure one-two days before the examination.

Stroke risk factors in young adults with stroke

In a retrospective study we included young patients (aged 18-50 years) with stroke, which were hospitalized in the Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine during 2015-2017 years. Demographic, clinical, neuroimaging and laboratory data were collected.

Results

Stroke risk factors in young adults

In the first study 412 subjects (mean age 36.6 ± 9.2 years) were included, 246 (60%) were women and 166 (40%) were

Rezultate

Factorii de risc ai AVC la adulții tineri

În primul studiu au fost incluși 412 subiecți (vârsta medie $36,6 \pm 9,2$ ani), 246 (60%) fiind femei și 166 (40%) bărbați. Majoritatea participanților au provenit din regiunile rurale – 399 (97%) subiecți și doar 13 (3%) subiecți erau din mediul urban. Majoritatea respondenților au avut studii medii – 409 (99%) subiecți și 269 (65%) subiecți au fost angajați în câmpul de lucru. Conform protocolului de studiu, am identificat factorii de risc tradiționali ai AVC care sunt reprezentați în Figura 1. Cei mai comuni factori de risc au fost obezitatea abdominală identificată în 237 (58%) cazuri, dislipidemia la 181 (44%) subiecți și obezitatea de diferite grade în 125 (30%) cazuri. Obezitatea abdominală a fost prezentă la 158 (64%) femei și 79 (48%) bărbați. Circumferința abdominală medie a fost de $94,02 \pm 14,16$ cm la bărbați și $87,81 \pm 13,79$ cm la femei.

Circumferința abdominală a corelat semnificativ cu tensiunea arterială sistolică ($r = 0,43$, $p = 0,001$) și diastolică ($r = 0,34$, $p = 0,001$), indicele de masă corporală ($r = 0,40$, $p = 0,001$) și acidul uric ($r = 0,40$, $p = 0,001$) (Figura 2).

Al doilea factor de risc identificat după frecvență a fost dislipidemia. Colesterolul total și LDL colesterolul a fost crescut la 180 (44%) și la 81 (20%) subiecți, respectiv, iar HDL colesterolul scăzut la 44 (11%) subiecți. Obezitatea a fost al treilea cel mai frecvent factor de risc, fiind identificată la 125 (30%) subiecți; 131 (32%) subiecți au fost supraponderali și 156 (38%) subiecți au avut o greutate normală. Obezitatea conform indicelui de masă corporală a fost prezentă la 75 (60%) femei și 50 (40%) bărbați. Media indicelui de masă corporală a fost $27,5 \pm 5,37$ cm la bărbați și $27,6 \pm 6,07$ cm la femei.

men. Most of the participants were from rural areas – 399 (97%) subjects and only 13 (3%) subjects were from urban areas. Most of the respondents had secondary education – 409 (99%) subjects and 269 (65%) subjects were employed. According to the study protocol we identified the traditional stroke risk factors that are represented in Figure 1. The most common identified risk factors were abdominal obesity in 237 (58%) cases, dyslipidemia in 181 (44%) subjects and obesity of different degrees in 125 (30%) cases. Abdominal obesity was present in 158 (64%) women and 79 (48%) men. Mean abdominal circumference was 94.02 ± 14.16 cm in men and 87.81 ± 13.79 cm in women.

Abdominal circumference significantly correlated with systolic ($r = 0.43$, $p = 0.001$) and diastolic ($r = 0.34$, $p = 0.001$) blood pressure, body mass index ($r = 0.40$, $p = 0.001$) and uric acid ($r = 0.40$, $p = 0.001$) (Figure 2).

The second by frequency identified stroke risk factor was dyslipidemia. Total cholesterol was increased in 180 (44%) subjects and LDL cholesterol in 81 (20%) subjects, HDL cholesterol was decreased in 44 (11%) subjects. Obesity was the third most frequent risk factor, being identified in 125 (30%) subjects; 131 (32%) subjects were overweighted and 156 (38%) subjects had a normal weight. Obesity according to the body mass index was present in 75 (60%) women and 50 (40%) men. Mean body mass index was 27.5 ± 5.37 cm in men and 27.6 ± 6.07 cm in women. According to the questionnaire, 54 (13%) subjects confirmed the presence of hypertension and 87 (21%) of the subjects had blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at the time of examination.

We observed that high total cholesterol, high blood pres-

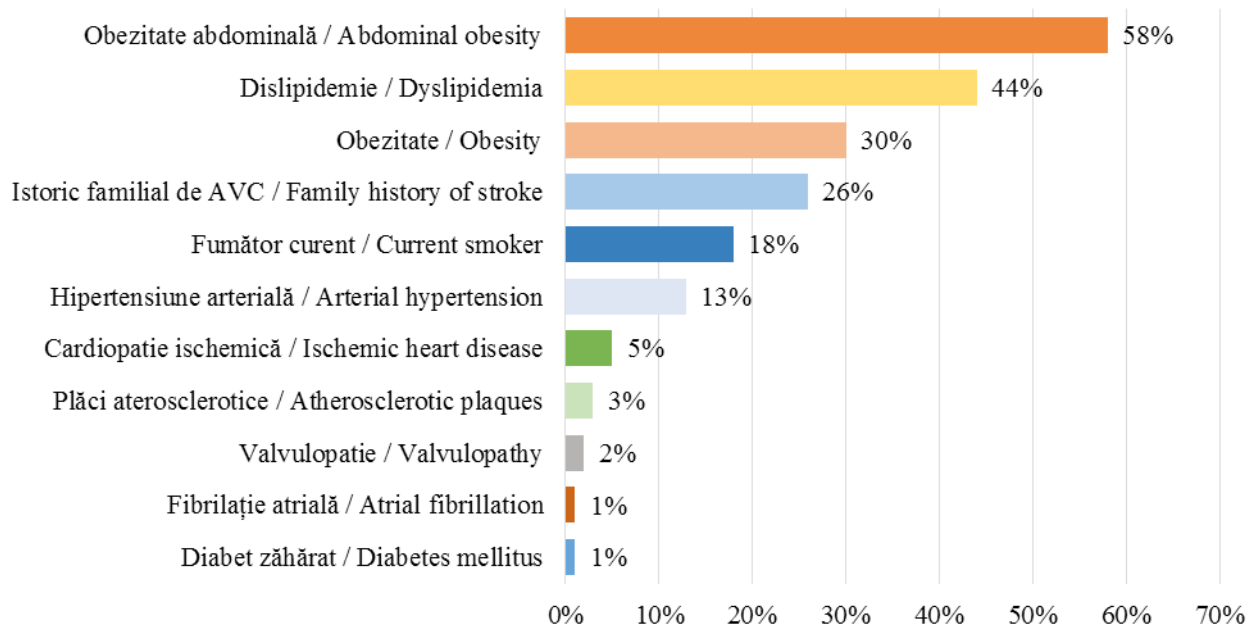


Fig. 1 Factorii de risc ai AVC frecvent identificați la adulții tineri.

Fig. 1 The main identified stroke risk factors in young adults.

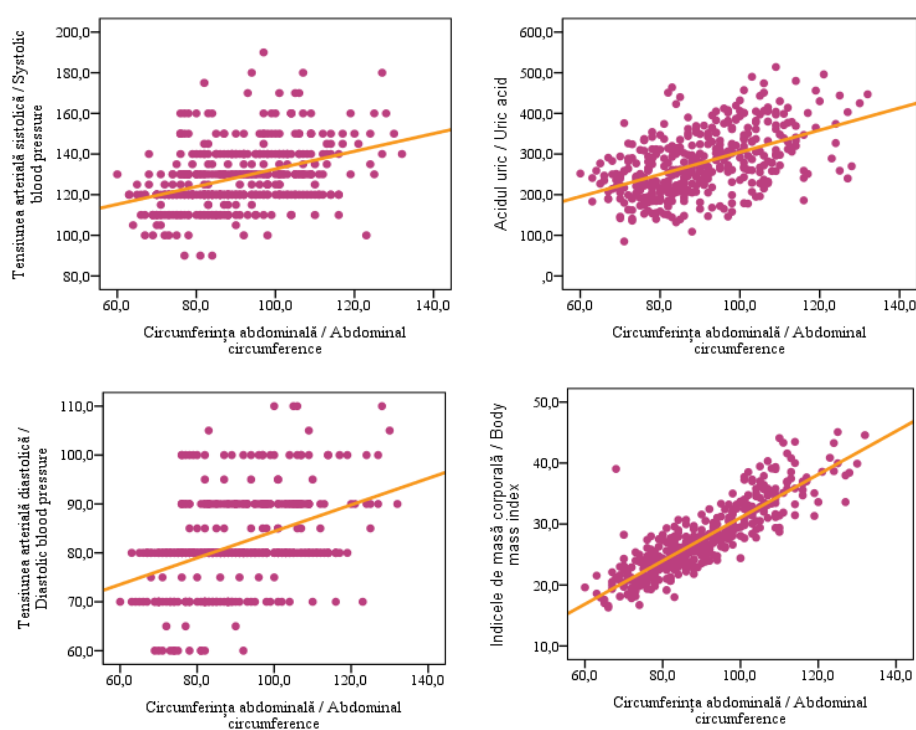


Fig. 2 Corelarea dintre circumferința abdominală și tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, indicele de masă corporală și acidul uric.

Fig. 2 Correlation between abdominal circumference and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index and uric acid.

Conform chestionarului, 54 (13%) subiecți au relatat prezența hipertensiunii arteriale și 87 (21%) dintre subiecți au avut tensiune arterială $\geq 140/90$ mmHg în momentul examinării.

Am observat că colesterolul total majorat, tensiunea arterială crescută ($>140/90$ mmHg) la momentul examinării și prezența plăcilor aterosclerotice au fost identificate cel mai frecvent la subiecții cu obezitate abdominală (Tabelul 1).

De asemenea, este important de reținut că am studiat relația dintre complexul intima-media a arterei carotide comune cu alți factori de risc ai AVC. Asocieri semnificative au fost identificate între complexul intima-media a arterei carotide comune și tensiunea arterială sistolică și diastolică, indicele de masă corporală și circumferința abdominală (Figura 3).

Participanții au fost întrebați despre starea lor actuală de

sure ($>140/90$ mmHg) at the time examination and presence of atherosclerotic plaques were most frequently identified in subjects with abdominal obesity (Table 1).

It is also important to note that we studied the relationship between the intima-media thickness of the common carotid artery with other stroke risk factors. Significant associations between the intima-media thickness of the common carotid artery and systolic and diastolic blood pressure, body mass index, and abdominal circumference were identified (Figure 3).

Participants were asked about their current smoking status, previous experience on smoking and the amount of daily smoked cigarettes. The overall proportion of current smokers (daily smokers and not daily smokers) constituted 76 (18%) subjects from all the subjects examined. The proportion of

Tabelul 1. Asocierea dintre diferiți factori de risc cu obezitatea generală și obezitatea abdominală (%).

Table 1. The association of different risk factors with general and abdominal obesity (%).

| Parametri <i>Parameters</i> | Supraponderalitate și obezitate <i>Overweight and obesity</i> | Obezitatea abdominală <i>Abdominal obesity</i> | Indicele de masă corporală normal <i>Normal body mass index</i> | Circumferința abdominală normală <i>Normal abdominal circumference</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Colesterol total înalt <i>High total cholesterol</i> | 54 | 64 | 27 | 28 |
| Prezența plăcilor aterosclerotice <i>Presence of atherosclerotic plaques</i> | 5 | 6 | 1 | 2 |
| Tensiunea arterială $\geq 140/90$ mmHg <i>Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg</i> | 30 | 3 | 75 | 13 |

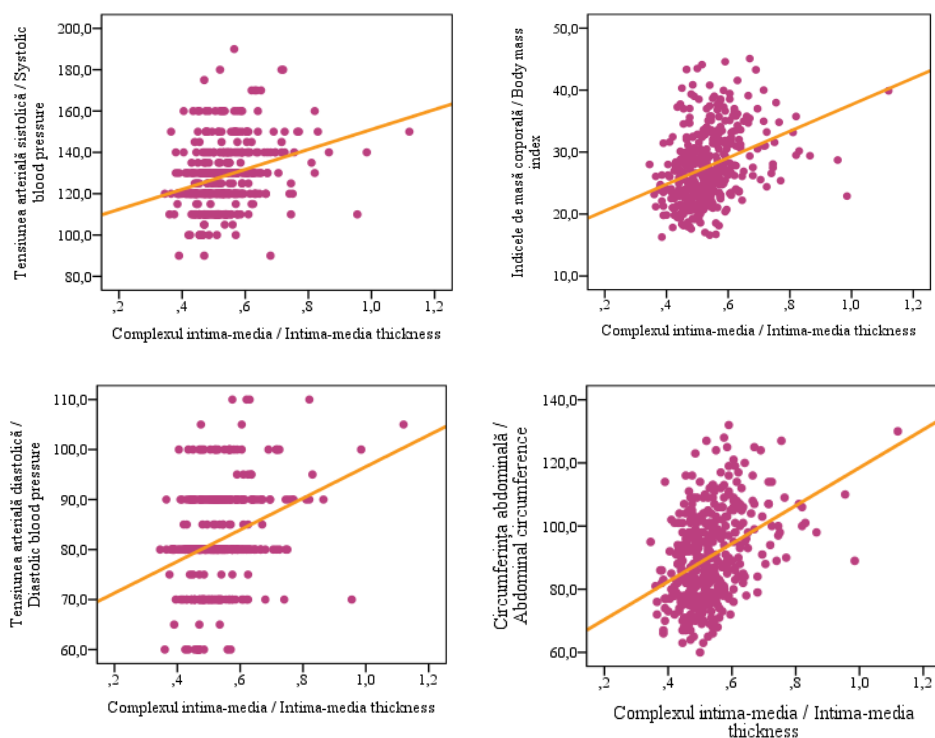


Fig. 3 Corelarea dintre complexul intima-media și tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, indicele de masă corporală și circumferința abdominală.

Fig. 3 Correlation between intima-media thickness and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index and abdominal circumference.

fumat, experiența anterioară privind fumatul și cantitatea de țigări fumate zilnic. Proporția totală a fumătorilor actuali (fumători zilnici și fumători nu zilnic) a constituit 76 (18%) subiecți din toți subiecții examinați. Proporția bărbaților fumători – 66 (87%), a fost mult mai mare comparativ cu cea a femeilor fumătoare – 10 (13%) din totalul fumătorilor. Cu toate acestea, marea majoritate a subiecților au fost nefumători – 292 (71%) subiecți, iar 44 (11%) au fost foști fumători.

Factori de risc ai AVC la adulții tineri cu AVC

În cel de-al doilea studiu pe pacienții tineri, care au suferit deja un AVC, au fost incluși 173 de subiecți (vârsta medie $43,2 \pm 6,0$ ani); 58 (34%) erau femei și 115 (66%) erau bărbați cu vârste cuprinse între 18 - 50 ani. Pacienții au fost spitalizați la Institutul de Medicină Urgentă în perioada anilor 2015 - 2017 (57 (4,8%) pacienți în 2015, 56 (4,8%) pacienți în 2016, 60 (4,9%) pacienți în 2017). Distribuția pacienților în funcție de sex pe anii spitalizării este reprezentată în Figura 4. În total, 139 (80%) pacienți au avut AVC ischemic și 34 (20%) au avut un AVC hemoragic. Din numărul total de pacienți tineri cu AVC 20 (12%) pacienți au decedat.

Cei mai comuni factori de risc identificați au fost hipertensiunea (82%), dislipidemia (54%) și prezența plăcilor aterosclerotice (26%) (Figura 5).

De asemenea, am studiat numărul factorilor de risc prezenți la acești pacienți. Astfel, am identificat că 24% dintre pacienți au avut un factor de risc, 39% – doi factori de risc, 20% – trei factori de risc, 9% ≥ 4 factori de risc și 8% nu au avut nici-un factor de risc tradițional a AVC.

smoking men – 66 (87%), was much higher compared to that of women smokers – 10 (13%) from the total number of smokers. However, the vast majority of subjects were non-smoking – 292 (71%) subjects, and 44 (11%) were former smokers.

Stroke risk factors in young adults with stroke

In the second study of young patients, who already suffered a stroke, 173 subjects (mean age 43.2 ± 6.0 years) were included; 58 (34%) were women and 115 (66%) were men, aged between 18-50 years. Patients were hospitalized at the Institute of Emergency Medicine in the period of 2015-2017 years (57 (4.8%) patients in 2015, 56 (4.8%) patients 2016, 60 (4.9%) patients in 2017). Distribution of patients according to gender per year is represented in Figure 4. In total, 139 (80%) patients had ischemic stroke and 34 (20%) had a haemorrhagic stroke. From the total number of young patients with strokes, 20 (12%) patients died.

The most common risk factors identified were hypertension (82%), dyslipidaemia (54%) and the presence of atherosclerotic plaques (26%) (Figure 5).

We also studied the number of risk factors present in these patients. Thus, we identified that 24% of patients had one risk factor, 39% – two risk factors, 20% – three risk factors, 9% ≥ 4 risk factors, and 8% had no traditional stroke risk factors.

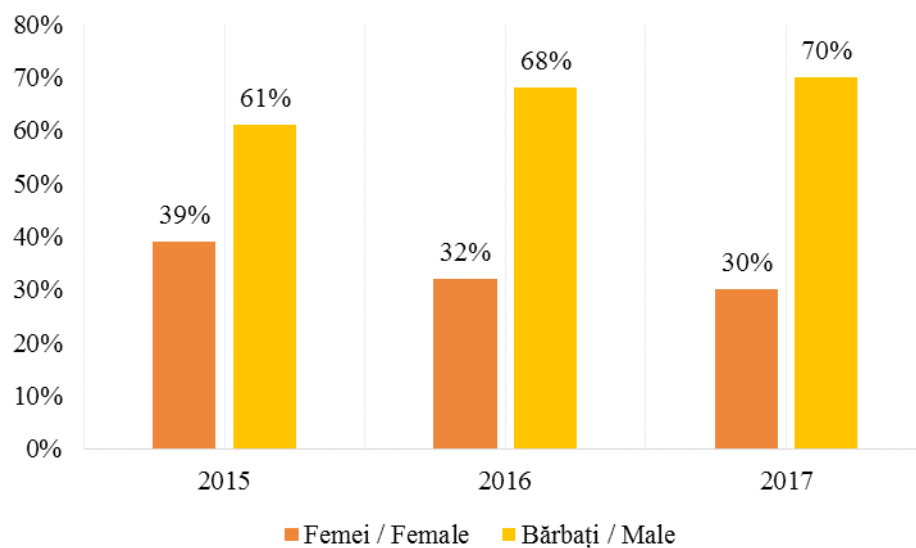


Fig. 4 Distribuția pe sexe a pacienților tineri care au suferit un accident vascular cerebral.
Fig. 4 Gender-wise distribution of young patients who suffered a stroke.

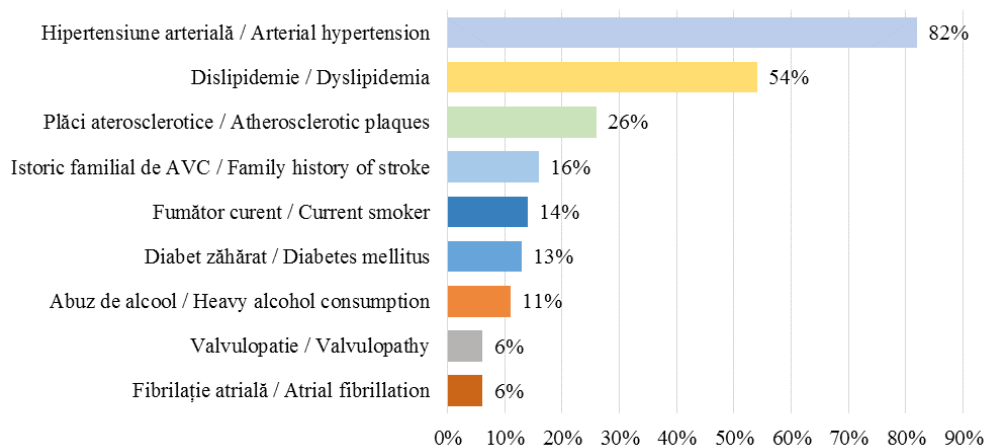


Fig. 5 Factorii de risc ai accidentului vascular cerebral (AVC) frecvent identificați la adulții tineri ce au suferit AVC.
Fig. 5 The main identified stroke risk factors in young adults with stroke.

Discuții

Având în vedere specificitatea factorilor de risc și etiologia criptogenă a AVC la aproximativ 40% dintre tineri, aceasta reprezintă o adevărată provocare pentru medici și cercetători științifici [3]. Pe lângă căutarea unor cauze specifice de AVC la tineri, este esențială și identificarea factorilor de risc cardiovasculari tradiționali, care au fost subestimați de mult timp la adulții tineri. Astfel, există mai multe studii internaționale care demonstrează importanța factorilor de risc tradiționali în apariția AVC la adulții tineri [5].

Scopul studiului nostru a fost investigarea factorilor de risc ai AVC la adulții tineri cu și fără AVC în populația Republicii Moldova. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că unul dintre cei mai frecvent întâlniți factori de risc a fost obezitatea abdominală la adulții tineri sănătoși. Obezitatea abdominală este considerată un factor de risc independent pentru AVC [6],

Discussion

Considering the specificity of risk factors and the cryptogenic etiology of stroke in approximately 40% of young people, this represents a real challenge for doctors and scientific researchers [3]. In addition to looking for specific causes of stroke in young people, it is also essential to identify traditional cardiovascular risk factors, which have been for a long time underestimated in young adults. Thus, there are several international studies that demonstrate the importance of traditional risk factors in occurrence of stroke in young adults [5].

The aim of our study was to investigate the stroke risk factors in the young adults with and without stroke in the population of the Republic of Moldova. The results of this study showed that one of the most commonly encountered risk factors was abdominal obesity in healthy young adults. Abdominal obesity is considered an independent risk factor for stroke

În plus, mai multe studii au evidențiat că mai degrabă obezitatea abdominală decât indicele de masă corporală este puternic asociată cu riscul de AVC [7]. Ambele tipuri de obezitate sunt recunoscute ca factori de risc pentru hipertensiunea arterială [8]. Obezitatea abdominală, precum și obezitatea generală în studiul nostru au fost mai răspândite la femei decât la bărbați și am găsit corelații semnificative între acești doi factori de risc și valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice, ale acidului uric și ale complexului intima-media. Am observat că colesterolul total ridicat, tensiunea arterială >140/90 mmHg și prezența plăcilor aterosclerotice au fost mai frecvente la subiecții cu obezitate centrală și la cei cu supraponderalitate/obezitate (subiecți fără AVC).

Cel mai frecvent factor de risc a AVC la adulții tineri care au suferit AVC a fost hipertensiunea arterială și doar 30% dintre aceștia au administrat tratament antihipertensiv. Hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc potențial modificabil a AVC [9]. Un studiu de caz-control efectuat în Germania a demonstrat că cei patru factori de risc potențial modificabili (hipertensiunea arterială, activitate fizică redusă, fumatul și consumul de alcool) au explicat aproximativ 78% din toate cazurile de AVC, activitatea fizică redusă și hipertensiunea arterială fiind cei mai importanți factori de risc, reprezentând aproximativ 70% din cazurile AVC [5]. În studiul nostru, al doilea factor de risc în funcție de frecvență în ambele grupuri a fost colesterolul total crescut, unele studii indicând faptul că colesterolul total ridicat este un factor de risc pentru AVC ischemic [10], în timp ce alte studii au raportat o relație slabă între colesterolul total și AVC [11]. În ambele grupuri de studiu, istoricul familial de AVC a fost un factor de risc frecvent, astfel încât identificarea unei cauze genetice este importantă pentru a oferi consiliere adecvată și a iniția un tratament corespunzător dacă este disponibil [12]. De asemenea, am studiat relațiile dintre complexul intima-media și alți factori de risc ai AVC și am identificat asociații semnificative între complexul intima-media și tensiunea arterială sistolică și diastolică, indicele de masă corporală și circumferința abdominală. De asemenea, este important de menționat faptul că nivelurile ridicate de acid uric sunt puternic asociate cu boala vasculară carotidă și AVC [13]. În mod similar, am observat o corelație puternică între complexul intima-media și nivelurile de acid uric în populația noastră de studiu. Astfel, complexul intima-media poate fi considerat un integrator comun precoce al diferitor factori de risc tradiționali ai AVC asupra peretelui arterial [14].

Concluzii

Accidentul vascular cerebral la adulții tineri este o problemă majoră de sănătate publică și prevenția este esențială pentru a reduce povara AVC la tineri. Obezitatea abdominală și generală, dislipidemia și hipertensiunea arterială au fost cei mai frecvenți factori de risc identificați. Prevenția obezității, reducerea greutatei corporale, controlul tensiunii arteriale și consilierea genetică necesită un accent mai mare în programele de prevenție ai AVC. Rezultatele noastre preliminare indică faptul că frecvența factorilor de risc modificabili în populația

[6], moreover, several studies have evidenced that abdominal obesity rather than body mass index is strongly associated with stroke risk [7]. Both of the obesity types are recognized as risk factors for high blood pressure [8]. Abdominal obesity, as well as general obesity in our study was more prevalent in women than in men and we found significant correlations between these two risk factors and the values of systolic and diastolic blood pressure, uric acid and intima-media thickness. We observed that total high cholesterol, blood pressure >140/90 mmHg, and the presence of atherosclerotic plaques were more common in subjects with central obesity and in those with overweight/obesity (subjects without stroke).

The most frequent risk factor for stroke in young adults with stroke was hypertension and only 30% of them administered antihypertensive treatment. Hypertension is the single most important potentially modifiable risk factor for stroke [9]. A case-control study conducted in Germany showed that the four potentially modifiable risk factors (hypertension, low physical activity, smoking, and alcohol consumption) explained ≈78% of all strokes, with low physical activity and hypertension being the most important risk factors, accounting for ≈70% of strokes [5]. In our study, the second risk factor by frequency in both groups was high total cholesterol, some studies indicating that high total cholesterol is a risk factor for ischemic stroke [10], whereas other studies have shown a poor relationship between total cholesterol and stroke [11]. In both study groups hereditary history of stroke was a common risk factor, so identifying a genetic cause is important to provide appropriate counseling and initiate appropriate treatment, if available [12]. Also, we studied the relationships between intima-media thickness and other stroke risk factors, and we found significant associations between intima-media thickness and systolic and diastolic blood pressure, body mass index, and abdominal circumference. It is also important to note that high levels of uric acid are strongly associated with carotid vascular disease and stroke [13]. Similarly, a strong correlation between intima-media thickness and uric acid levels was observed in our study population. Thus, intima-media thickness can be considered an early common integrator of various traditional risk factors for stroke on the arterial wall [14].

Conclusions

Stroke in young adults is a major public health problem and its prevention is essential to reduce the burden of young strokes. Abdominal as well as general obesity, dyslipidemia and arterial hypertension were the most common identified risk factors. Prevention of obesity, weight reduction, control of blood pressure and genetic counseling need greater emphasis in stroke prevention programs. Our preliminary results indicate that frequency of the modifiable risk factors in the studied population is quite high and their prevention, and control require an interdisciplinary strategic approach.

studiată este destul de mare, iar prevenția și controlul acestora necesită o abordare strategică interdisciplinară.

Contribuția autorilor

Design-ul studiului (DE, SG), colectarea datelor (DE), analiza statistică (DE), interpretarea datelor (DE, SG), redactarea manuscrisului (DE, SG). Versiunea finală a manuscrisului a fost revizuită și aprobată de ambii autori.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Roth G., Forouzanfar M., Moran A., Barber R. *et al.* Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England Journal of Medicine* 2015, 372 (14): 1333-1341.
2. Ekker M., Boot E., Singhal A. *et al.* Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *The Lancet Neurology*, 2018, 17 (9): 790-801.
3. Putaala J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*, 2016, 1 (1): 28-40.
4. Boehme A., Esenwa C., Elkind M. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circulation research*, 2017; 120 (3): 472-495.
5. Aigner A., Grittner U., Rolfs A., Norrving B., Siegerink B., Busch M. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke*, 2017; 48 (7): 1744-1751.
6. Suk S., Sacco R., Boden-Albala B., Cheun J. *et al.* Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 2003; 34 (7): 1586-1592.
7. Bodenmann M., Kuulasmaa K., Wagner A. *et al.* Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. *Stroke*, 2011, 42 (10): 2872-2877.
8. Siani A., Cappuccio F., Barba G. *et al.* The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti Heart Study. *American journal of hypertension* 2002; 15 (9): 780-786.
9. Pandian P., Gall S., Dm M. *et al.* Thrift PAG: Stroke 3 Prevention of stroke: a global perspective. 2018.
10. Iso H, Jacobs Jr DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, Group* MR. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *New England Journal of Medicine*, 1989, 320 (14): 904-910.
11. Bots M., Elwood P., Nikitin Y. *et al.* Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2002, 56 (suppl 1): i19-i24.
12. Terni E., Giannini N., Brondi M., Montano V., Bonuccelli U., Mancuso M. Genetics of ischaemic stroke in young adults. *BBA clinical*, 2015; 3: 96-106.
13. Feig D., Kang D-H., Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 2008; 359 (17): 1811-1821.
14. Chironi G, Simon A. The prognostic value of carotid intima-media thickness revisited. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013; 106:1-3.

ARTICOL DE CERCETARE

Tratamentul antiviral al hepatitei cronice virale C în Republica Moldova

Eugen Tcaciuc^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}, Gheorghe Plăcintă^{3†},
Sergiu Vasilița^{4†}, Denis Ardeleanu^{1†},
Cătălina Olaru-Stăvilă^{1†}

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Spitalul clinic de boli infecțioase „Toma Ciorbă”.

Data primirii manuscrisului: 11.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.05.2020

Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Antiviral treatment of chronic viral hepatitis C in Republic of Moldova

Eugen Tcaciuc^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}, Gheorghe Placinta^{3†},
Sergiu Vasilita^{4†}, Denis Ardeleanu^{1†},
Catalina Olaru-Stavila^{1†}

¹Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of infectious tropical diseases and medical parasitology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Toma Ciorba infectious diseases hospital.

Manuscript received on: 11.05.2020

Accepted for publication on: 15.05.2020

Correspondent author:

Eugen Tcaciuc, PhD, univ. prof.

Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rezultatul agenților antivirali cu acțiune directă, utilizați în cadrul Programului Național al Republicii Moldova, pentru combaterea hepatitei virale, urmează a fi discutat și analizat.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea rezultatelor ar permite îmbunătățirea Programului Național de combatere a hepatitei virale și ar crește rata de succes, în ceea ce privește terapia antivirală, cu scăderea ulterioară a incidenței și prevalenței hepatitei C, la nivel național.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Studiul prezintă eficacitatea, siguranța, tolerabilitatea și realizarea obiectivelor terapiei antivirale împotriva hepatitei C în cadrul Programului Național al Republicii Moldova, pentru combaterea hepatitei virale. În premieră, rezultatele sunt prezentate, cu descrierea principalelor criterii (genotip, viremie VHC, grad de fibroză), ale persoanelor care au beneficiat de acest tratament din Programul Național.

What it is not known yet, about the topic

The outcome of direct-acting antiviral agents, used within the National Program of Republic of Moldova for combating viral hepatitis, is yet to be discussed and analyzed.

Research hypothesis

Presentation of the results would allow the improvement of the National Program for combating viral hepatitis and would increase the success rate, regarding antiviral therapy, with the subsequent decrease of incidence and prevalence of hepatitis C, at national level.

Article's added novelty on this scientific topic

The study presents in a concrete manner the efficacy, safety, tolerability and goal achievement of antiviral therapy against hepatitis C within the National Program of Republic of Moldova, for combating viral hepatitis. In premiere, the results are portrayed, with the description of the main criteria (genotype, HCV viremia, degree of fibrosis), of the people who benefited from this treatment from the National Program.

Rezumat

Introducere. Hepatita virală este o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției cu VHC în 2015 a fost estimată la aproximativ 1,0%. Utilizarea noului tratament cu antivirale cu acțiune directă (AAD) în hepatita virală C, are un răspuns viral susținut (SVR) de 95-100%, acesta fiind un argument pentru continuarea Programului Național pentru controlul hepatitei virale B, C și D, pentru anii 2017-2021, în Republica Moldova.

Material și metode. Acest studiu a avut ca scop evaluarea a 15.754 dosare ale pacienților care au primit tratament cu AAD împotriva VHC, în cadrul Programului Național în perioada 2016-2019. Variabilele studiate au fost vârsta, sexul, încărcătura virală, rata fibrozei hepatice (determinată de fibroscan), genotipul VHC, regimul de tratament, durata terapiei și răspunsul la tratament.

Rezultate. Distribuții în funcție de vârstă, majoritatea pacienților, în special 10.618 (69,3%), aveau între 25 și 65 de ani. Repartiția conform genotipului: 14.494 pacienți (92%) au avut genotipul 1, 205 pacienți (1,3%) cu genotipul 2, 977 (6,2%) cu genotipul 3, iar restul de 78 pacienți (0,5%) cu genotipul 4, genotipul mixt sau genotip neidentificat. Nu a fost identificată o legătură patogenetică între sex și gradul de fibroză și nici nu a existat o inferență cauzală semnificativă între gradul de fibroză și viremia VHC. Un total de 15.685 (99,5%) pacienți au prezentat RVS, dar pentru genotipul 3, RVS a fost obținut în 93,6% cazuri.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu reflectă marele succes al Programului Național al Republicii Moldova pentru combaterea hepatitei virale, în special a hepatitei VHC, cu utilizarea terapiei AAD și susțin necesitatea implementării unor noi strategii pentru a minimiza incidența și prevalența acestei boli în Republica Moldova.

Cuvinte cheie: hepatita virală C, genotip, terapie antivirală, răspuns virologic susținut.

Introducere

Hepatita virală rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, datorită răspândirii largi și endemice, morbidității și mortalității crescute, a ratei mari de invaliditate în urma cronicizării infecției. În fiecare an, în diferite zone geografice apar peste 100.000 de cazuri de hepatită fulminantă, 400.000 de cazuri de hepatită cronică, 700.000 de cazuri de ciroză hepatică și 300.000 de cazuri de carcinom hepatic primar [1, 2]. În comparație cu alte probleme de sănătate publică (HIV, tuberculoză, malarie), hepatita virală este de obicei neglijată de populație. Majoritatea persoanelor cu hepatită cronică B sau C nu sunt conștiente de infecția lor și prezintă un risc grav de a dezvolta ciroză sau cancer hepatic, contribuind la creșteri globale ale ambelor patologii [2, 3].

Hepatita virală este acum responsabilă pentru 1,4 milioane de decese în fiecare an, comparativ cu 1,5 milioane de decese

Abstract

Introduction. Viral hepatitis is a major public health problem, both worldwide and for Republic of Moldova. Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease and the overall prevalence of HCV infection in 2015 was estimated at about 1.0%. The use of the new treatment with direct-acting antivirals (DAA) in HCV hepatitis has a sustained virological response (SVR) of 95-100%, this being an argument for continuing the National Program for the control of viral hepatitis B, C and D, for 2017-2021 years, in Republic of Moldova

Material and methods. This study aimed to assess 15.754 files of patients who received treatment with DAAs against HCV, within the National Program during 2016-2019. The variables studied were age, sex, viral load, hepatic fibrosis rate (determined by fibroscan), HCV genotype, treatment regimen, duration of therapy and response to treatment.

Results. Distributed by age, the majority of patients, specifically 10618 (69.3%), were between 25 and 65 years old. Repartition by genotype: 14.494 patients (92%) were with genotype 1, 205 patients (1.3%) with genotype 2, 977 (6.2%) with genotype 3, and the remaining 78 patients (0.5%) with genotype 4, mixed genotype or unidentified genotype. A pathogenetic link between sex and the degree of fibrosis has not been identified, nor was there a significant causal inference between the degree of fibrosis and HCV viremia. A total of 15.685 (99.5%) patients had SVR, but for genotype 3, SVR was obtained in 93.6% cases.

Conclusions. Results of this study reflects the great success of the National Program of Republic of Moldova for combating viral hepatitis, especially HCV hepatitis with the use of DAA therapy and advocate the need of implementing new strategies to minimize the incidence and prevalence of this disease in Republic of Moldova.

Key words: viral hepatitis C, genotype, antiviral therapy, sustained virological response.

Introduction

Viral hepatitis remains a major public health problem, both globally and for Republic of Moldova, due to the extensive and endemic spread, increased morbidity and mortality and a high rate of disability following chronic infection. Every year, over 100.000 cases of fulminant hepatitis, 400000 cases of chronic hepatitis, 700000 cases of liver cirrhosis and 300000 cases of primary liver carcinoma occur in different geographical areas [1, 2]. Compared to other public health problems (HIV, tuberculosis, malaria), viral hepatitis is usually neglected by the population. Most people with chronic hepatitis B or C, are unaware of their infection and are at serious risk of developing cirrhosis or liver cancer, contributing to overall increases in both conditions [2, 3].

Viral hepatitis is responsible for 1.4 million deaths annually, compared to 1.5 million deaths from HIV / AIDS and 1.2 million deaths from malaria and tuberculosis. In high endemic

cauzate de HIV / SIDA și 1,2 milioane de decese cauzate de fiecare dintre malarie și tuberculoză. În țările endemice ridicate pentru hepatită precum Republica Moldova, unde aproximativ 9.000 de persoane trăiesc cu HIV și aproximativ 40.000 sunt infectate cu hepatită virală, această problemă devine cea mai importantă. În același timp, rate mari de co-infecție a HIV / hepatita C și HIV / hepatita B în țările endemice ale hepatitei virale (în Republica Moldova 10% dintre persoanele infectate cu HIV au hepatita virală B și 37% – hepatita virală C) pot prezenta un motiv al deceselor în rândul persoanelor infectate cu HIV [1, 4].

Hepatita virală este responsabilă pentru 78% din cazurile de cancer hepatic primar – a doua cauză a mortalității prin cancer la nivel global [1]. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre cauzele principale ale patologiilor hepatice cronice la nivel mondial. În cea mai recentă estimare, efectuată de către colaboratorii Polaris Observatory, VHC din aproximativ 113 țări, prevalența globală a infecției cu VHC a fost estimată a fi de aproximativ 1,0% în 2015 – 71,1 milioane de persoane infectate cu VHC [5]. Într-o analiză separată a datelor de prevalență din 109 țări estimate de Organizația Mondială a Sănătății s-a constatat că mărimea epidemiei globale a infecției cu VHC a fost de 69,6 milioane de persoane infectate cu VHC în 2016 [5, 6].

Într-o altă recenzie recentă și sistematică, modelul global de distribuție a genotipurilor a relevat predominanța genotipului 1 (GT1) – 49,1%, urmată de genotipul 3 (GT3) – 17,9%, genotipul 4 (GT4) – 16,8%, genotipul 2 (GT2) – 11,0%, genotipul 5 (GT5) – 2%, mixt – 1,8% și genotipul 6 (GT6) – 1,4%. În zona est-europeană, care include, Ucraina, Belarus, Moldova și Rusia, prevalența infecției cu VHC a fost de 3,1%. GT1 a fost cel mai predominant genotip (68,1%), urmat de GT3 (26,6%), GT2 (4,3%), genotipuri mixte (0,5%) și GT4 (0,5%). În această regiune nu au fost raportate cazuri GT5 și GT6 [7].

Incidența hepatitei acute C în Republica Moldova scade de la un an la altul, iar în 2014 a fost de aproximativ 1,67 cazuri la 100.000 de locuitori. În perioada 1995-1998, când a fost începută supravegherea epidemiologică bazată pe laboratorul VHC, incidența a fost de aproximativ 6-8 cazuri de infecție acută la 100.000 de populații [8]. De menționat, că prevalența prin hepatite cronice de origine virală rămâne a fi destul de înaltă, cu tendință de majorare. Astfel, în perioada anilor 2012-2015, prevalența hepatitei virale B, s-a majorat de la 588,82 la 100 mii locuitori în anul 2012, până la 729,54 în anul 2015, în cazul hepatitei cronice C, prevalența s-a majorat de la 313,16 până la 377,20 în anul 2015, iar pentru hepatita cronică virală D, prevalența a fost constantă și a variat de la 43,66 în anul 2012 până la 41,62 în anul 2015 [8].

Populația cea mai afectată este între 25 și 49 de ani și nu există nicio diferență după gender. Genotipul HCV 1b este tipul predominant în Republica Moldova, în timp ce genotipurile 2, 3 și 4 circulă și în țară cu frecvențe mai mici (1-2%), cu toate acestea, este necesară o revizuire sistematică pentru a confirma acest lucru [8].

Istoria naturală pe termen lung de infecție cu VHC este extrem de variabilă. Leziunea hepatică poate varia de la modificări histologice minime la fibroză extinsă și ciroză cu / sau

countries for hepatitis such as Republic of Moldova, this problem becomes the most important as locally live about 40.000 infected with viral hepatitis and only 9.000 people with HIV. Nevertheless, high rates of co-infection of HIV / hepatitis C and HIV / hepatitis B in endemic countries for viral hepatitis can present a cause of death among people infected with HIV. For example, in Moldova 10% of people with HIV have viral hepatitis B and 37% – viral hepatitis C [1, 4].

Viral hepatitis is considered as primary cause for 78% of liver cancers – the second leading cause of cancer mortality globally [1]. Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. In the most recent estimates made by Polaris Observatory staff, from 113 countries, the overall prevalence of HCV infection in 2015 was calculated to be about 1.0% – 71.1 million people infected with HCV. A separate analysis of prevalence data from 109 countries studied by World Health Organization established that the global burden of HCV infection was 69.6 million people infected with HCV in 2016 [5, 6].

In a recent systematic review, the global genotype distribution model revealed the predominance of genotype 1 (GT1) – 49.1%, followed by genotype 3 (GT3) – 17.9%, genotype 4 (GT4) – 16.8%, genotype 2 (GT2) – 11.0%, genotype 5 (GT5) – 2%, mixed – 1.8% and genotype 6 (GT6) – 1.4%. In Eastern Europe, which includes Ukraine, Belarus, Moldova and Russia, the prevalence of HCV infection was 3.1%. GT1 was the most predominant genotype (68.1%), followed by GT3 (26.6%), GT2 (4.3%), mixed genotypes (0.5%) and GT4 (0.5%). No GT5 and GT6 cases have been reported in this region [7].

The incidence of acute hepatitis C in Republic of Moldova decreases significantly per annum and in 2014 it was about 1.67 cases per 100.000 inhabitants. By comparison over the years 1995-1998, when the HCV identification by laboratory-based epidemiological surveillance was started, the incidence was about 6-8 cases of acute infection per 100.000 people. However, it should be noted that the prevalence of chronic viral hepatitis remains quite high, with a tendency of elevation. Thereby, during 2012-2015, the prevalence of viral hepatitis B increased from 588.82 in 2012, to 729.54 in 2015. In the case of chronic hepatitis C the prevalence raised from 313.16 to 377.20 in 2015, and for chronic viral hepatitis D the prevalence was constant and varied from 43.66 in 2012 to 41.62 in 2015 [8].

The global age distribution is between 25 and 49 years old and there is no gender difference. The HCV 1b genotype is the predominant type in Republic of Moldova, while genotypes 2, 3 and 4 also circulate in the country with lower frequencies (1-2%), however, a systematic review is needed to confirm that [8].

The long-term natural history of HCV infection is extremely variable. Liver damage can range from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with / or without hepatocellular carcinoma (HCC) [5, 9]. The diagnostic and treatment possibilities for patients with chronic viral hepatitis C have advanced considerably in the last two decades. The main goal of HCV therapy is to eradicate the infection, and

fără carcinom hepatocelular (HCC) [5, 9]. Posibilitățile clinice pentru pacienții cu hepatită cronică virală C au avansat considerabil în ultimele două decenii. Scopul principal al terapiei cu VHC este eradicarea infecției, adică pentru a obține un răspuns virologic susținut (RVS), definit ca fiind ARN HCV nedetectabil la 12 săptămâni și la 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral [10]. Un RVS este asociat cu normalizarea enzimelor hepatice, îmbunătățirea sau dispariția necroinflamării hepatice și scăderii fibrozei la pacienții fără ciroză. Pacienții cu fibroză avansată (scorul METAVIR F3) sau ciroza (F4), rămân cu risc de complicații care pot pune viața în pericol. Totuși, fibroza hepatică poate regresa și riscul de complicații scade.

Date recente sugerează că riscul de HCC și mortalitatea legată de patologia hepatică este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză la care s-a obținut eradicarea VHC, în comparație cu pacienții netratați și respondenți virologici ne-susținuți, în special în prezență cofactorilor de morbiditate hepatică, cum ar fi sindromul metabolic, consum nociv de alcool și / sau co-infecția cu virusul B [11-17]. Rezultatele tratamentului pe bază de interferon au fost nesatisfăcătoare, cu rata de vindecare sub 60% [18, 19].

Elaborarea și utilizarea antiviralelor cu acțiune directă (DAA) poate fi considerată una din cele mai principale progrese ale farmacologiei moderne, rata eradicării fiind posibilă în 95-100% cazuri, în funcție de gradul fibrozei, de genotip și de tratamentul administrat anterior [20-27].

Pentru a reduce morbiditatea hepatitei virale acute și a prevalenței hepatitei cronice, a cirozei și a cancerului hepatic primar, Ministerul Sănătății, în colaborare cu Centrul Național pentru Sănătate Publică din Republica Moldova (RM), a dezvoltat mai multe programe naționale începând cu anul 1997. La moment este în desfășurare Programul Național pentru controlul hepatitei virale B, C și D 2017-2021. Unul din principalele obiective acestui program este asigurarea accesului a cel puțin 50% din pacienții cu hepatite virale B, C și D, din Republica Moldova la servicii calitative de tratament și îngrijire continuă până în anul 2021. Pentru pacienții cu infecție VHC cronică – tratarea anuală a 1200 pacienți adulți cu preparate DAA – în conformitate cu Protocoalele Clinice Naționale și Internaționale.

Luând în considerare, că introducerea noului tratament pentru VHC în sistemul de sănătate publică a avut loc în 2016, datele publicate cu privire la eficacitatea acestor regimuri terapeutice în RM sunt puține. Astfel, acest studiu a urmărit să evalueze eficacitatea noilor regimuri terapeutice la pacienții care au urmat tratament în cadrul programului național al Ministerului Sănătății din RM, precum și să actualizeze datele epidemiologice privind caracteristicile specifice virusului C și a patologiei hepatice, pentru a face noi recomandări pentru eradicarea completă pe viitor a hepatitei virale C în Moldova.

Material și metode

Au fost analizate dosarele pacienților care au beneficiat de tratament cu DAA contra hepatitei virale C în cadrul programului național pentru controlul hepatitelor virale. Variabilele

to obtain a sustained virological response (SVR), defined as undetectable HCV RNA at 12 and 24 weeks after the end of antiviral treatment [10]. The SVR is associated with normalization of liver enzymes, improvement or disappearance of liver necroinflammation and decreased fibrosis in patients without cirrhosis. Patients with advanced fibrosis (METAVIR F3 score) or cirrhosis (F4) remain at risk for life-threatening consequences. However, liver fibrosis can regress and the risk of complications decreases.

Recent data suggest that the risk of HCC and liver disease mortality is significantly reduced in patients with cirrhosis who have had HCV eradication compared to untreated patients and unsupported virological responders, especially in the presence of cofactors of liver morbidity, such as metabolic syndrome, harmful alcohol consumption and / or co-infection with the HBV [11-17]. The results of interferon-based treatment were unsatisfactory, with a cure rate below 60% [18, 19].

The development and use of direct-acting antivirals (DAA) can be considered one of the main advances in modern pharmacology, the eradication rate being possible in 95-100% of cases, depending on the degree of fibrosis, genotype and previous treatment [20-27].

To reduce the morbidity of acute viral hepatitis and the prevalence of chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer, the Ministry of Health, in collaboration with the National Center for Public Health of Republic of Moldova (Moldova), has developed several national programs since 1997. The National Program for the control of viral hepatitis B, C and D 2017-2021 is currently in progress. One of the main goals of this program is to ensure the easy access of at least 50% of patients with viral hepatitis B, C and D from Moldova to quality services of treatment and continuous care until 2021. For patients with chronic HCV infection – annual treatment of 1200 adults with DAAs – in accordance with National and International Clinical Protocols.

Given that the introduction of the new HCV treatment in the public health system took place in 2016, published data on the effectiveness of these therapy regimens in Moldova are few. Accordingly, this study aimed to evaluate the effectiveness of the new therapeutic regimens in patients receiving treatment within the National Program for the control of viral hepatitis, as well as to update epidemiological data on specific characteristics of C virus and liver disease. And to make new recommendations for future complete eradication of viral hepatitis C in Moldova.

Material and methods

The files of patients who received DAA therapy against viral hepatitis C in the national program for the control of viral hepatitis were analyzed. The variables studied were age, sex, viral load, rate of hepatic fibrosis (by fibroscan), HCV genotype, treatment regimen, duration of treatment and response to treatment. Data were analyzed using SPSS statistical software version 22.0.

studiate au fost vârsta, sexul, încărcătura virală, rata fibrozei hepatice (determinată prin fibroscan), genotipul VHC, regimul terapeutic, durata tratamentului și răspunsul la tratament. Datele au fost analizate folosind software-ul statistic SPSS versiunea 22.0.

Rezultate

În total 15.754 de pacienți, au primit tratament antiviral cu acțiune directă contra hepatitei C în cadrul Programului Național, până în luna iunie 2020. Toți subiecții au urmat tratamentul până la sfârșit conform schemei indicate. Testele PCR cantitative au fost disponibile după 12 săptămâni sau mai mult după încheierea tratamentului pentru 100% pacienți, care constituie populația studiată. Din toți pacienții, 9088 (57,69%) au constituit femeii, vârsta medie a subiecților a fost de $\pm 10,32$ ani (Tabelul 1). 4620 de pacienți (30,2%) aveau peste 65 de ani, 10.618 (69,3%) aveau între 25 și 65 de ani, inclusiv, și doar 79 (0,5%) pacienți aveau vârsta mai mică de 25 de ani. Conform viremiei VHC inițiale, 2095 pacienți (13,3%) au avut sub 100.000 IU / mL, 3466 pacienți (22%) au avut viremie VHC între 100.000 și 800.000 IU / mL, 8239 pacienți (52,3%) aveau viremia VHC între 800.000 și 10.000.000

Results

A total of 15.754 patients received antiviral treatment with DAAs against hepatitis C within the National Program until June 2020. All subjects followed the treatment until the end according to the indicated schedule. Quantitative PCR tests were available 12 weeks or more after the end of the treatment for 100% of patients, who constitute the study population. Of all patients, 9088 (57.69%) were women, the mean age of the subjects was 57.3 ± 5.06 years (Table 1). 4620 patients (30.2%) were over 65 years old, 10.618 (69.3%) were between 25 and 65 years old and only 79 (0.5%) patients were under 25 years old. According to the initial HCV viral load, 2095 patients (13.3%) had below 100000 IU / mL, 3466 patients (22%) had HCV viral load between 100.000 and 800.000 IU / mL, 8239 patients (52.3%) had between 800 000 and 10 000 000 IU / mL and 1954 patients (12.4%) had HCV viral load above 10,000,000 IU / mL (Table 1). Regarding genotype, 14.494 patients (92%) were with genotype 1, 205 (1.3%) with genotype 2, 977 (6.2%) with genotype 3, only 2 patients had genotype 4, and 63 patients (0.4%), had a mixed genotype and only 13 had an unidentified genotype (Table 1). According to the rate of fibrosis, the distribution of patients was as follows: 4128 patients (26.2%) had

Table 1. Caracteristicile pacienților cu răspuns virusologic susținut.
Table 1. Sustained virologic response patient results.

| Variabile <i>Variables</i> | Total pacienți, n (%) <i>Total patients, n (%)</i> | Pacienți cu răspuns virusologic susținut, n (%) <i>Patients with sustained virological response, n (%)</i> | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Masculin / <i>male</i> | 6666 (42,3) | 6627 | (99,4) |
| Feminin / <i>female</i> | 9088 (57,7) | 9058 | (99,7) |
| Vârsta (ani) / <i>age (y.o.)</i> | | | |
| <25 ani / <i>y.o.</i> | 79 (0,5) | 79 | (100) |
| 25-65 ani / <i>y.o.</i> | 10618 (69,3) | 10565 | (99,5) |
| >65 ani / <i>y.o.</i> | 4620 (30,2) | 4604 | (99,7) |
| Genotip / <i>genotype</i> | | | |
| 1 | 14494 (92) | 14488 | (99,96) |
| 2 | 205 (1,3) | 205 | (100) |
| 3 | 977 (6,2) | 914 | (93,6) |
| 4 | 2 (<0,05) | 2 | (100) |
| Mixt / <i>mixed</i> | 63 (0,4) | 63 | (100) |
| Neidentificat / <i>unidentified</i> | 13 (<0,1) | 13 | (100) |
| Gradul de fibroză / <i>stage of fibrosis</i> | | | |
| F0 | 1827 (11,6) | 1824 | (99,8) |
| F1 | 4191 (26,6) | 4179 | (99,7) |
| F2 | 3009 (19,1) | 2995 | (99,5) |
| F3 | 2599 (16,5) | 2590 | (99,7) |
| F4 | 4128 (26,2) | 4097 | (99,2) |
| Cantitatea virală la inițierea tratamentului (IU / mL) / <i>Viral load at the start of the therapy (IU / mL)</i> | | | |
| <100.000 | 2095 (13,3) | 2084 | (99,5) |
| 100.000-800.000 | 3466 (22) | 3456 | (99,7) |
| 800.000-10.000.000 | 8239 (52,3) | 8202 | (99,6) |
| >10.000.000 | 1954 (12,4) | 1943 | (99,4) |
| Schema de tratament DCV + SOF <i>Antiviral regimen DCV + SOF</i> | 6288 (39,1) | 6223 | (99,0) |
| Schema de tratament LDV + SOF <i>Antiviral regimen LDV + SOF</i> | 9466 (60,1) | 9462 | (99,9) |

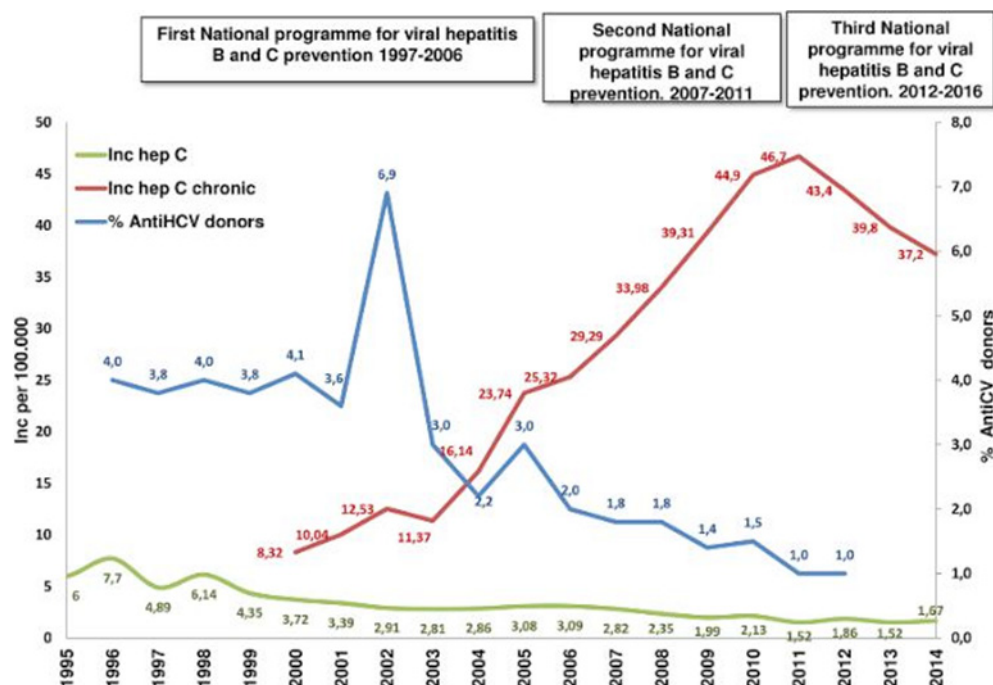


Fig. 1 Morbiditatea VHC în 1995-2014: incidența hepatitei acute cu VHC, incidența pozitivității cronice a VHC și anti-VHC la donatorii de sânge.

Fig. 1 HCV morbidity in 1995-2014: incidence of acute hepatitis with HCV, incidence of chronic HCV and anti-HCV positivity in blood donors.

IU / mL și 1954 pacienți (12,4%) au avut viremia VHC peste 10.000.000 IU / mL (Tabelul 1). În ceea ce privește genotipurile, 14.494 pacienți (92%) erau cu genotip 1, 205 (1,3%) cu genotip 2, 977 (6,2%) cu genotip 3, doar 2 pacienți au avut genotipul 4, iar 63 pacienți (0,4%) au avut genotip mixt și doar 13 au fost cu genotipul neidentificat (Tabelul 1). Conform gradului de fibroză repartizarea pacienților a fost următoarea: 4128 de pacienți (26,2%) aveau gradul de fibroză F4 (METAVIR) la momentul inițierii tratamentului. Nu a existat diferență de sex privind gradul de fibroză, la fel nu a fost depistată diferență semnificativă a gradului de fibroză în dependență de viremia VHC (Figura 2 și Figura 3).

Au fost utilizate două scheme de tratament: una pangeno-tipică, care includea daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) și o schemă specifică pentru genotipul 1 (cu incidența cea mai mare în RM) care constă din ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF). Respectiv 9466 (60,1 %) de pacienți au primit tratament cu schema LDV + SOF, toți fiind cu genotipul 1, și în număr de 6288 (39,9%) pacienți au urmat tratament cu DAC + SOF. Un total de 15.685 pacienți au prezentat RVS, iar la 69 de pacienți (< 0,5%) a fost observată o ineficacitate terapeutică, dintre ei 63 fiind cu genotipul 3 și 6 cu genotipul 1. Caracteristicile principale a pacienților rezistenți la tratament sunt indicate în Tabelul 1.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistică în RVS în funcție de gradul de fibroză, precum și de sarcina virală pre-tratament (Tabelul 1). Dintre 6666 de pacienți de sex

F4 fibrosis (METAVIR) at the beginning of the treatment. There was no gender correlation with the degree of fibrosis, nor was there a significant difference in the degree of fibrosis depending on HCV viral load (Figure 2 and Figure 3).

Two treatment regimens were used: a pangenotypic one, which included daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) and a genotype 1-specific regimen (genotype with the highest incidence in Moldova) consisting of ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF). Thus, 9466 (60.1%) patients received treatment with the LDV + SOF scheme, all with genotype 1, and 6288 (39.9%) patients received treatment with DAC + SOF. At the end of the treatment, a total of 15.685 patients had SVR, and in 69 patients (<0.5%) a therapeutic ineffectiveness was observed, of which 63 were with genotype 3 and 6 with genotype 1. The main characteristics of treatment-resistant patients are indicated in Table 1.

There were no statistically significant differences in SVR, depending on the degree of fibrosis as well as pre-treatment viral load (Table 1). Of the 6666 male patients, 6627 (99.4%) had SVR, and of the 9088 female patients, SVR was in 9058 (99.7%) of patients. Regarding genotypes, SVR rates were 99.6% for genotype 1 and 93.6% for genotype 3. For other genotypes, including the mixed one, SVR rate was 100% (Table 1). Out of 69 patients with treatment failure, 4 patients received treatment with LDV + SOF (all with genotype 1) and 65 respectively received treatment with DAC + SOF.

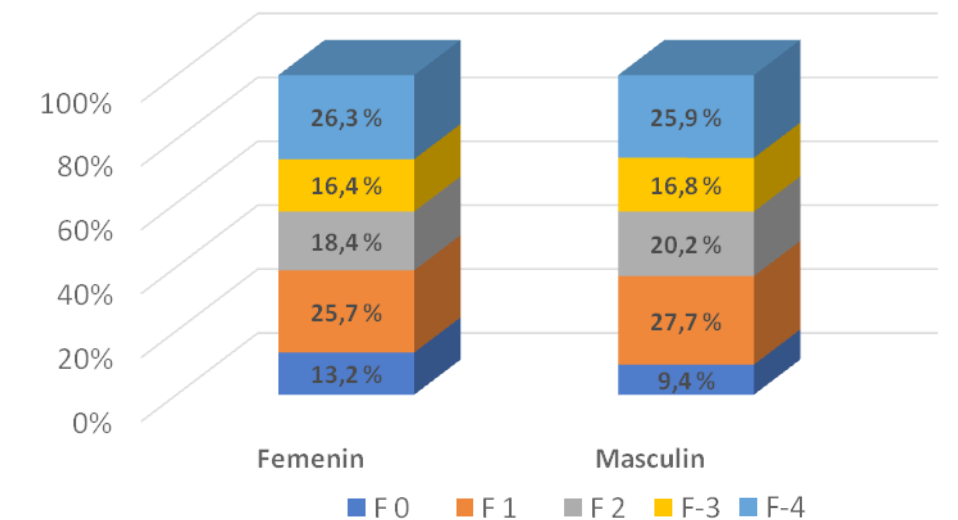


Fig. 2 Gradul de fibroză în funcție de sex.

Fig. 2 Degree of fibrosis by sex.

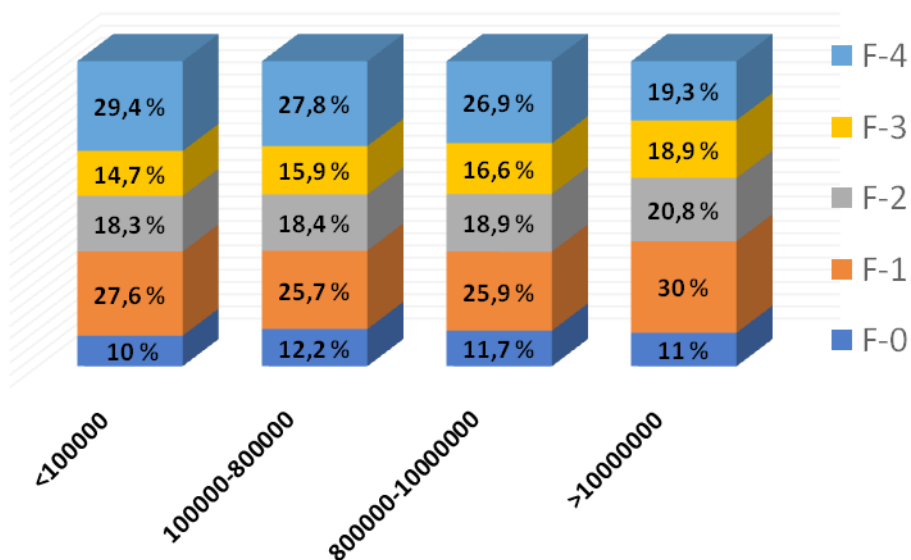


Fig. 3 Gradul de fibroză în funcție de viremia VHC (IU / ml).

Fig. 3 Degree of fibrosis according to HCV viremia (IU / ml).

masculin, 6627 (99,4%) au prezentat RVS, iar dintre cei 9088 de pacienți de sex feminin, RVS a fost la 9058 (99,7%) de paciente. În ceea ce privește genotipurile, ratele RVS au fost de 99,6% pentru genotipul 1 și 93,6% pentru genotipul 3. Pentru celelalte genotipuri, inclusiv cel mixt rata RVS a fost de 100% (Tabelul 1). Din 69 pacienți cu eșec la tratament, 4 pacienți au urmat tratament cu LDV + SOF (toți fiind cu genotipul 1) și 65 respectiv au urmat tratament cu DAC + SOF.

Discuții

Posibilitatea de a administra noul tratament contra hepatitei C, în Republica Moldova, a adus la schimbarea viziunii față de pacienții infectați cu VHC în rândul medicilor practicieni.

Discussions

The possibility of treating HCV infection in Republic of Moldova has changed the view of HCV-infected patients among practitioners. It can already be pointed that the targets for the treatment of hepatitis C, proposed in the National Program, have been achieved. The minimum figure proposed for providing treatment to 1200 patients with HCV annually has been exceeded more than 2.5 times.

But given that the new European Association for the Study of Liver (EASL) guideline on HCV patient management was launched in 2018, treatment regimens need to be reviewed in the future, especially for patients with genotype 3, who are known to be more resistant to first-line therapies. More than

Deja se poate de constatat, că obiectivele privind tratamentul hepatitei C propus în Programul Național a fost atins. Cifra minimă propusă de asigurarea cu tratament a 1200 de pacienți cu HCV anual, a fost depășită mai mult de 2,5 ori.

Dar având în vedere, că în 2018 a fost lansat noul ghid al Asociație Europene pentru Studiul Ficatului (EASL), privind managementul pacientului cu HCV, schemele de tratament trebuie în viitor revizuite, în special pentru pacienții cu genotipul 3, care se cunosc cu o rezistență mai sporită la tratamentele de prima linie. Mai mult de 99% de pacienți care au administrat tratamentul antiviral, au obținut răspunsul virusologic așteptat. Acest rezultat se datorează, în mare parte, incidenței crescute a genotipului 1 în RM, care este cu cea mai mică rată de eșec la tratament, la fel și asigurarea a mai mult de 60% de pacienți cu tratament genotipic-specific.

Pe baza analizei secvenței genomice, există șapte genotipuri majore (VHC 1-7), inclusiv 67 confirmate și 20 de subtipuri provizorii [29]. Genotipul nu este important doar în prezicerea răspunsului la terapie, ci prezice și riscul progresiei bolii [30]. Genotipul 3 este considerat cel mai puțin înțeles genotip și avea cea mai mică rată de RVS în era interferonului pegylat [31]. Considerat drept unul dintre cele mai dificile subtipuri de tratat, genotipul 3 are o rată mai mare de progresie și mortalitate a bolii față de alte genotipuri [31, 32]. Conform unei meta-analize, progresia accelerată a fibrozei hepatice asociată cu genotipul 3 a avut un raport de cote de 1,52 în studiile de biopsie unică, comparativ cu alte genotipuri, sugerând fibroza accelerată [33]. Mai mult, infecția cu genotipul 3 a fost asociată cu o incidență mai mare a HCC [34].

În noul ghid al EASL schema de tratament pangenetipică cu daclatasvir și sofosbuvir nu se mai regăsește, fiind înlocuită cu glecaprevir + pibrentasvir și veltapasvir + sofosbuvir și adițional voxilaprevir la cei cu genotipul 3. Durata tratamentului tinde a se micșora, noile scheme de tratament fiind eficiente și la 8 săptămâni [10].

Ghidul EASL indică trei opțiuni de tratament de primă linie disponibile pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 3. Aceste opțiuni sunt considerate echivalente, iar ordinea lor de prezentare nu indică nicio superioritate sau preferință, cu excepția cazului în care se specifică: sofosbuvir / velpatasvir, glecaprevir / pibrentasvir, sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir [10].

Managementul pacienților cu hepatită cronică virală C și COVID-19

Asociația pentru studiul ficatului, a precizat următoarele recomandări, privind managementul pacienților cu patologie hepatică preexistentă, în special, cei cu afecțiune virală, în perioada de pandemie COVID-19:

- tratamentul pacienților infectați cu VHC nu trebuie amânat;
- este necesar de a oferi pacienților o cantitate suplimentară de medicamente (atât ca măsură de precauție împotriva unei întârzieri anticipate în livrarea medicamentelor, cât și ca o modalitate de a reduce nevoia de călătorie). În ansamblu, această măsură ar trebui să sporească complianța și să reducă la minimum întreruperea terapiei

99% of patients who received antiviral treatment achieved the expected virological response. This result is largely due to the increased incidence of genotype 1 in Moldova, which has the lowest treatment failure rate, as well as providing more than 60% of patients with genotypic-specific treatment.

Based on genomic sequence analysis, there are seven major genotypes (HCV 1-7), including 67 confirmed and 20 provisional subtypes [29]. Genotype is not only important in predicting response to therapy, but also predicts the risk of disease progression [30]. Genotype 3 is considered the least understood genotype and had the lowest rate of SVR in the era of pegylated interferon therapies [31]. Considered one of the most difficult subtypes to treat, genotype 3 has a higher rate of disease progression and mortality than other genotypes [31, 32]. According to a recent meta-analysis, the accelerated progression of liver fibrosis associated with genotype 3 had an odds ratio of 1.52 in single biopsy studies compared to other genotypes, suggesting accelerated fibrosis [33]. Moreover, genotype 3 infection has been associated with a higher incidence of HCC [34].

In the new EASL guideline, the pangenotypic treatment regimen with daclatasvir and sofosbuvir is no longer found, being replaced by glecaprevir + pibrentasvir and veltapasvir + sofosbuvir and additionally voxilaprevir in those with genotype 3. The duration of treatment tends to decrease at 8 weeks [10].

The EASL Guideline indicates three first-line treatment options available for HCV genotype 3 infected patients. These options are considered equivalent and their order of presentation does not indicate any superiority or preference unless specified: sofosbuvir / velpatasvir, glecaprevir / pibrentasvir, sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir [10].

Management of patients with chronic viral hepatitis C and COVID-19

The association for the study of the liver specified the following recommendations regarding the management of patients with pre-existing liver pathology, especially those with viral disease, during the COVID-19 pandemic period:

- treatment of HCV-infected patients should not be delayed;
- it is necessary to provide patients with an additional amount of medicine (both as a precaution against an early delay in the delivery of medicines and as a way to reduce the need to travel). Overall, this measure should increase compliance and minimize discontinuation of antiviral therapy, reducing the development of viral resistance and improving the outcome of their condition;
- the potential interactions between any drugs used in the treatment of COVID-19 and those used in HBV and HCV therapies should be carefully considered;
- certain biologic therapy agents, such as tocilizumab (interleukin-6 receptor blocker), could be promising in the treatment of COVID-19. This could lead to further deterioration of liver function and decompensation of patients with advanced fibrosis or cirrhosis;

- antivirale, reducând dezvoltarea rezistenței virale și îmbunătățind rezultatul stării lor;
- interacțiunile potențiale dintre orice medicamente utilizate în tratamentul COVID-19 și cele utilizate în terapiile cu VHB și VHC trebuie luate cu atenție în considerare;
 - anumiți agenți de terapie biologică, cum ar fi tocilizumab (blocant al receptorilor interleukinei-6), ar putea fi promițătoare în tratamentul COVID-19. Acest lucru ar putea duce la deteriorarea în continuare a funcției hepatice și la decompensarea pacienților cu fibroză avansată sau ciroză;
 - este recomandată telemedicina sau vizitele telefonice, ori de câte ori este posibil;
 - testarea de laborator de rutină poate fi efectuată local, de exemplu prin medicul de asistență primară și nevoile sale de frecvență considerente individuale risc-beneficiu;
 - hepatita virală cronică nu pare să crească riscul apariției un curs sever de COVID-19;
 - mai mulți analogi nucleozidici / nucleotidici au fost propuși ca terapii pentru COVID-19. Favipravir este un analog de guanină aprobat aprobat în Japonia pentru tratarea gripei. A fost explorat într-un mic studiu clinic cu rezultate neconcludente [45]. S-a propus ca medicamentele anti-VHC, cum ar fi sofosbuvirul și ribavirina să poată fi refăcute pentru tratamentul SARS-CoV-2 [46, 47]. Siguranța hepatică a acestor compuși este în mare parte cunoscută de hepatologi, dar, din păcate, până în prezent nu sunt disponibile date concludente despre eficacitatea împotriva COVID-19;
 - la pacienții cu ciroză decompensată, tratamentul pentru complicații asociate cirozei, cum ar fi hipertensiunea portală, ascită, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană etc. trebuie continuate [28].

Concluzii

Programul Național din Republica Moldova pentru combaterea hepatitelor virale, în special a hepatitei cu VHC cu utilizarea tratamentului antiviral cu acțiune directă este de succes, rata eșecului la tratament fiind mai puțin de 0,5 %, dar totodată mai mult de 6% în rândul celor cu genotipul 3.

Pentru pacienții rezistenți la schemele de tratament utilizate în cadrul Programului Național este nevoie utilizarea tratamentului genotipic specific, conform recomandărilor EASL.

Pacienții care sunt cu gradul de fibroză 3 și 4, la inițierea tratamentului antiviral, necesită monitorizare la fiecare 6 luni privind *screening*-ul hepatocarcinomului primar.

De asemenea, este necesar *screening*-ul activ pentru depistarea persoanelor cu hepatită cronică virală C, asimptomatice, îndeosebi în grupurile țintă de populații (deținuți, lucrători medicali, persoane HIV infectate etc.) cu scop de a reduce la minim incidența și prevalența acestei patologii pe teritoriul Republicii Moldova.

Contribuția autorilor

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

- telemedicine or telephone visits are recommended whenever possible;
- routine laboratory testing can be performed locally, for example by the primary care physician and his or her frequency needs for individual risk-benefit considerations;
- chronic viral hepatitis does not appear to increase the risk of severe COVID-19;
- several nucleoside / nucleotide analogues have been proposed as therapies for COVID-19. Favipravir is an approved guanine analogue in Japan for the treatment of Influenza virus. It was explored in a small clinical study with inconclusive results. It has been proposed that anti-HCV drugs, such as sofosbuvir and ribavirin, may be reconstituted for the treatment of SARS-CoV-2. The liver safety of these compounds is largely known to hepatologists, but unfortunately no conclusive data on efficacy against COVID-19 are available to date;
- in patients with decompensated cirrhosis, treatment for complications associated with cirrhosis, such as portal hypertension, ascites, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis etc. must be continued [28].

Conclusions

The National Program of Moldova for combating viral hepatitis, especially HCV hepatitis with the use of direct-acting antiviral treatment is successful, the rate of treatment failure being less than 0.5%, but also more than 6% among those with genotype 3.

For patients resistant to treatment regimens used in the National Program, the use of specific genotypic treatment is required, according to EASL recommendations.

Patients with F3 and F4 fibrosis at the start of antiviral therapy require monitoring every 6 months for primary hepatocellular carcinoma screening.

Also, active screening is necessary to detect asymptomatic people with chronic viral hepatitis C, especially in the target groups of populations (detainees, medical workers, HIV-infected people etc.) in order to minimize the incidence and prevalence of this disease in Moldova.

Authors' contribution

All authors equally contributed to writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

- World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf. (accesat la 04.05.2015).
- Hope V, Eramova I, Capurro D. *et al.* Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.*, 2014; 142: 270-86.
- Rantala M., Van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill.*, 2008; 22: 13-21.
- European Centre for Disease Prevention and Control Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012. ECDC, 2014. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf>. (accesat la 28.04.2015).
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2017; 2: 161-176.
- Hill A., Nath S., Simmons B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. *J. Virus Erad.*, 2017; 3: 117-123.
- Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 7824-7840.
- Guriev *et al.* Epidemiology of hepatitis C in Moldova. *J. Infect. Dev. Countries*, 2016; 10 (11): 1162-1167.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2017; 2: 325-336.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 2018; 69: j461-511.
- Arase Y., Kobayashi M., Suzuki F. *et al.* Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2013; 57: 964-973.
- Van der Meer A., Veldt B., Feld J. *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 2012; 308: 2584-2593.
- Bruno S., Di Marco V., Iavarone M. *et al.* Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.*, 2016; 64: 1217-1223.
- Kew M. Interaction between hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinogenesis. *J. Viral. Hepat.*, 2006; 13: 145-149.
- Kew M., Yu M., Kedda M. *et al.* The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*, 1997; 112: 184-187.
- Nahon P., Bourcier V., Layese R. *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*, 2017; 152: 142-156, e2.
- Perz J., Armstrong G., Farrington L. *et al.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.*, 2006; 45: 529-538.
- Wakita T., Pietschmann T., Kato T. *et al.* Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.*, 2005; 11: 791-6.
- The European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2015; 63: 199-236.
- Manns M., McHutchison J., Gordon S. *et al.* Peg interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*, 2001; 358: 958-65.
- Fried M., Shiffman M., Reddy K. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Eng. J. Med.*, 2002; 347: 975-82.
- Isakov V., Zhdanov K., Kersey K. *et al.* Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther.*, 2016; 21: 671-8.
- Lawitz E., Sulkowski M., Ghalib R. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomized study. *Lancet*, 2014; 15: 1756-65.
- Sulkowski M., Gardiner D., Rodriguez-Torres M. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 211-21.
- Pearlman B., Ehleben C., Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis c-related child's class cirrhosis. *Gastroenterology*, 2015; 4: 762-70.
- Jacobson I., Zeuzem S., Flisiak R. *et al.* Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 3418-31.
- Zeuzem S., Dusheiko G., Salupere R. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 21: 1993-2001.
- Boettler T., Newsome P., Mondelli M. *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2020.
- Smith D., Bukh J., Kuiken C. *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014; 59: 318-27.
- Ge D., Fellay J., Thompson A. *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009; 461: 399-401.
- Sarin S., Kumar C. Treatment of patients with genotype 3 chronic hepatitis C – current and future therapies. *Liver Int.*, 2012; 32 (1): 141-145.
- McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I. *et al.* The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern. Med.*, 2014; 174: 204-212.
- Probst A., Dang T., Bochud M. *et al.* Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.*, 2011; 18: 745-759.
- Nkontchou G., Ziolk M., Aout M. *et al.* HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J. Viral Hepat.*, 2011; 18: e516-e522.

ARTICOL SPECIAL

Variabilitatea ramurilor trunchiului celiac, afluentelor venei porta și aplicabilitatea practică prin prisma variabilității anatomice

Suman Serghei

Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Serghei Suman, dr. hab. șt. med., conf. univ.

*Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: serghei.suman@usmf.md*

Introducere

La mijlocul sec. XX tot mai frecvent se utiliza termenul de „*anatomie clinică*”, care presupune un șir de direcții aplicative ale anatomiei moderne, care studiază structura și topografia organelor în normă și patologie, în interesul diferitor segmente ale medicinei clinice, cât și dezvoltarea segmentului principal al anatomiei – variabilitatea individuală, privită prin prisma termenilor de „*anatomie chirurgicală*”, anatomie topografică și anatomie aplicată, care, de fapt, demonstrează raportul anatomiei față de medicina clinică și, în special, de chirurgie [1].

De la prima descriere ale tripletului lui Halleri [2] au fost efectuate un șir de cercetări orientate în vederea aprecierii particularităților topografice, angioarhitectonice și caracteristici morfometrice ale vaselor complexului biliopancreaticoduodenal (CBPD) [3, 4].

Sporirea frecvenței operațiilor miniminvasive, a focusat atenția chirurgilor asupra variantelor angioarhitectonice ale vaselor extraorganice, caracteristicilor anatomotopografice și, în special, cunoștințele variabilității individuale. O astfel de abordare, va permite executarea intervențiilor chirurgicale înalt tehnologizate, care vor prevedea pe de o parte ischemia organului, iar pe de alta – hemoragia intraoperatorie [3].

Cu toate acestea, este necesară aprecierea formelor angioarhitectonice marginale, variantelor tipice și atipice, inclusiv și diapazonul diferențelor anatomice, cât și aplicabilitatea chi-

SPECIAL ARTICLE

The variability of the branches of the celiac trunk, tributary veins and practical applicability in terms of anatomical variability

Suman Serghei

Department of topographic anatomy and operative surgery, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Serghei Suman PhD., assoc. prof.

*Department of topographic anatomy and operative surgery
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: serghei.suman@usmf.md*

Introduction

In the middle of the XX century the term "*clinical anatomy*" is increasingly used, which involves a series of applied directions of modern anatomy, which studies the structure and topography of organs in norms and pathology in the interest of different segments of clinical medicine and the development of the main segment of anatomy – the individual variability seen in terms of the terms "*surgical anatomy*", topographic anatomy and applied anatomy, which actually demonstrates the relationship of anatomy to clinical medicine, and especially in surgery [1].

Since the first description of Heller's triplet [2], a series of oriented researches have been performed in order to assess the topographic, angioarchitectonic and morphometric characteristics of the vessels of the biliopancreaticoduodenal complex [3, 4].

The increase in the frequency of minimally invasive operations focused the surgeons' attention on the angioarchitectonic variants of the extraorganic vessels, the anatomotopographic characteristics and especially the knowledge of the individual variability. Such an approach will allow the execution of highly technological surgeries, which will predict on the one hand the ischemia of the organ, and on the other – the intraoperative hemorrhage [3].

However, it is necessary to assess the marginal angioarchitectonic forms, typical and atypical variants, including the

rurgicală, ceea ce necesită o studiere detaliată a topografiei și particularităților angioarhitectonice ale ramurilor trunchiului celiac, trunchiurilor și afluențelor venei *porta*.

Bazele embriologice în apariția variantelor tipice și atipice ale TC

Apariția teoriilor noi în rezolvarea neclarităților ontogenezei cu valoare clinică și chirurgicală, explică interesul particular față de anatomia atipică ale vaselor sangvine [5-8]. Se consideră că modificarea anatomiei trunchiului celiac (TC), care se referă la diametru, lungime și poziție are explicație embriologică. Aorta dorsală cedează ramuri ventrale viscerele pare care asigură intestinul primitiv și derivatele lui. După fuziunea aortei abdominale în săptămâna a 4-a de viață intrauterină ramurile ventrale fuzionează și formează câteva segmente vasculare impare, care se poziționează în mezenterul dorsal. Potrivit lui Ennubli E. și Niveiro M. [6] formarea anastomozelor dorsale și ventrale exclude necesitatea unui număr mare în artere viscerele, iar o dată cu formarea anastomozelor longitudinale, multiple anastomoze ventrale viscerele se supun reducerii și ca rezultat se păstrează numai trei trunchiuri: TC, *a. mesenterica sup.* (AMS) și *a. mesenterica inf.* (AMI) [7].

Explicația embriologică a multitudinii variantelor de ramificare a TC, a fost propusă la începutul sec XX de J. Tandler, el este autorul celei mai timpurii, cunoscute și acceptate teorii despre apariția arterelor viscerele din aorta ventrală și dorsală [8]. Potrivit datelor lui, multitudinea variantelor anatomice de ramificare a TC, constituie rezultatul regresiei anormale sau, invers, persistența sistemului arterial embrionar primitiv.

Potrivit teoriei de simetrie bilaterală [3], care se bazează pe determinarea inelelor arteriale (complete și incomplete) în jurul ficatului și pancreasului, în care se demonstrează prezența sistemului bilateral par în mezou, în perioada intrauterină, cât și despre prezența anastomozelor longitudinale care se pot păstra și după naștere.

Stanek I. [5] descrie dezvoltarea embrionară a TC, fără referire la variantele atipice, din arterele splanhnice ventrale la care se referă *a. omphalomesentericae, vitellinae*. Inițial ele sunt pare, cu originea din aorta dorsală, care ulterior se reduce și se păstrează doar trei artere (*a. coeliaca, a. mesenterica cranialis* și *a. mesenterica caudalis*), care asigură organele TGI.

În calitate de o altă cauză, responsabilă în apariția variabilității anatomice ale ramurilor TC și AMS, era examinată rotirea tubului intestinal în embriogeneză, când *a. gastroduodenalis* și *a. pancreaticoduodenalis inf.*, constituie puncte cheie în rotirea tubului intestinal [3, 9, 10]. Ca rezultat, fiecare arteră se localizează pe suprafața anterioară sau posterioară a pancreasului și *lig. hepatoduodenalis*, iar regresia uneia sau a ambelor artere, influențează variabilitatea anatomică pe contul vaselor restante. Cu toate acestea, mecanismul de formare a variantelor încrucișate, cum ar fi trunchiul hepato-gastric și spleno-mezenteric, nici una din ele nu explică acest fapt.

În baza teoriei Murakami T. *et al.* [11] poate fi explicată originea colateralelor și, în particular, ale *a. phrenica inf.* (API) din TC, potrivit căreia sistemul celiacomezenteric se dezvoltă din

range of anatomical differences and surgical applicability, which requires a detailed study of the topography and angioarchitectural features of the branches of the celiac trunk, trunks and tributaries of the portal vein.

Embryological bases in the appearance of typical and atypical variants of CT

The emergence of new theories in solving the ambiguities of ontogenesis with clinical and surgical value, explains the particular interest in the atypical anatomy of blood vessels [5-8]. The change in the anatomy of the celiac trunk (CT), which refers to diameter, length and position, is considered to have an embryological explanation. The dorsal aorta yields visceral ventral branches that seem to secure the primitive intestine and its derivatives. After the fusion of the abdominal aorta in the 4th week of intrauterine life, the ventral branches fuse and form several odd vascular segments, which are positioned in the dorsal mesentery. According to Ennubli E. and Niveiro M. [6] the formation of dorsal and ventral anastomoses excludes the need for a large number in visceral arteries, and with the formation of longitudinal anastomoses, multiple visceral ventral anastomoses are reduced and as a result only three trunks are preserved: CT, *a. mesenterica sup.* (AMS) and *a. mesenterica inf.* (AMI) [7].

The embryological explanation of the multitude of branches of CT was proposed in the early XX century by J. Tandler, he is the author of the earliest, known and accepted theories about the appearance of visceral arteries in the ventral and dorsal aorta [8]. According to his data, the multitude of anatomical variants of CT branching is the result of abnormal regression or, conversely, the persistence of the primitive embryonic arterial system.

According to the theory of bilateral symmetry [3], which is based on the determination of arterial rings (complete and incomplete) around the liver and pancreas, which demonstrates the presence of the bilateral hair system in the meso in the intrauterine period, as well as the presence of longitudinal anastomoses that can keep even after birth.

Stanek I. [5], describes the embryonic development of CT, without reference to atypical variants, from the ventral splanchnic arteries to which *a. omphalomesentericae, vitellinae*. Initially they are even, originating from the dorsal aorta which later are reduced and only three arteries are preserved (*a. coeliaca, a. mesenterica cranialis* and *a. mesenterica caudalis*) which provide the gastrointestinal organs.

As another cause responsible for the anatomical variability of the CT and AMS branches, the rotation of the intestinal tube in embryogenesis was examined, when *a. gastroduodenalis* and *a. pancreaticoduodenalis inf.* are key points in the rotation of the intestinal tube [3, 9, 10].

As a result, each artery is located on the anterior or posterior surface of the pancreas and *lig. hepatoduodenalis* and the regression of one or both arteries influences the anatomical variability at the expense of the remaining vessels. However, the mechanism of formation of cross-variants, such as the hepato-gastric and spleno-mesenteric trunk, does not explain this.

șase perechi de vase drepte și stângi. Aceste artere dispar în stadiile tardive de dezvoltare a fătului, iar colateralele sau se pot păstra, sau se reduc, ceea ce contribuie la apariția varianțelor anatomice ale TC. Un alt factor, care explică variabilitatea TC, constituie migrația pe stânga a splinei și modificarea hemodinamicii în aorta abdominală [9].

De asemenea, justificarea embriologică se referă și la modificarea nivelului de formare a TC, care poate fi dependentă de dezvoltare, cât și migrarea arterelor viscerale ventrale, nivelul de origine din TC, ale cărora poate varia.

Concepte moderne despre anatomia clinică a trunchiului celiac și a venei porta

Istoria studierii vaselor etajului supravezocolic numără peste 250 de ani, iar prima relatare despre variabilitatea TC, a fost făcută în 1756, și îi aparține lui Albrecht von Haller [2, 12]. Tot el a descris unele „anomalii” în vascularizarea ficatului, și în special: trunchiul mezenterico-celiac, originea de sine stătătoare a *a. gastrica sin.* (AGS) din aortă, originea *a. hepatica sin.* (AHS) din AGS. Varianta descrisă de trifurcare în trei vase mari: gastrică, hepatică și splenică – a devenit clasică și se consideră ca una tipică, iar ca rezultat a primit denumirea de „*tripodul Haller*”. Însă studiile în timp, au evidențiat două forme clasice de trifurcație ale TC: plecarea simultană a tuturor trei artere – „*tripod veritabil*”, și a doua formă, divizarea în două ramuri (de regulă *a. splenica* (AS) și *a. hepatica com.* (AHC)), în timp ce a treia ramură, de regulă AGS, își ia originea din TC mai devreme – „*tripod fals*” [13].

În 1822, Tiedemann F. prezintă datele a 500 autopsii, în care s-a menționat că *a. hepatica dex.* (AHD) poate devia de la aortă și din AMS, iar AHS din AGS, și aceste variante puteau fi multiple [14, 15].

Ruge G. în 1883, în cercetarea consacrată ramificării TC, a descris „*varianta tipică*” – deviere comună a AGS, AS și AHC [16]. Celelalte variante de diviziune ale TC pentru o perioadă lungă de timp erau examinate ca anomalii, determinate de prezența anastomozelor primitive ventrale între TC și AMS, care s-au păstrat din etapele embriogenezei precoce și nu necesitau a fi descrise în clasificări.

Lipshutz B. a fost primul cercetător care a atras atenția asupra importanței practice ale diferitor variante de deviere ale ramurilor TC [17]. În 1917, el a menționat că în descrierea ramurilor TC necesită a fi diferențiate câteva variante de origine, iar rezultatele a 83 de necropsii au servit drept bază în clasificare, care au inclus patru variante de ramificare ale TC.

Adachi B. în 1928 [18], iar apoi mai târziu Morita M. în 1935 [19] au prezentat clasificări anatomice ale variantelor de ramificare a TC, care au inclus șase și cinci variante respectiv.

Un aport considerabil în studierea vascularizației CDBP au constituit lucrările lui Browne E. [20], în care au fost analizate rezultatele a 280 de necropsii și a fost menționat că sub noțiunea de AHC necesită a fi înțeles segmentul de AH din locul ei de origine din TC până la începutul AGD, iar segmentul cuprins de la AGD până la bifurcare în AHS și AHD – în *a. hepatica propria* (AHP).

Fondatorul celei mai cunoscute clasificări ale arterelor ficatului este Michels N., care în 1955 publica lucrarea funda-

Based on the theory of Murakami T. *et al.* [11] can explain the origin of collaterals and in particular of *a. phrenica inf.* (API) of CT, according to which the celiac-mesenteric system develops from six pairs of right and left vessels. These arteries disappear in the late stages of fetal development, and the collaterals can either be preserved, or reduced, which contributes to the appearance of anatomical varices of CT. Another factor that explains the variability of CT is the left migration of the spleen and the change in hemodynamics in the abdominal aorta [9].

Also, the embryological justification refers to the change in the level of CT formation, which may be dependent on the development and migration of the venous visceral arteries, the level of origin of which in the CT may vary.

Modern concepts about the clinical anatomy of the celiac trunk and the portal vein

The history of the study of the vessels of the supravezocolic floor dates back over 250 years, and the first account of the variability of TC was made in 1756, it belongs to Albrecht von Haller [2, 12]. He also described some “*abnormalities*” in the vascularization of the liver, and in particular: the mesenterico-celiac trunk, the disintegrating origin of *a. gastrica sin.* (AGS) of the aorta, the origin of *a. hepatica sin.* (AHS) of the AGS. The described variant of trifurcation in three large vessels: gastric, hepatic and splenic – has become a classic and is considered a typical one, and as a result it has been called the “*Haller tripod*”. However, studies over time have shown two classic forms of trifurcation of CT: the simultaneous departure of all three arteries – “*true tripod*”, and the second form, the division into two branches, usually *a. splenica* (AS) and *a. hepatica com.* (AHC), while the third branch, usually AGS, originates from TC earlier – “*fake tripod*” [13].

In 1822, Tiedemann F. presents the data of 500 autopsies, in which it was mentioned that *a. hepatica dex.* (AHD) may deviate from the aorta and AMS, and AHS from AGS, and these variants could be multiple [14, 15].

Ruge G. in 1883, in his research on TC branching, described the “*typical variant*” – a common deviation of AGS, AS and AHC [16]. The other variants of CT division for a long time were examined as abnormalities, determined by the presence of primitive ventral anastomoses between CT and AMS, which were preserved from the stages of early embryogenesis and did not need to be described in the classifications.

Lipshutz B. was the first researcher to draw attention to the practical importance of different deviations of TC branches [17]. In 1917, he mentioned that in the description of the CT branches several variants of origin need to be differentiated, and the results of 83 necropsies served as a basis in the classification, which included four branch variants of the TC.

Adachi B. in 1928 [18], and later Morita M. in 1935 [19] presented anatomic classifications of the CT branching variants, which included six and respectively five variants.

A considerable contribution in the study of CDBP vascularization was the work of Browne E. [20], in which the results of 280 necropsies were analyzed and it was mentioned that under the notion of AHC it is necessary to understand the seg-

mentală „*Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas*”, materialul căreia a servit 200 de organocomplexe, în care a descris, cu lux de amănunte, arterele aberante și variantele lor de origine [12, 21, 22].

Actualmente, literatura mondială suplinește datele cu variante noi și nedescrise anterior ale ramificării TC, în particular aceasta este caracteristic pentru loturi mari de studii, care constituie peste 500 și mai multe observații [10, 23-27]. La fel și în studiul lui Song S. *et al.* [10] au fost analizate variantele de ramificare și topografie ale ramurilor TC pe baza datelor angiogramafiei efectuate la 5002 pacienți.

În afară de variantele tipice ale TC au fost descrise și variante rare de ramificare ale TC, când se împarte în cinci sau șase vase, sau lipsește. Despre varianta de trunchi celiaco-bimesenterial (constituit din AGS, AHC, AS, AMS și AMI) la fel și varianta atipică de deviere din a *a. colica med.* (ACM) din AS, au relatat Gielecki J. *et al.* [24] și Nonent *et al.* [27]. Tiwari S. și Jeyanthi S. [28] au depistat varianta de pentaforcație a TC în: AGS, *a. phrenica inferior sinistra* (APIS), AS, AHC și *a. pancreatica post. sup.*

Lipsa TC sau agenezia, variantă atipică rară, când fiecare din ramurile de bază ale TC pornesc de sine stătător din aortă, situație întâlnită de mulți cercetători [29, 30].

Tentative în clasificarea diferitor variante ale TC au fost întreprinse de mai mulți autori care preponderent se axau pe număr și ordinea de pornire a ramurilor, iar cele mai cunoscute și frecvent întâlnite clasificări le aparțin Lipshutz B. [17], Adachi B. [18], Michels N. [21, 22] și Uflacker R. [13]. Ultimul a propus clasificarea din opt tipuri de ramificări ale TC, în care au fost unificate tipurile relatate anterior și a adăugat încă două variante: agenezia TC și trunchiul celiaco-colic, în componența căruia intră una din arterele colice.

Potrivit datelor lui Song S. *et al.* [10], în urma analizei a 5002 cazuri au fost evidențiate 13 variante de ramificare a TC, iar potrivit concluziilor autorilor, teoretic sunt posibile 15 variante, inclusiv cu varianta tipică. Babu D. și Khrab P. [14] propun propria clasificare, care include șase variante de bază de ramificare a TC cu subtipuri în fiecare grup, care în total numără 16 variante de ramificare.

Varianta tipică a TC este unanim acceptată ca o împărțire simultană sau secvențială în trei ramuri indiferent de ordine și care se întâlnește la autori cu o frecvență de la 60 la 94,2% [10, 13].

Unul din variantele atipice cunoscute și frecvent întâlnite este trunchiul celiaco-mezenteric (când TC și AMS au origine comună), frecvența căruia poate atinge 11% și, mai rar, se relatează despre originea comună pentru TC, AMS și AMI, trunchiul bimezenteric, iar agenezia TC are o frecvență de la 0 la 2% [7, 8].

Respectiv, structura TC variază de la agenezie până la hexaforcația trunchiului, însă variantele de ramificare descrise ale TC, frecvent se suplinesc unul pe altul, dar în același timp, nu cuprind toate variantele prezente [14, 29, 30].

Valoarea aplicativă a variabilității anatomice ale trunchiului celiac și ramurilor lui

Variabilitatea anatomică clinică a TC și a ramurilor lui poate juca un rol hotărâtor în intervențiile chirurgicale pe organele eta-

ment de AH from its place of origin from CT to the beginning of AGD, and the segment from AGD to at bifurcation in AHS and AHD – in *a. hepatica propria* (AHP).

The founder of the most famous classification of the arteries of the liver is Michels N., who in 1955 published the fundamental work "*Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas*", the material which served 200 organ complexes in which he described in great detail aberrant arteries and their variants of origin [12, 21, 22].

Currently, the modal literature replaces the data with new and previously described variants of the CT branch, in particular this is characteristic for large groups of studies, which constitute over 500 and more observations [10, 23-27]. Likewise in the study of Song S. *et al.* [10] branching and topography variants of CT branches were analyzed based on angio-CT data performed in 5002 patients.

In addition to the typical variants of CT, rare branching variants of CT have also been described, when divided into five or six vessels, or missing. About the celiac-bimesenterial trunk variant (consisting of AGS, AHC, AS, AMS and AMI) as well as the atypical deviation variant from *a. colica med.* (ACM) from AS reported by Gielecki J. *et al.* [24] and Nonent *et al.* [27]. Tiwari S. and Jeyanthi S. [28] found variance of pentaforcation of CT in: AGS, *a. phrenica inferior sinistra* (APIS), AS, AHC and *a. pancreatica post. sup.*

Lack of CT or agenesia, a rare atypical variant, when each of the basic branches of CT starts unscathed from the aorta, a situation encountered by many researchers [29, 30].

Attempts to classify different variants of CT have been undertaken by several authors who mainly focused on the number and starting order of the branches, and the most well-known and frequently encountered classifications belong to Lipshutz B. [17], Adachi B. [18], Michels N. [21, 22] and Uflacker R. [13]. The latter proposed the classification of eight types of CT branches, in which the previously reported types were unified and added two more variants: CT agenesia and celiac-colic trunk, which includes one of the colic arteries.

According to Song S. *et al.* [10], following the analysis of 5002 cases, 13 variants of CT branching were highlighted and according to the authors' conclusions, theoretically 15 variants are possible, including the typical variant. Babu D. and Khrab P. [14] propose their own classification, which includes six basic variants of branching CT with subtypes in each group, which totals 16 branching variants.

The typical variant of CT is unanimously accepted as a simultaneous or sequential division into three branches regardless of order and which was found in authors with a frequency from 60 to 94.2% [10, 13].

One of the typical known and frequently encountered variants is the celiac-mesenteric trunk (when CT and AMS have a common origin), the frequency of which can reach 11%, and less often it is reported about the common origin for CT, AMS and AMI, the bimesenteric trunk, but agenesia CT has a frequency of 0 to 2% [7, 8].

Respectively, the structure of TC varies from agenesia to the hexaforcation of the trunk, but the described branching variants of TC, frequently supplement each other, but at the same time do not include all the present variants [14, 29, 30].

jului supravezicolic, angiochirurgie, radiologie intervențională, inclusiv și în prelevări cu transplant de organe [25].

Leziunea de vas atipic sau aberant poate instala ischemia cu consecințe fatale pentru pacient, iar unii autori pun accent și pe interrelația dintre variabilitatea anatomică cu micșorarea diametrului ramurilor TC, ceea ce nemijlocit va influența finalul transplantului, cât și în alegerea instrumentarului în intervenții endovasculare [4].

Din cauza câmpului de vedere limitat, comparativ cu chirurgia deschisă, crește riscul de leziune a vaselor, cu consecințe de hemoragie, embolie sau ischemie, iar cunoașterea variantelor posibile de angioarhitectonică și caracteristici morfometrice ale ramurilor TC, sunt necesare în tehnicile laparoscopice și robot-asistate. La fel ele influențează succesul intervențiilor în instalarea stenturilor endovasculare și sunt utile pentru specialiștii care le elaborează și produc. În plus, previziunea variantelor anatomice permit diferențierea stenozelor de anevrisme cât și a ramurilor TC prin utilizarea metodelor radiodiagnostice [4, 7, 31].

Având în vedere că corpurile vertebrelor sunt luate ca punct de reper în timpul angiografiilor abdominale, este necesară cunoașterea nivelului de origine a ramurilor aortei abdominale, inclusiv și distanța dintre ele. Un nivel înalt de pornire a TC poate constitui cauza compresiei extravazale prin mijlocul ligamentului arcuat al diafragmei, cunoscut ca și sindromul Dunbar [24, 31].

Cunoașterea variabilității API este necesară în hepatochirurgie din motiv că ea este uneori sursa principală în vascularizarea colaterală și „parazitară” a carcinomului hepatocelular [28], iar în prelevările de ficat de la rude va permite planificarea din timp a planului de disecție, luând în considerare angioarhitectonica și aberațiile arteriale [23].

Utilizarea activă și eficacitatea chimioterapiei adjuvante prin AH este posibilă în respectarea perfuziei echilibrate a ficatului cu preparate antitumorale [4], succesul cărei este determinat de cunoașterea angioarhitectonicii TC în timpul instalării portului pentru perfuzie îndelungată.

Recunoașterea valorii variabilității anatomice ale TC, cât și precauția clinică, pozitiv va influența calitatea tehnicii chirurgicale pe organele cavității abdominale, inclusiv va contribui la o interpretare radiologică precisă a rezultatelor investigației.

Variabilitatea trunchiului, ramurilor și afluentelor venei porta

Anatomia trunchiurilor venoase principale ale sistemului port: *v. porta* (VP), *v. mesenterica sup.* (VMS), *v. mesenterica inf.* (VMI), *v. lienalis* (VL) și afluentelor este studiată și relatată destul de clar. VP se formează prin fuziunea dintre VL și VMS, iar în unele cazuri și VMI. Trunchiul VP are o lungime de cca 5,5-8 cm și un diametru de 1,5-2 cm. În majoritatea cazurilor confluența vaselor se găsește posterior de cefalul sau colul pancreasului, ceea ce corespunde cu L₂, după care trece în componența *lig. hepatoduodenalis*, se orientează proximal și spre dreapta spre *porta hepatis*. Afluentele VP asigură drenajul venos din stomac, splină, pancreas și cea mai mare parte a intestinului [32-35].

The applicative value of the anatomical variability of the celiac trunk and its branches

The clinical anatomical variability of CT and its branches can play a decisive role in surgeries on the upper mesocolic organs, angiosurgery, interventional radiology, including in samples with organ transplantation [25].

The atypical or aberrant vessel lesion can install ischemia with fatal consequences for the patient, and some authors also emphasize the interrelationship between anatomical variability with decreasing diameter of CT branches, which will directly influence the end of transplantation and the choice of instruments in endovascular interventions [4].

Due to the limited field of view, compared to open surgery, the risk of vessel damage increases, with consequences of hemorrhage, embolism or ischemia, and knowledge of possible angioarchitectural variants and morphometric characteristics of CT branches are required in laparoscopic and robot-assisted techniques. They also influence the success of interventions in the installation of endovascular stents and are useful for specialists who develop and produce them. In addition, the prediction of anatomical varicose veins allows the differentiation of aneurysm stenosis as well as CT branches by using radio diagnostic methods [4, 7, 31].

Since the bodies of the vertebrae are taken as a reference point during abdominal angiographies, it is necessary to know the level of origin of the branches of the abdominal aorta, including the distance between them. A high level of CT onset may be the cause of extravasal compression through the arched ligament of the diaphragm, known as Dunbar syndrome [24, 31].

Knowledge of API variability is necessary in hepatosurgery because it is sometimes the main source in collateral and "parasitic" vascularization of hepatocellular carcinoma [28], and in liver samples from relatives will allow early planning of the dissection plan taking into account angioarchitecture and arterial aberrations [23].

The active use and efficacy of adjuvant chemotherapy by AH is possible in compliance with the balanced infusion of the liver with antitumor preparations [4], the success of which is determined by the knowledge of CT angioarchitecture during the installation of the long infusion port.

Recognition of the value of anatomical variability of CT, as well as clinical caution, will positively influence the quality of surgical technique on the organs of the abdominal cavity, including will contribute to a precise radiological interpretation of the results of the investigation.

Variability of the trunk, branches and tributaries of the portal vein

Anatomy of the main venous trunks of the port system: *v. porta* (VP), *v. mesenterica sup.* (VMS), *v. mesenterica inf.* (VMI), *v. lienalis* (VL) and tributaries is studied and reported quite clearly. VP is formed by merging VL and VMS, and in some cases VMI. The trunk of the VP has a length of about 5.5-8 cm and a diameter of 1.5-2 cm. In most cases, the confluence of the vessels is found posteriorly to the head or neck of the pancreas, which corresponds

Este cunoscut că vasele magistrale ale sistemului port se caracterizează printr-o variabilitate accentuată față de formarea trunchiului VP, arhitectonică și caracteristici morfometrice ale rădăcinilor și afluentelor. Variabilitatea anatomică a segmentului extrahepatic al VP, și în particular șunturile porto-cavale sunt în atenția medicilor în contextul tratamentului hipertensiunii portale, iar cunoașterea variantelor de formare a VP va micșora frecvența complicațiilor prin alegerea optimală atât a candidaților, cât și pentru fiecare tehnică chirurgicală aplicată [32].

Datele privind caracteristicile morfometrice și anatomo-topografice ale trunchiului, rădăcinilor cât și afluentelor VP sunt destul de contradictorii [34].

VP la persoanele mature poate avea o lungime de la 5 până la 10 cm, iar diametrul 0,8-2,1 cm (cu variații medii pentru bărbați de $9,2 \pm 2,3$ mm și $8,6 \pm 1,9$ mm pentru femei) [21, 22]. La fel unii autori au presupus că diametrul variază în dependență de vârstă și nu prezintă diferențe esențiale de sex.

Potrivit datelor lui Krumm P. *et al.* [37] diametrul VP și a trunchiurilor ei erau următoarele: VP – 1,48 cm, VL – 1,02 cm, VMS – 1,2 cm, VMI – 0,5 cm.

Un șir de autori au constatat nivelul de formare a VP față de coloană, care în 40% este la nivelul L₂, iar în 60% la nivelul marginii inferioare a L₁ [33, 38].

Frecvența variantelor tipice și atipice de formare ale VP potrivit rezultatelor cercetărilor diferitor autori sunt extrem de variabile. În unele cercetări numărul cazurilor atipice a fost destul de jos (3-5%) [33], iar în altele clasificare sistematică a variantelor lipsea. Autorii relatează prezența variantei standard ale VP în 30% [38], iar ceea ce ține de variații în una sau altă formă indicatorii au variat de la 20% până la 70% din cazurile prezentate [26, 38].

Un șir de autor pe diferite loturi de cercetare au încercat clasificarea variantelor morfologice de formare a trunchiului VP în dependență de particularitatea de fuziune a afluenților principali [39]

Krumm P. *et al.*, în rezultatul aprecierii și analizei datelor a 916 de angiogramii spiralate multifazice au stabilit zece variante de formare a VP [37]:

- 1) afluxul VMS în VS;
- 2) afluxul VMI în confluența VS cu VMS;
- 3) afluxul VMI în VMS;
- 4) *v. mesenterica accesoria* se varsă în *confluens* împreună cu VMI;
- 5) două VMS, VMI în VS;
- 6) două VMS, VMI se varsă în una din VMS;
- 7) *v. mesenterica accesoria* se varsă în VS împreună cu VMI;
- 8) lipsa VMI;
- 9) *v. mesenterica accesoria* se varsă în VS, între VMI și *confluens*;
- 10) două trunchiuri venoase mezenterice se varsă în *confluens*.

Variantele 1, 2 și 3 într-adevăr sunt cele mai frecvente: 1 – 37,6%; 2 – 28,8%; 3 – 19,2%; pe când cele rare au constituit doar 14,4%.

O anomalie rară constituie lipsa VP, literatura mondială cunoaște doar cca 30 de cazuri, care de regulă erau asociate cu o altă patologie vasculară congenitală. [29, 36]. Bergman

to L2, after which it becomes part of the *lig. hepatoduodenalis*, is oriented proximal and to the right towards the *porta hepatis*. VP tributaries provide venous drainage from the stomach, spleen, pancreas and most of the intestine [32-35].

It is known that the main vessels of the port system are characterized by a marked variability compared to the formation of the trunk VP, architectural and morphometric characteristics of the roots and tributaries. The anatomical variability of the extrahepatic segment of VP, and in particular the porto-caval shunts are in the attention of doctors in the context of treatment of portal hypertension, and knowledge of VP formation variants will reduce the frequency of complications by optimally choosing both candidates and each surgical technique applied [32].

The data on the morphometric and topographic characteristics of the trunk, roots and tributaries of VP are quite contradictory [34].

VP in adults can be 5 to 10 cm long and 0.8-2.1 cm in diameter (with average variations for men of 9.2 ± 2.3 mm and 8.6 ± 1.9 mm) for women) [21, 22]. Likewise, some authors have assumed that the diameter varies depending on age and does not show essential gender differences.

According to Krumm P. *et al.* [37] the diameter of the VP and its trunks were as follows: VP – 1.48 cm, VL – 1.02 cm, VMS – 1.2 cm, VMI – 0.5 cm.

A number of authors found the level of VP formation relative to the spine, which in 40% is at the level of L2, and in 60% at the level of the lower edge of L1 [33, 38].

The frequency of typical and atypical variants of VP formation according to the research results of different authors are extremely variable. In some studies, the number of atypical cases was quite low (3-5%) [33], and in others the systematic classification of variants was missing. The authors report the presence of the standard variant of VP in 30% [38], and in terms of variations in one form or another, the indicators ranged from 20% to 70% of the cases presented [26, 38].

A number of authors on different research groups have tried to classify the morphological variants of VP trunk formation depending on the particularity of fusion of the main tributaries [39].

Krumm P. *et al.*, as a result of the assessment and data analysis of 916 multiphase spiral angiogramographies established ten variants of VP formation [37]:

- 1) inflow VMS in VS;
- 2) VMI inflow at the confluence of VS with VMS;
- 3) VMI inflow into VMS;
- 4) *v. mesenterica accesoria* flows into *confluens* with VMI;
- 5) two VMS, VMI in VS;
- 6) two VMS, VMI flows into one of the VMS;
- 7) *v. mesenterica accesoria* flows into the VS together with the VMI;
- 8) lack of VMI;
- 9) *v. mesenterica accesoria* flows into the VS, between the VMI and the *confluens*;
- 10) two mesenteric venous trunks flow into the *confluens*.

Variants 1, 2 and 3 are indeed the most common: 1 – 37.6%; 2 – 28.8%; 3 – 19.2%; while the rare ones accounted for only 14.4%.

et al. [40] relatează despre lipsa VP și vărsarea VMS în VL și în VR, iar Zhang J. *et al.* [41] au descris dedublarea VP. La fel de câteva ori sa relatat despre varianta preduodenală a VP [26, 36] semnul clinic principal în depistarea acestei variante a fost compresia duodenului sau asocierea cu malformații ale TGI.

Către alte variante de formare a VP, descrise anterior în literatură, pot fi atribuite [39]: câteva VMS care se conectează cu VL și care formează VP [36]; multiple vene ale intestinului subțire, VMS și VS care după fuziune comună formează VP [35]; VP *preduodenalis* [39]; VGS se varsă în VMS, și la fel forma prepancreatică de formare a VP [34].

Variantele atipice de regulă decurg asimptomatic, dar cunoașterea lor este necesară pentru un diagnostic corect, descrierea rezultatelor investigațiilor radiologice, la fel și în excluderea iatrogeniilor care se pot solda cu hemoragii intraoperatorii și chiar cu ligaturarea VP.

Cu toate că prezența cercetărilor anatomice, rezultatelor de disecție intraoperatorie, angiografice, consacrate celor relatate, cauzele prezenței variantelor diversificate rămân incomplet studiate și își păstrează actualitatea.

Concluzii

În pofida celor enumerate, datele prezentate sunt extrem de variabile, ceea ce poate fi dependent de apartenența populațională ale obiectelor cercetate, tehnica morfometriei, starea lor *in vivo* sau *postmortem*, inclusiv de volumul eșantionului.

Datele prezentate, cu privire la vasele magistrale formative ale sistemului port, caracteristicile morfometrice ale VP, demonstrează un diapazon larg în ceea ce privește variabilitatea anatomică atât a structurilor separate, cât și a sistemului port integral. Informația indicată, prezintă valoare în vederea executării tehnicilor chirurgicale sau intervenționale radiologice și trebuie să contribuie la micșorarea complicațiilor eventuale. Pentru sporirea calității diagnosticului preoperator este rațională utilizarea tehnicilor de evidențiere a angioarhitectoniceii cu reconstrucție volumetrică, cât și a algoritmilor de urmărire a vaselor ca și metodă neinvazivă înalt informativă.

Așadar, diversele variante anatomice în formarea trunchiului de VP, TC, ramurilor și afluenților ei rezultă în posibilitatea presupunerii și executării tehnicilor medicale tehnologizate prin reconstrucții vasculare, cu respectarea regulilor chirurgiei radicale în patologia oncologică, la fel cât și în alegerea donatorului perfect în transplantare de ficat.

Sumativ, de la anatomia clasică la locul în șirul variațional cunoscut preoperator, totul va conduce spre minimalizarea complicațiilor intra- și postoperatorii, inclusiv și ischemia de organ.

A rare anomaly is the lack of VP, the world literature knows only about 30 cases, which were usually associated with another congenital vascular disease [29, 36]. Bergman *et al.* [40] reports on VP deficiency and VMS shedding in VL and VR, and Zhang J. *et al.* [41] described the doubling of VP. It has also been reported several times about the preduodenal variant of VP [26, 36]. The main clinical sign in detecting this variant was duodenal compression or association with TGI malformations.

To other variants of VP formation, previously described in the literature, can be attributed [39]: some VMS that connect with VL and that form VP [36]; multiple small intestine veins, VMS and LV which after joint fusion form VP [35]; VP *preduodenalis* [39]; VGS flows into VMS, and so does the prepancreatic form of VP formation [34].

Atypical variants usually occur asymptotically, but their knowledge is necessary for a correct diagnosis, description of the results of radiological investigations, as well as in the exclusion of iatrogens that may result in intraoperative hemorrhage and even VP ligation.

Despite the presence of anatomical research, intraoperative dissection results, angiographic consecration to those reported, the causes of the presence of diversified variants remain incompletely studied and remain relevant.

Conclusions

Nevertheless, the data presented are extremely variable, which may depend on the population of the researched objects, the technique of morphometry, their *in vivo* or *postmortem* status, including the volume of the sample.

The data presented, regarding the main formative vessels of the port system, the morphometric characteristics of the VP, demonstrate a wide range in terms of anatomical variability of both the separate structures and the integral port system. The information indicated is valuable for the performance of surgical or interventional radiological techniques and should help to reduce any complications. In order to increase the quality of the preoperative diagnosis, it is rational to use techniques for highlighting angioarchitectonics with volumetric reconstruction as well as vessel tracking algorithms as a highly informative non-invasive method.

Therefore, the various anatomical variants in the formation of the trunk of VP, CT, branches and its tributaries result in the possibility of assuming and performing medical techniques technologized by vascular reconstructions, respecting the rules of radical surgery in oncological pathology, as well as choosing the perfect donor in liver transplant.

Summarily, from classical anatomy to the place in the known range of preoperative, everything will lead to the minimization of intra- and postoperative complications, including organ ischemia.

Referințe // references

- Каган И. Клиническая анатомия в современной морфологии и медицине. *Медицинское образование и профессиональное развитие*, 2011; 2: 27-35.
- Haller A. Icones anatomicae in quibus aliquae partes corporis humani delineate proponuntur et arteriarum potissimum historia continetur. *Vandenhoeck – Gottingen*, 1756.
- Старостина Н. МСКТ ангиография для выявления aberrантных артерий и коллатералей целиако-мезентериального бассейна до и после операций на поджелудочной железе с резекцией магистральных артерий без их реконструкции: *Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.13*. Москва, 2015; 131.
- Silveira L, Fazan V. Arterial diameter of the celiac trunk and its branches: anatomical study. *Acta Cir. Bras*, 2009; 24 (1): 43-47.
- Станек И. Эмбриология человека. *Братислава: изд-во Словацкой академии наук «Веда»*, 1977; 442.
- Ennubli E, Etuds, Niveiro M. Embryonaire des arteries intercostales. Reconstruction par la method be Born deux embryons humains 14 et 17mm. *Parthol. Biol.*, 1967; 15: 92-98.
- Pushpalatha K, Deepa B, Shama N. A study of anatomical variations in the origin, length and branches of celiac trunk and its surgical significance. *Int. J. Anat. Res*, 2016; 4 (1): 1781-1788.
- Tandler J. Uber die Varietaten der Arteria coeliaca und deren Entwicklung. *Anat. Hft.*, 1904; 25 (2): 472-500.
- Reuter S, Redman H. *Gastrointestinal angiography*. 2nd ed. *Philadelphia: WB Saunders*, 1977; 31-65.
- Song S, Chung J, Yin *et al*. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology*, 2010; 255 (1): 278-288.
- Murakami T, Mabuchi M, Giugarasteanu I. *et al*. Coexistence of rare arteries in the human celiacomesenteric system. *A. Acta Med. Okayama*, 1998; 52: 239-244.
- Балахнин П., Таразов П., Поликарпов А. Варианты артериальной анатомии печени по данным 1511 ангиографий. *Анналы хирургической гепатологии*, 2004; 9 (2): 14-21.
- Uflacker R. *Atlas of vascular anatomy: an angiographic approach*. *Baltimore: Williams & Wilkins*, 1997; 811.
- Babu D, Khrab P. Celiac trunk variations: Review with proposed new classifications. *J. Anat. Res*, 2013; 1 (3): 165-170.
- Tiedemann F, Muller C. *Tabularum arteriarum corpus humani. Abbildungen der Pulsadern des Menschlichen*. *Karlsruhe: Müller*, 1822; 1-250.
- Ruge G. Beitrage zur Gefasslehre des Menschen. *Morph. Jahrb.*, 1883; 9.
- Lipshutz, B. A composite study of the celiac axis artery. *Ann. Surg.*, 1917; 65 (2): 159-169.
- Adachi B. *Das Arteriensystem der Japaner*. *Kyoto: Kaiserlich-Japanischen Universität*, 1928; 2: 353.
- Morita M. Reports and conception of three anomalous cases on the area of the coeliac and the superior mesenteric arteries. *Igaku Kenkyu (Acta Med.)*, 1935; 9: 159-172.
- Browne E. Variations in origin and course of the hepatic artery and its branches: importance from surgical viewpoint. *Surgery*, 1940; 8: 424-445.
- Michels N. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. In: *Observations on blood supply of the liver and the gall bladder*, 1st ed. *England: Pitman Medical Publishing Company Limited*, 1955; 150-152.
- Michels N. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am. J. Surg.*, 1966; 112 (3): 337-347.
- Белоус П. Вариантная анатомия артериального русла печени и ее протоковой системы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2014; 3: 117-122.
- Gielecki J, Zurada A, Sonpal N, Jabłońska B. The clinical relevance of coeliac trunk variations. *Folia Morphol. (Warsz.)*, 2005; 64 (3): 123-129.
- Hiatt J, Gabbay J, Busuttill R. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann. Surg.*, 1994; 220: 50-52.
- Covey A, Brody L, Getrajdman G. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2004; 183: 1055-1064.
- Nonent M, Larroche P, Forlodou P. Celiac-bimesenteric trunk: anatomic and radiologic description-case report. *Radiology*, 2001; 220: 489-491.
- Tiwari S, Jeyanthi K. Study of origin of inferior phrenic arteries from the celiac trunk. *Anatomica Karnataka*, 2012; 6 (3): 38-41.
- Леонович А, Соколина В, Лемешко З, Маевская М. Редкое наблюдение: врожденная аномалия развития воротной вены, сочетающаяся с aberrантными сосудами левой почки и дефектом межжелудочковой перегородки. *Медицинская визуализация*, 2005; 6: 68-70.
- Yi S, Terayama H, Naito M. *et al*. Absence of the celiac trunk: case report and review of the literature. *Clin. Anat.*, 2008; 21: 283-286.
- Vacourt F, Brun J, Goeau-Brissonniere O. Associated compression of the celiac trunk, superior mesenteric artery and aorta by the arcuate ligament of the diaphragm. *Presse Med.*, 1984; 13: 731-732.
- Хоронько Ю., Дмитриев А., Чумбуридзе И. Операция ТИПС/ТИПС и эмболизация левой желудочной вены в лечении варикозных кровотечений портального генеза. *Фундаментальные исследования*, 2014; 10: 575-580.
- Gilfillan R, Hills H. Anatomic study of the portal vein and its main branches. *Arch. Surg.*, 1950; 61: 449-461.
- Koc Z, Oguzkurt L, Ulsan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagn. Intervent. Radiol.*, 2007; 13: 75-80.
- Nayak S, Aithal A, Melanie R. *et al*. Unusual jejunal tributaries of the splenic vein and their surgical importance: a case report. *OA Case Reports*, 2013; 2 (4): 36-37.
- Knight H. An anomalous portal vein with its surgical dangers. *Ann. Surg.*, 1921; 74 (6): 697-699.
- Krumm P, Schraml C., Bretschneider C. *et al*. Depiction of variants of the portal confluence venous system using multidetector row CT: analysis of 916 cases. 2011; 183 (12): 1123-1129.
- Kaur H., Singh M., Bajaj A. A cadaveric study of morphology of portal vein with its clinical importance. *Med. J. DY Patil Univ.*, 2016; 9 (3): 336-340.
- Munguti J, Sammy M., Cheruiyot I. *et al*. Pattern and position of portal vein formation in a Kenyan population. *MOJ Anat. & Physiology*, 2017; 3(3): Article ID 00093.
- Bergman R, Thompson S, Afifi A. *Compendium of human anatomical variations*. *Baltimore: Urban & Schwarzenberg*, 1988; 70.
- Zhang J, Wang Y, Wang M. Diagnosis of an accessory portal vein and its clinical implications for portosystemic shunts. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1996; 19: 239-241.

ARTICOL SPECIAL

Fără patologie, nu există medicină

Eugen Melnic^{1,2}

¹*Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;*

²*Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.*

Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Introducere

Patologia este ramura medicinei care joacă un rol central în asistența medicală modernă. Rezultatele investigațiilor histopatologice sunt implicate în peste 70% din toate diagnosticile. Medicii anatomopatologi sunt cei care studiază modificările patologice ale fiecărui organ de la naștere până la instituirea decesului, inclusiv modificările post-mortem, iar managementul terapeutic eficient al pacientului depinde de o bună cooperare între anatomopatologi și clinicieni. Progresele științifice din ultimii 50 de ani au făcut posibilă studierea patologiilor la nivel molecular prin descoperirea structurii ADN-ului celular, reacției de polimerizare în lanț, *hibridării in situ* și imunohistochemiei. Dezvoltarea continuă a serviciului morfopatologic prin îmbunătățirea calității serviciilor prestate, este unica cale spre o societate sănătoasă.

Este cunoscut tuturor faptul că „Cum îți sunt cunostințele în patologie la fel de bună îți va fi practica în medicină”, după cum afirma, unul dintre fondatorii eminenți ai medicinei moderne, Sir William Osler [1].

Deci, care este importanța patologiei? Patologia este un fenomen empiric a medicinei, de o importanță primordială în diagnosticul maladiilor și proceselor patologice [1]. Astfel, se consideră indispensabil diagnosticul histopatologic intravital în multe domenii ale medicinei clinice, iar autopsiile rămân a fi unica sursă de informație veridică despre cauza decesului pacientului. Prin urmare, cunoașterea și înțelegerea patologiei este esențială pentru toți medicii generaliști și specialiști. Unul dintre argumente ar fi că absența conlucrării cu un medic patolog, ar putea genera lacune în managementul terapeutic adecvat pentru pacient.

Din acest considerent, răspunsul la întrebare, ar fi *motto*-ul Zilei Internaționale a patologiei 2019, UK, Londra, Royal College of Pathology: „Fără patologie, nu există medicină”.

SPECIAL ARTICLE

Without pathology, there is no medicine

Eugen Melnic^{1,2}

¹*Department of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;*

²*Morphopathology department, Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital.*

Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, assoc. prof.

Chair of morphopathology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Introduction

Pathology is a branch of medicine that plays a central role in modern healthcare. The results of pathology investigations are used in over 70% of diagnoses. Pathologists study pathological changes in human organs from birth until, and after deaths have occurred and effective therapeutic management of the patient is dependent on good cooperation between pathologists and clinicians. Scientific advancements over the last 50 years have made it possible to study pathologies at the molecular level by discovering the structure of cellular DNA, polymerase chain reaction, *in situ* hybridization and immunohistochemistry. The continuous development of pathology services by improving the quality is the only way to a healthy society.

“The better your knowledge of pathology; the better will be your medical practice” as stated by Sir William Osler, one of the eminent founders of modern medicine [1].

So, what is the importance of pathology? Pathology is an empirical domain, of major importance in the diagnosis of diseases and pathological processes. Thus, intravital histopathological diagnosis is considered indispensable in many areas of clinical medicine, and autopsies remain the only source of definitive information about the cause of death. Therefore, understanding the pathology is essential for all clinicians and specialists. One of the arguments is that the absence of cooperation with a pathologist could lead to an inappropriate therapeutic management of the patient.

The motto of the International Day of Pathology 2019, UK, London, Royal College of Pathology: “Without pathology, there is no medicine” can be considered as an answer to the above question.

Descoperiri internaționale remarcabile

Progresele științifice din timpul secolelor XIX-XX au avut un impact major asupra diagnosticului și tratamentului leziunilor neoplazice. Unele dintre aceste progrese sunt: descoperirea structurii ADN-ului celular de către Watson și Crick; identificarea numărului cromozomilor; identificarea *cromozomului Philadelphia* t (9; 22) în leucemie mieloidă cronică ca primă anomalie cromozomială la orice tip de cancer. În perioada anilor 1960-2003 au fost descoperite următoarele metode: *hibridizarea in situ*; *tehnica ADN recombinant*; *un studiu despre flexibilitatea și dinamismul ADN-ului*; *reacția de polimerizare în lanț (PCR)*, care au revoluționat diagnosticul geneticii moleculare [1].

În 1998, a fost instituit Proiectul Genomului Uman (HGP) și cercetătorii din SUA au descoperit o metodă de recoltare și creștere în condiții de laborator a celulelor stem embrionare.

Un alt tip de investigație ce a luat amploare cu peste 120 de ani în urmă, a fost imunohistochimia, când Von Behring a descoperit anticorpi serici cu scop de tratament pentru difterie și tetanos [3]. Ulterior, în 1897 a fost demonstrat de către Dr. Kraus, că aceste antitoxine au reacționat cu antigene, iar în 1923, dr. Michael Heidelberger a cuantificat această reacție cu utilizarea unor coloranți atașați la antigene și Dr. John Marrack a vizualizat reacția prin atașarea coloranților la anticorpi [3].

În 1941, Dr. Albert H. Coons a elaborat primele etichete de anticorpi fluorescenți, lansând oficial imunohistochimia microscopică optică (LM). În 1959, a fost lansată oficial microscopia imuno-electronică (EM) [3].

În 1970, Dr. Ludwig Sternberger a dezvoltat complexe solubile de peroxidază-antiperoxidază (PAP), care au crescut sensibilitatea și eficiența. Gwen C. Moriarty și Nicholas S. Halmi au demonstrat posibilitatea aplicării acestor PAP complexe în microscopia imuno-electronică în 1972, încurajând astfel utilizarea acesteia pe scară largă [3].

În 1971, medicii Faulk și Taylor au folosit anticorpii marcați cu aur coloidal și în 1978 Roth, Bendayan și Orci au modificat acest protocol cu utilizarea proteinei A. Marcarea cu aur coloidal a devenit o tehnică microscopică imuno-electronică, care este utilizată pe scară largă și în prezent [3].

Aceste exemple sunt complementare și de ajutor în stabilirea diagnosticului individual și tratament personalizat.

Telepatologia este o metodă inovatoare practică de anatomopatologi pentru consultul cazurilor complicate, în care imaginile microscopice ale țesuturilor sunt partajate și discutate în regim online. Indiferent de locația patologului, imaginea microscopică este transmisă "live" folosind un microscop echipat cu cameră specială. Imaginea poate fi vizualizată și manevrată simultan, în timp real. Era „*patologiei digitale*” din secolul XXI, oferă posibilitatea de a scana și stoca date, care pot fi ulterior examinate prin microscopie virtuală (fără utilizarea microscopului) cu folosirea oricărui tip de dispozitiv cu acces la internet, pentru conferințe clinice, cu scop didactic și control al calității. Drept perspectivă, catedra de morfopatologie își propune să implementeze un proiect în dezvoltarea microscopiei virtuale, pentru consultul cazurilor complicate, creând astfel noi oportunități în studiile practice pentru studenți,

Notable international discoveries

Scientific advances during the 19th and 20th centuries have had a major impact on the diagnosis and treatment of neoplastic lesions. Some of these advances are the discovery of the structure of cellular DNA by Watson and Crick; identification of the number of chromosomes; identification of the *Philadelphia chromosome* t (9; 22) in chronic myeloid leukemia as the first chromosomal abnormality in any type of cancer. The following advances distinguish the period between 1960-2003: *in situ hybridization*; *recombinant DNA technique*; *a study on the flexibility and dynamism of DNA*, *the polymerase chain reaction (PCR)*, which have revolutionized molecular genetics diagnoses [1].

In 1998, the Human Genome Project (HGP) was established and US researchers discovered a method for harvesting and growing embryonic stem cells in laboratory conditions.

Immunohistochemistry flourished 120 years ago, when Von Behring discovered serum antibodies for the treatment of diphtheria and tetanus [3]. Later, in 1897, Kraus demonstrated that these antitoxins react with antigens, in 1923, Michael Heidelberger quantified this reaction with the use of dye-labeled antigens and John Marrack visualized the reaction by means of dye-labeled antibodies.

In 1941, Dr. Albert H. Coons developed fluorescent labeling for antibodies, officially launching light microscopic immunohistochemistry (LM). In 1959, immuno-electron microscopy (EM) was officially launched [3].

In 1970, Dr. Ludwig Sternberger developed peroxidase anti-peroxidase soluble complexes, which increased sensitivity and efficiency. Gwen C., Moriarty and Nicholas S. Halmi demonstrated the possibility of applying these PAP complexes to immunoelectron microscopy in 1972, thus encouraging its widespread use [3].

In 1971, doctors Faulk and Taylor used colloidal gold-labeled antibodies and in 1978 Roth, Bendayan and Orci modified this protocol with the use of protein A. Colloidal gold labeling has become an immuno-electron microscopic technique, which is widely used today [3].

These examples are complementary and helpful in establishing individual diagnosis and personalized treatment.

An innovative method, which is practiced by pathologists to consult complicated cases is telepathology in which microscopic images of tissues are shared and discussed on the internet. Regardless of the location of the pathologist, the microscopic image is streamed live using a microscope equipped with a special camera. The image can be viewed and manipulated simultaneously, in real time. The era of "*digital pathology*" in the 21st century offers the possibility to scan and store data for subsequent examination by virtual microscopy (without the use of a microscope) on any internet enable device, for clinical conferences, educational purposes and quality control. As a perspective, the department of pathology aims to implement a project on the development of virtual microscopy, in order to consult complicated cases; creating new opportunities in practical studies for students, resident doctors and continuing medical education. We will also mention some of

medici rezidenți și educație medicală continuă. Vom aborda, de asemenea, unele dintre provocările cu care se confruntă tranziția către epoca informației patologice [4].

Contribuții autohtone

În ultimii 50 ani, personalitățile notorii care au practicat anatomia patologică în Republica Moldova, prin contribuțiile lor și-au lăsat amprenta atât în morfopatologia națională, cât și internațională. Menționăm realizările obținute în studiul stadiului prelipidic ale aterosclerozei de către Rusu S., Zota E., și academicianul Anestiadi V., pentru care au fost desemnați Laureați ai Premiului de Stat al RSSM, în 1978 [5]. De asemenea, în 1986, prin efortul academicianului Anestiadi V. a fost organizat Centrul de Patobiologie și Patologie al Academiei de Științe a Moldovei, în care se efectuau o gamă largă de investigații științifice remarcabile în probleme actuale ale aterogenezei, diabetului zaharat, biogerontologiei.

O realizare importantă a fost colaborarea dintre Zota Eremei și Vataman Vladimir și profesorul Ernest Jefferson Burkes de la Universitatea din Carolina de Nord (SUA), în elaborarea unui compendiu-atlas de morfopatologie generală în limba engleză, pentru care le-au fost acordat titlul de Laureați ai Premiului Academiei pe anul 2004. Ciclul de lucrări, care include monografia „*Атерогенез и иммунное воспаление*” (anul 1997) și 19 articole științifice privind imunopatologia aterosclerozei, autori Anestiadi V., Nagornev V., Zota E., publicate în perioada anilor 2001-2005, a fost decernat cu Premiul Academiei Medicale a Federației Ruse în numele academicianului Strukov A. Monografia „*Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)*”, editată de Anestiadi V., Nagornev V. și Zota E. în anul 2008, a fost inclusă în Patrimoniul Academiei din Atena (Grecia).

Proiecte științifice

În perioada anilor 2015-2022 au fost aprobate un șir de proiecte științifice:

- cercetarea în domeniul histopatologiei, UMF „Victor Babeș” Timișoara, România, 2013; Proiectul UE ERASMUS PLUS, Danemarca. Implementarea Instruirii bazată pe problemă. 2015-2018; urmată de introducerea metodei de instruire bazate pe problemă (PBL) în medicina preventivă;
- proiectul EURASIA 2016 LONG TERM, Norvegia: Educație și cercetare în patologia orală;
- colaborarea cu Institutul de Neuropatologie, Magdeburg, Germania, 2016-2020 cu implementarea telepatologiei și auditului;
- proiectul Asociației Internaționale de Prevenire a Cancerului de col uterin, Belgia, 2015-2020;
- proiectul global în domeniul dezvoltării patologiei „*Rationalising the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*”, Royal College of Pathologists. 2017-2022;
- înființarea Societății Naționale de Patologie din Repu-

the challenges faced during the transition to the pathological information age [4].

Local contributions

Well-known personalities who practiced anatomical pathology in the Republic of Moldova, through their contributions, have left their mark on both national and international pathology over the last 50 years. We want to mention the achievements obtained in the study of pre-lipid stage of atherosclerosis made by Rusu S., Zota E., and the academician Anestiadi V. for which they were nominated for the State Prize of the MSSR in 1978 [5]. Also, in 1986, due to the effort of academician Anestiadi V., the Center of Pathobiology and Pathology of the Academy of Sciences of Moldova was established, and was home to a wide range of outstanding scientific investigations on current issues such as atherogenesis, diabetes, and bio-gerontology.

An important achievement was the collaboration of Zota Eremei and Vataman Vladimir with Professor Ernest Jefferson Burkes from the University of North Carolina (USA), in the elaboration of a compendium-atlas of general pathology in English, for which they were awarded the title of Laureate of the Academy Award in 2004. The series of works, which includes the monograph "*Атерогенез и иммунное воспаление*" [Atherogenesis and immune inflammation] (1997) and 19 scientific articles on the immunopathology of atherosclerosis, authors Anestiadi V., Nagornev V. and Zota E., published during the period 2001-2005, was awarded the Prize of the Medical Academy of the Russian Federation named after academician Strukov A. The monograph "*Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты)*", [Atherosclerosis pathomorphism (immune aspects)] edited by Anestiadi V., Nagornev V. and Zota E. in 2008 was included in the Heritage of the Academy of Athens (Greece).

Scientific projects

In the period between 2015 and 2020, a series of scientific projects were approved:

- research in the field of histopathology with UMF „Victor Babeș” Timișoara, Romania, 2013;
- EU ERASMUS PLUS Project, Denmark. Implementing Problem-Based Training, 2015-2018; followed by the introduction of the Problem Based Learning (PBL) method in preventive medicine;
- EURASIA 2016 LONG TERM Project, Norway: Education and research in oral pathology;
- collaboration with the Institute of Neuropathology, Magdeburg, Germany, 2016 - 2020, with the implementation of telepathology and audit;
- project of the International Association for the Prevention of Cervical Cancer, Belgium, 2015-2020;
- global project in the field of pathology development, "*Rationalizing the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Re-*

blica Moldova în anul 2016, cu organizarea ulterioară a mai multor conferințe, simpozioane și seminare cu implicarea experților internaționali (2016-2019);

- publicarea a 7 articole științifice internaționale cotate ISI-Thomson și SCOPUS (PubMed);
- iunie 2018, Eugen Melnic, a susținut teza de doctor habilitat în științe medicale cu titlul – *Profilul hormonal și markerii moleculari predictivi pentru evoluția și terapia adenoamelor hipofizare*;
- de asemenea în 2018, au fost obținute granturi doctorale prin cotelă cu Universitatea Bergen, Norvegia (*Identificarea biomarkerilor prognostici în carcino-mul scuamocelular cap și gât*); și UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România (*Markeri moleculari predictivi ai rezistenței la chimioterapie și terapia țintită în cancerul mamar*);
- octombrie 2018, a fost desfășurată conferința științifico-practică a medicilor anatomopatologi și citologi cu tematica: „Abordarea modernă în diagnosticul tumorilor cerebrale” și ediția I a următoarelor cursuri: „Actualizarea practică a patologiei ginecologice; Curs de instruire în citologia cervicală”. Ediția a II-a aceluiași cursuri a avut loc în anul 2019;
- ghidul „Raportarea histopatologică în screening-ul cancerului de col uterin” a fost publicat în 2018 „Standardul de oraganizare și funcționare a serviciului de Screening Cervical în Republic Moldova” a fost aprobat de Ministerul Sănătății și Asistența socială, 2020. Au fost obținute două granturi: „Caracteristica histopatologică și moleculară a carcinomului scuamocelular vulvar și Profilul molecular, identificarea și semnificația clinică a celulelor folicular-stelate din hipofiza normală și adenom hipofizar”.
- catedra de morfopatologie a fost dotată cu microscop Leica DM2500 LED multicapitat cu camera Leica MC190 HD, în urma colaborării cu Universitatea din Bergen, Norvegia;
- în prezent au fost inițiate studii privind aspectele macroscopice și histopatologice în infecția cu COVID-19.

Mobilitate academică

Din 2016 medicii anatomopatologi au fost instruiți în străinătate, în mai multe domenii:

- neuropatologie: Otto von Guericke Universitat, Magdeburg, Germania;
- patologie ginecologică, West kent Gynaecological Cancer Centre, Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust, Marea Britanie;
- citologie cervicală: San Andrea University Hospital, Roma și Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- citologie non-ginecologică: Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- patologia glandei mamare: Southmead Hospital, North Bristol, Marea Britanie;
- patologie orală: Department of Clinical Medicine University of Bergen, Norvegia.

public of Moldova”, Royal College of Pathologists, 2017-2022;

- the establishment of the National Society of Pathology of the Republic of Moldova in 2016 and the subsequent organization of several conferences, symposia and seminars with the involvement of international experts (2016-2019);
- publication of seven scientific articles in international journals rated by ISI-Thomson and SCOPUS (PubMed);
- June 2018, Eugen Melnic defended his doctoral thesis in medical sciences entitled: *"Hormonal profile and predictive molecular markers for the evolution and therapy of pituitary adenomas"*;
- also in 2018, doctoral grants were obtained through co-supervision with the University of Bergen, Norway (*Identification of prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the head and neck*); and UMF „Victor Babeș”, Timisoara, Romania (*Predictive molecular markers of resistance to chemotherapy and targeted therapy in breast cancer*);
- October 2018, the scientific-practical conference of pathologists and cytologists was held with the following theme: *"The modern approach in the diagnosis of brain tumors"* and the first edition of the following courses: *"Practical update of gynecological pathology; Cervical cytology training course"*. The second editions of the same courses took place in 2019;
- the *"Histopathological reporting in cervical cancer screening"* guide, was published in 2018;
- the *"Standard for the organization and functioning of the Cervical Screening Service in the Republic of Moldova"* was approved by the Ministry of Health and social Welfare, 2020;
- two grants were obtained: *"Histopathological and molecular characteristic of vulvar squamous cell carcinoma and Molecular profile, identification and clinical significance of follicular-stellate cells from the normal pituitary gland and pituitary adenoma"*;
- the Department of Pathology was equipped with Leica DM2500 LED multi headed microscope with Leica MC190 HD camera as part of the collaboration with the University of Bergen, Norway;
- studies on the macroscopic and histopathological aspects of COVID-19 infection have now been initiated.

Academic mobility

Since 2016, pathologists have been trained abroad in several fields:

- neuropathology: Otto von Guericke Universitat, Magdeburg, Germany;
- gynecological pathology, West kent Gynaecological Cancer Centre, Maidstone & Tunbridge Wells NHS Trust, Great Britain;
- cervical cytology: San Andrea University Hospital, Rome and Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;
- non-gynecological cytology Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;

Departamentul Morfopatologie a Spitalului Clinic Republican, a fost dotat cu echipament modern pentru efectuarea investigațiilor histologice, citologice cu colorație automată – metoda Papanicolau, implementarea investigațiilor imunohistochemice, hibridizare *in situ*, CISH, FISH, Dual ISH.

Pentru medici anatomopatologi în cadrul educației medicale continue și pentru rezidenți a fost pusă în practică patologia digitală.

Probleme în specialitate

În prezent, în activitatea serviciului anatomopatologic și de citologie se constată dificultăți majore, determinate de dotarea insuficientă a secțiilor de anatomie patologică și laboratoarelor citologice cu utilaje medicale, reactive, care ar permite aplicarea unor metode moderne de diagnostic morfologic, în special a tumorilor (metode imunohistochemice și imunocitochemice). Mai mult ca atât, secțiile de anatomie patologică și laboratoarele citologice dispun de un număr insuficient de personal medical calificat (medici anatomopatologi și laboranți histologi, medici citologi și laboranți citologi).

Serviciul citologic activează separat de cel anatomopatologic, mai mult ca atât majoritatea medicilor citologi nu sunt licențiați în morfopatologie, ceea ce nu corespunde cerințelor Europene. În instituțiile medico-sanitare publice din republică nu se întreprind măsuri eficiente și oportune de ameliorare a asistenței anatomopatologice. În multe spitale raionale nu sunt organizate laboratoare histopatologice, iar unele care funcționează nu dispun de condiții adecvate pentru efectuarea investigațiilor histopatologice. Din cauza absenței laboratoarelor, nu tot materialul postoperator este studiat, ceea ce conduce la erori de diagnostic și tratament. Pe lângă laboratoarele histopatologice, activitatea serviciului citologic este deosebit de precară din cauza lipsei spațiului, utilajului, reactivelor și instruirii profesionale continue a colaboratorilor [6]. Este necesară o reînnoire totală a aparaturii și instrumentarului a tuturor secțiilor de anatomie patologică, laboratoarelor histopatologice din spitalele, în care funcționează secții de chirurgie și ginecologie. Primul pas în asigurarea unui nivel modern de dotare tehnică a 7-9 laboratoare regionale. Totodată, este necesară asigurarea cu instrumentar și aparatură modernă a secțiilor anatomopatologice în care activează medici tineri. Secțiile de anatomie patologică nu dispun de sisteme de ventilație, duș pentru personal și sală funerară, amenajată conform anumitor criterii estetice și religioase [7].

Oportunități și perspective

În perspectivă se preconizează realizarea proiectului global în domeniul dezvoltării patologiei: „*Rationalising the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*”, Royal College of Pathologist, 2017-2022, precum și multiple evenimente științifice în perioada 2020-2021.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Actualmente, Republica Moldova se află într-o stare de alertă din cauza pandemiei globale cauzate de virusul CO-

- pathology of the mammary gland Southmead Hospital, North Bristol, Great Britain;
- oral pathology Department of Clinical Medicine University of Bergen, Norway.

The Department of Morphopathology at the Republican Clinical Hospital was equipped with modern equipment for performing histological, cytological investigations with automatic staining – Papanicolau method, implementation of immunohistochemical, *in situ* hybridization, CISH, FISH, Dual ISH. For pathologists within continuing medical education and for residents digital pathology has been put into practice.

Problems in the specialty

Currently, there are major difficulties in the activity of the pathology and cytology services that are caused by the insufficient endowment of pathology departments and cytology laboratories with the equipment and reagents required for the application of modern methods in morphological diagnosis, especially for tumors (immunohistochemically and immunocytochemically methods). Moreover, the pathology departments and cytology laboratories do not have sufficient numbers of well-trained staff (pathologists and histology technicians, cytologists and cytology technicians).

Cytology services operate separately from the pathology services, moreover, most cytologists are not licensed in pathology, which does not correspond to the European requirements. In the public medical-sanitary institutions of the republic, no effective measures have been taken to improve pathology practice. Histopathological laboratories are not organized in many hospitals and some of the existing ones do not have adequate conditions for conducting histopathological investigations. Further, due to insufficient laboratory capacity, not all postoperative material is examined, which leads to diagnostic and treatment errors. In addition to histopathological laboratories, the activity of the cytological service is particularly precarious due to insufficient space, equipment, reagents and continuous professional training of the employees [6]. A total renewal of the equipment and instruments of all pathology departments and histopathology laboratories in hospitals with surgical and gynecological departments is needed. The first step would be to ensure a modern level of technical endowment for 7-9 regional laboratories. It is necessary to provide modern instruments and devices for pathology departments in which young doctors work. Pathology departments do not have ventilation systems and showers for the staff and funeral hall arranged according to appropriate aesthetic and religious criteria [7].

Opportunities and perspectives

In the future, a global project in the field of pathology development is expected: "*Rationalizing the Moldovan National Cytopathology and Histopathology Laboratory Network and Building Capacities to Deliver High Quality Services Equitably Across the Republic of Moldova*", Royal College of Pathologists, 2017-2022, as well as multiple scientific events during the period between 2020-2021.

VID-19. Deși au trecut peste 6 luni de la confirmarea primului caz pozitiv de COVID-19 și există un număr impunător de studii științifice publicate despre etiopatogeneza, caracteristicile clinice și diagnosticul virusului COVID-19, totuși, este raportat un număr minim de examinări post-mortem [8, 9]. Acesta este motivul pentru care ne întrebăm dacă pacienții mor cu virusul COVID-19 sau din cauza virusului COVID-19? Prin urmare, avem o singură modalitate de a răspunde la această întrebare: AUTOPSIA! Astfel, autopsia rămâne a fi standardul de aur pentru stabilirea cauzelor primare și secundare a decesului. Astfel, Catedra de morfofpatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Secția de morfofpatologie Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, Republica Moldova, își propun să prezinte o analiză de sinteză a literaturii de profil cu referire la cercetarea post-mortem a cazurilor suspecte, probabile sau confirmate de COVID-19. Ulterior, este preconizată efectuarea autopsiilor, prelevarea fragmentelor de țesuturi și frotiurilor din lichidele biologice, cu respectarea măsurilor de siguranță adecvate. Autopsia poate ajuta la înțelegerea patogenezei și mecanismului acestei boli, fapt ce poate fi util în controlul focarelor de epidemie.

Concluzii

- 1) Diagnosticul patologic rămâne cel mai precis diagnostic care poate fi stabilit în medicină.
- 2) Patologia este baza obiectivă a tuturor bolilor întâlnite și reflectă o legătură strânsă între știință și medicină.
- 3) Principalul „driver” al schimbărilor în anatomie patologică este imunohistochimia, CISH, FISH, Dual ISH și metoda de hibridizare *in situ*.
- 4) Telepatologia va facilita consultările cazurilor complicate între colegii din diverse părți ale lumii;
- 5) Autopsiile complete ale cazurilor suspectate și confirmate de infecție cu COVID-19, inclusiv studiul materialului chirurgical pentru cazurile asimptomatice și purtătoare ar dezvălui multiple aspecte macroscopice și microscopice care ar fi de ajutor în obținerea cunoștințelor și înțelegerii modelelor eterogene ale acestei infecții.

Referințe / references

1. Mohan H., Mohan T., Mohan S. Introduction to Pathology: Textbook of pathology. *The Health Sciences Publishers*, New Delhi, London, 2015; 7: 6-8.
2. De Cock K., Zielinski-Gutiérrez E., Lucas S. Learning from the dead. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1889-1891.
3. History of Immunohistochemistry. Disponibil la adresa: [https://www.researchgate.net/publication/267751939_History_of_Immunohistochemistry]. (accesat la 01.06.2020).
4. https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/telepathology (accesat la 01.06.2020)
5. https://ro.wikipedia.org/wiki/Vasile_Anestiade (accesat la 05.06.2020).

Pandemic caused by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

The Republic of Moldova is currently on alert due to the global pandemic caused by the COVID-19 virus. Although more than 6 months have passed since the first positive COVID-19 case was confirmed and an impressive number of scientific studies on the etiology, pathogenesis, clinical features and diagnosis of COVID-19 virus have been published, very few post-mortem examinations have been reported [8, 9]. This is why we wonder if patients *die with* the COVID-19 virus, or because of the COVID-19 virus? We have only one way to answer this question: AUTOPSY! Autopsy remains the gold standard in establishing the primary cause of death and identifying and contributing factors (secondary causes). Therefore, Chair of pathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy and the Department of Pathology of the Timofei Mosneaga Republican Hospital, Chisinau, Republic of Moldova, aims to present a literature review on the post-mortem investigation of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. Subsequently, autopsies for tissue fragment sampling and collection of biological fluid swabs are planned with appropriate safety measures. Autopsy practice can be useful in understanding the pathogenesis of this disease, with the knowledge gained being useful in controlling the disease outbreaks.

Conclusions

- 1) The pathological diagnosis remains the strongest diagnosis that can be established in medicine.
- 2) Pathology is the objective basis of all encountered diseases, and reflects a close link between science and medicine.
- 3) The main "drivers" of changes in pathology are immunohistochemistry, CISH, FISH, Dual ISH and *in situ* hybridization methods.
- 4) Telepathology will facilitate consultations on difficult cases between colleagues in various parts of the world.
- 5) Complete autopsies of suspected and confirmed cases of COVID-19 infection, including the study of surgical material for asymptomatic and carrier cases would reveal multiple macroscopic and microscopic aspects that would be helpful in gaining knowledge and understanding the heterogeneous patterns of this infection.

6. Ordinul 722 „Cu privire la ameliorarea activității serviciului anatomopatologic și citologic în Republica Moldova”. Disponibil la adresa: [http://89.32.227.76/_files/12207-ord722.pdf]. (accesat la 01.06.2020).
7. Melnic E., Raica M., Foca E., Vataman V. Un semnal de alarmă pentru lumea medicală lansat de serviciul de anatomie patologică din Republica Moldova. *Curierul Medical*, June 2015; 58 (3): 70-74.
8. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. *et al.* Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy, April 22, 2020. Disponibil la adresa: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1.full.pdf]. (accesat la 15.05.2020).
9. Sarode V., Datta, B., Banerjee, A. *et al.* Autopsy findings and clinical diagnoses: A review of 1,000 cases. *In Hum. Pathol.*, 1993; 24: 194-198.

ARTICOL SPECIAL

Medicina de laborator: actualități și perspective

Anatolie Vișnevschi

Catedra de medicină de laborator, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Anatolie Vișnevschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de medicină de laborator

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

Introducere

Medicina de laborator este o specialitate medicală ce are la bază studierea complexă a materialului biologic uman, confruntarea rezultatelor obținute cu datele clinice și formularea concluziei. Laboratorului clinic este atribuit un rol central în sistemul de sănătate, deoarece, actualmente, peste 70% din toate deciziile medicale sunt bazate pe datele de laborator, și este incontestabil faptul că multe diagnostice clinice nu pot fi stabilite în lipsa datelor de laborator [1].

Scopul laboratorului clinic este de a oferi medicilor și specialiștilor din domeniul sănătății informații necesare pentru detectarea bolii sau a predispoziției față de o anumită boală, confirmarea sau respingerea unui diagnostic, stabilirea prognosticului și monitorizarea eficacității tratamentului [2].

Testele de laborator furnizează clinicienilor informațiile necesare pentru a oferi îngrijiri de înaltă calitate, sigure, eficiente și adecvate cerințelor pacienților. Semnele și simptomele clinice, atunci când există, oferă indicii importante asupra procesului bolii și au un rol central pentru stabilirea diagnosticului. Cu toate acestea, deseori semnele și simptomele clinice au sensibilitate sau specificitate scăzută și / sau apar tardiv în procesul de evoluție a bolii [3]. Majoritatea bolilor (de ex., patologii hepatice, renale, tiroidiene) pot fi identificate doar cu suportul testelor de laborator, multe dintre aceste afecțiuni fiind asimptomatice în primele etape și, prin urmare, este puțin probabil să fie detectate clinic. Sunt cunoscute situații în care leucemia a fost diagnosticată incidental datorită depistării unor modificări de laborator la un test de sânge „de rutină” efectuat la un individ asimptomatic [4]. În acest context, tre-

SPECIAL ARTICLE

Laboratory medicine: actualities and perspectives

Anatolie Vișnevschi

Chair of laboratory medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Anatolie Vișnevschi, PhD, univ. prof.

Chair of laboratory medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: anatolie.visnevschi@usmf.md

Introduction

Laboratory medicine is a medical specialty that is based on human biological material complex study, confrontation of the obtained results with the clinical data and conclusion formulation. A central role in the health system is attributed to the clinical laboratory, as currently over 70% of all medical decisions are based on laboratory data [1], and the fact that many clinical diagnoses cannot be established without laboratory data is indisputable.

The purpose of the clinical laboratory is to provide physicians and health professionals with the necessary information for disease detection or predisposition to a particular illness, diagnosis confirmation or rejection, prognosis establishment, and treatment effectiveness monitoring [2].

Laboratory tests provide the clinicians with the information necessary for high-quality, safe, effective and appropriate patients care. When the clinical signs and symptoms are present they offer important indices about the disease process and play a central role in establishing the diagnosis. However, clinical signs and symptoms often have low sensitivity or specificity and / or appear late in the course of the disease [3]. Most diseases (*e.g.* liver, kidney, thyroid pathologies), can be identified only with the support of laboratory tests, many of these conditions being asymptomatic in the early stages and therefore unlikely to be detectable clinically [4]. There are situations when leukaemia was incidentally diagnosed due to the detection of laboratory changes in a "routine" blood test performed on an asymptomatic individual. Thus it should be noted that up to 40% of patients with chronic myeloid leukaemia

buie de menționat, că până la 40% dintre pacienții cu leuce mie mieloidă cronică sunt asimptomatici și sunt diagnosticați doar în baza modificărilor indicilor de laborator [5].

Identificarea precoce a bolilor asimptomatice este unul din factorii de bază în asigurarea unui management adecvat a bolilor și, respectiv, în reducerea impactului negativ asupra economiei sistemului sanitar al statului și a cheltuielilor personale ale populației, destinate serviciilor medicale. Unele teste pentru aprecierea biomarkerilor de laborator (de exemplu, troponine cardiace, hemoglobina glicată, anticorpii anti-transglutaminază) au fost dezvoltate și introduse în practica clinică exact pentru atingerea acestui scop. Pentru majoritatea bolilor infecțioase, inclusiv hepatitele virale, HIV, malaria, tuberculoza, inclusiv, infecția COVID-19 se realizează teste de laborator, atât pentru diagnosticul etiologic, cât și pentru monitorizarea evoluției, răspunsului la tratament și stabilirea gradului de rezistență a organismului față de patogeni [6].

În era medicinei moleculare, tot mai multe diagnostice vor fi stabilite în baza testelor de laborator la pacienți asimptomatici. Este evident că testele de laborator, semnele și simptomele clinice sunt complementare, fiecare având puncte forte și punctele slabe, care necesită evaluare în mod judicios de către medic. Pentru medicii clinicieni este foarte important de a înțelege informațiile care sunt furnizate de testul de laborator într-o situație clinică dată, de a evalua informația în contextul procesului fiziopatologic și de a integra datele în scopul stabilirii unui diagnostic [7].

Medicina de laborator este o piatră de temelie a medicinei moderne, care în ultimii ani a fost supusă unor modificări monumentale cu o transformare substanțială a peisajului convențional de activitate. În special, investigațiile de laborator au evoluat de la teste simple utilizate pentru a formula diagnostice clinice, la analize sofisticate și patognomonice, care pot fi utile pentru stratificarea riscului anumitor boli, confirmarea diagnosticelor anterioare și pentru promovarea direcției către medicina personalizată [7, 8].

Multe dintre schimbările actuale din domeniul de sănătate publică, cum ar fi modificările demografice, îmbătrânirea populației, așteptările pacientului (era pacientului „*informat / expert*”), creșterea numărului de boli cronice, direcționarea practicii clinice spre prevenția bolilor, evoluția tehnologiei informaționale vor avea un impact semnificativ și asupra medicinei de laborator [9, 10].

Descoperiri notorii internaționale

Medicina de laborator este un domeniu în dezvoltare rapidă, cu un transfer intens de tehnologii, caracterizate de un înalt grad de complexitate. În mod inerent, laboratorul clinic este mai predispus decât oricare altă disciplină medicală la inovație și avans tehnologic. Progresele majore sunt aduse de cercetarea științifică fundamentală și aplicativă, de suportul tehnologic tot mai performant și de dezvoltarea bazelor de date. Din punct de vedere medical, se înregistrează evoluții impresionante în special în biologie moleculară și genetică. Se ajunge astfel la ceea ce numim o medicină personalizată. În ultimile decenii, ca urmare a cercetărilor fundamentale efectua-

mia are asimptomatic and are diagnosed only on the basis of changes in laboratory data [5].

Early identification of asymptomatic diseases is one of the basic factors in ensuring adequate disease management and, respectively, in reducing the negative impact on the state health system economy and population personal expenditures for medical services. Some tests for the assessment of laboratory biomarkers (*e.g.* cardiac troponins, glycated haemoglobin, anti-transglutaminase antibodies), were developed and introduced into clinical practice exactly to achieve this goal. Laboratory tests are performed both for the etiological diagnosis and for monitoring the evolution, response to treatment and establishing the body's resistance to pathogens for most infectious diseases, including viral hepatitis, HIV, malaria, tuberculosis and COVID-19 infection [6].

More and more diagnoses will be established on the basis of laboratory tests in asymptomatic patients in molecular medicine era. It is obvious that laboratory tests, clinical signs and symptoms are complementary, each having strengths and weaknesses, which require judicious evaluation by the doctor. It is very important for clinicians to understand the information that is provided by the laboratory test in a given clinical situation, to evaluate the information in the context of the pathophysiological process, and to integrate the data in order to establish a diagnosis [7].

Laboratory medicine is the cornerstone of modern medicine that in recent years underwent some monumental changes with substantial transformation of activities conventional landscape. Especially laboratory investigations have evolved from simple tests used to formulate clinical diagnoses, to sophisticated and pathognomonic analysis, which can be useful for certain diseases risks stratification, previous diagnoses confirmation and personalized medicine direction promotion [7, 8].

Many of the current changes in the field of public health, such as demographic changes, population aging, patient's expectations (the era of the "*informed / expert*" patient), chronic diseases number increase, clinical practice direction to disease prevention, information technology evolution will have a significant impact on laboratory medicine as well [9, 10].

Notorious international discoveries

Laboratory medicine is a rapidly developing field with an intense transfer of technologies, characterized by a high degree of complexity. Inherently, the clinical laboratory is more prone than any other medical discipline to innovation and technological advancement. Major progress is brought about by fundamental and applied scientific research, by technological support high-performance and databases development. From a medical point of view, there are impressive developments, especially in molecular and genetic biology. This leads to what we call a personalized medicine. In recent decades, as a result of the fundamental researches conducted in the study of diseases pathogenesis and in the development of diagnostic methods, new diagnostic techniques and laboratory tests have been implemented [11, 12].

te în studierea patogenezei bolilor și în dezvoltarea metodelor de diagnostic, au fost implementate noi tehnici de diagnosticare și teste de laborator [11, 12].

Cele două premii Nobel acordate inventatorilor de anticorpi monoclonali (Koehler G. și Milstein C., 1984) și a reacției de polimerizare în lanț (PCR) (Kary Mullis, 1993) sunt doar vârful mai vizibile ale unui iceberg imens de inovație în domeniu. Fără aceste tehnici, multe teste imunologice și metode de testare genetică moleculară, care sunt utilizate în prezent, ar fi fost pur și simplu imposibile [13].

Reacția de polimerizare în lanț (PCR – *polimerase chain reaction*) are la bază o tehnologie *in vitro* care imită capacitatea naturală de replicare a ADN și care constă în generarea rapidă a unor copii multiple a unei secvențe nucleotidice țintă (ADN sau ARN) dintr-o genă de interes sau un patogen specific, produsul amplificat PCR este apoi detectat prin diverse metode. Aceasta metodă permite detectarea cu specificitate foarte mare a unor concentrații foarte scăzute ale secvenței țintă [14].

Diagnostic clinic

Aplicarea clinică de bază a tehnologiei PCR este diagnosticul bolilor și, în multe cazuri, viteza și simplitatea PCR-urilor au revoluționat diagnosticul clinic. Unele bacterii care sunt dificil sau imposibil de a fi crescute în condiții de laborator, utilizând medii de cultură, în prezent pot fi detectate prin metoda PCR.

Testele de laborator convenționale utilizate în depistarea infecției cu *Mycobacterium Tuberculosis* sunt examenul microscopic pentru evidențierea bacililor acid-alcool-rezistenți și cultura mycobacteriilor. Deși rapid și puțin costisitor, examenul microscopic are o valoare limitată datorită sensibilității sale reduse (50-70%) și valorii predictive pozitive scăzute în regiunile în care izolarea mycobacteriilor non-tuberculoase este frecventă (50-80%). Cultura stabilește definitiv diagnosticul de tuberculoză, însă datorită ratei lente de creștere a mycobacteriilor, rezultatele sunt disponibile în medie după 4-6 săptămâni.

Ca urmare a dezvoltării tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici și introducerii acestora în practica medicală curentă, s-a îmbunătățit managementul pacienților suspecți de tuberculoză: inițierea precoce a tratamentului, ameliorarea stării clinice, crearea unor posibilități mai mari de stopare a transmiterii infecției și a unor intervenții de sănătate publică mai eficiente. În SUA, CDC (Center for Disease Control and Prevention) a elaborat un ghid de utilizare a testelor de amplificare a acizilor nucleici în diagnosticul tuberculozei pulmonare și recomandă ca testul PCR să fie efectuat cel puțin într-o probă de secreție respiratorie la toți pacienții cu semne și simptome de tuberculoză pulmonară, la cei suspecți de TBC, dar fără diagnostic confirmat sau în situațiile, în care rezultatul testului ar putea modifica managementul cazului sau activitățile de supraveghere a contactilor [14, 15].

Amplificarea genelor virale stă la baza sistemelor de detectare, bazate pe PCR pentru agenți patogeni virali. Testele PCR sunt utilizate pentru a detecta coronavirusuri, citomegaloviru-

The two Nobel Prizes awarded to the inventors of monoclonal antibodies (Koehler G. and Milstein C., 1984) and the polymerization chain reaction (PCR) (Kary Mullis, 1993) are just the most visible peaks of a huge iceberg of innovation in the field. Many immunological tests and molecular genetic testing methods, which are currently used, would have been simply impossible without these techniques [13].

Polymerase chain reaction (PCR) is based on an *in vitro* technology that imitates the natural ability of DNA replication and consists of multiple copies rapid generation of a target nucleotide sequence (DNA or RNA) from a gene of interest or a specific pathogen; the PCR amplified product is then detected by various methods. This method allows the detection with very high specificity of the target sequence very low concentrations.

Clinical diagnosis

PCR technology basic clinical application in diseases diagnosis and in many cases the speed and simplicity of PCRs revolutionized the clinical diagnosis. Some bacteria that are difficult or impossible to grow in laboratory conditions using culture media can be currently detected by the PCR method.

The conventional laboratory tests used to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection are the microscopic examination for acid-alcohol-resistant bacilli and mycobacterial culture. Although fast and inexpensive, the microscopic examination has a limited value due to its low sensitivity (50-70%) and low positive predictive value in the regions where isolation of non-tuberculous mycobacteria is common (50-80%). The culture definitively establishes the diagnosis of tuberculosis, but due to the slow growth rate of mycobacteria, the results are available on average after 4-6 weeks.

As a result of techniques development of nucleic acid amplification and their introduction into current medical practice, the management of patients suspected of having tuberculosis has improved: early initiation of treatment, improvement of clinical condition, creation of greater possibilities to stop the transmission of infection and of some more efficient public health interventions. In the US, the CDC (Centre for Disease Control and Prevention) elaborated a guide on the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of pulmonary tuberculosis and recommends that the PCR test should be performed on at least one respiratory secretion sample in all patients with signs and symptoms of pulmonary tuberculosis, in those suspected of TB but without a confirmed diagnosis or in situations where the test result could alter case management or contact surveillance activities [14, 15].

Viral gene amplification underlies PCR-based detection systems for viral pathogens. PCR tests are used to detect coronaviruses, cytomegalovirus, herpes virus, adenovirus, Epstein-Barr virus, rotaviruses, human parvovirus and others. Detection of SARS-CoV-2 RNA by real-time polymerase chain reaction (rRT-PCR) it is also used by molecular diagnostic laboratories to confirm the clinical diagnosis of COVID-19 [16].

sul, virusul herpetic, adenovirusul, virusul Epstein-Barr, rotavirusuri, parvovirus uman și altele. Depistarea ARN-ului SARS-CoV-2 prin reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR) este utilizată și pentru a confirma diagnosticul clinic al COVID-19 de către laboratoarele de diagnostic molecular [16].

Genetică moleculară

Pe lângă faptul că testele PCR sunt un instrument de neprețuit în depistarea și diagnosticarea bolilor infecțioase, acestea s-au dovedit utile și în diagnosticarea și studierea bolilor genetice. Multe tulburări genetice sunt cauzate de mutații specifice, iar fragmentul de ADN implicat în proces poate fi amplificat prin metoda PCR. QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction* – PCR cantitativ fluorescent) a fost introdusă în 1993 de către Mansfield, pentru detecția aneuploidiilor cromozomilor 13, 18, 21, X, Y. QF-PCR este o variantă a tehnicii PCR în care sunt utilizați *prime*-ri fluorescenți pentru a se determina cantitativ dozajul alelic al fiecărui marker prin electroforeză capilară [17].

Diagnosticul prenatal al bolilor genetice este în mod normal efectuat pe un eșantion de lichid amniotic obținut prin amniocenteză. Testele de diagnostic convenționale, cum ar diagnosticul fibrozei chistice poate dura până la 2 săptămâni, iar rezultatele de la un test PCR poate fi disponibil în 1 zi. Disponibilitatea tehnologiei PCR reprezintă un factor stimulator pentru dezvoltarea tehnicilor neinvazive de prelevare a probelor biologice, deoarece amniocenteza prezintă un anumit risc [15].

Medicina legală

PCR a devenit un instrument esențial și în știința criminalistică. Multe metode care examinează diferențele de ADN în scopul identificării indivizilor sau pentru a distinge între indivizi, necesită cantități mari de ADN (4100 ng). În această situație metoda PCR permite amplificarea cantităților mici de ADN din probele biologice găsite la locul infracțiunii și facilitează identificarea persoanelor [15].

Contribuții autohtone

Catedra diagnostic de laborator clinic (în prezent, Catedra de medicină de laborator) a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a fost fondată în anul 1986 pe baza Cursului diagnostic de laborator clinic și Cursului imunologie din cadrul Facultății de Perfecționare a Medicilor. Din anul 1986 până în anul 2010 funcția de șef catedră a fost îndeplinită de către domnul Vasile Niguleanu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, în domeniul științei și tehnicii. În această perioadă a fost creată baza materială a catedrei și au fost stabilite principiile conceptuale de instruire în cadrul catedrei.

În perioada anilor 2010-2012 funcția de șef catedră a fost realizată de către domnul Valentin Gudumac, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Domnul Valentin Gudumac este o personalitate marcantă a serviciului diagnostic de laborator clinic din Republica Moldova, participând activ în

Molecular genetics

In addition to the fact that the PCR tests are a valuable tool in the detection and diagnosis of infectious diseases, they are also useful in the diagnosis and study of genetic diseases. Many genetic disorders are caused by specific mutations, but the DNA fragment involved in the process can be amplified by the PCR method. QF-PCR (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction*) was introduced in 1993, by Mansfield, for aneuploidies detection of chromosomes 13, 18, 21, X and Y. QF-PCR is a variant of the PCR technique where fluorescent primers are used to determine quantitatively the allelic dosage of each marker by capillary electrophoresis [17].

Prenatal diagnosis of genetic diseases is normally performed on a sample of amniotic fluid obtained by amniocentesis. Conventional diagnostic tests such as the diagnosis of cystic fibrosis can take up to 2 weeks and the results of a PCR test can be available in 1 day. The availability of PCR technology is a stimulating factor for the development of non-invasive biological sampling techniques because amniocentesis presents a certain risk [15].

Forensic Medicine

PCR has also become an essential tool in forensic science. Many methods that examine DNA differences in order to identify individuals or to distinguish between individuals require large amounts of DNA (4100 ng). In this situation, the PCR method allows the amplification of small amounts of DNA from biological samples found at the crime scene and facilitates the identification of people [15].

Indigenous contributions

The Department of Clinical Laboratory Diagnosis (currently the Department of Laboratory Medicine) of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy was founded in 1986 on the basis of Clinical Laboratory Diagnostic Course and Immunology Course within the Medical Training Faculty. From 1986 to 2010, the position of head of department was performed by Mr. Vasile Niguleanu, PhD in medicine, university professor, laureate of the State Prize of the Republic of Moldova in Science and Technology. The material basis of the department was created and the conceptual principles of training within the department were established during this period.

The position of head of department in 2010-2012 was performed by Mr. Valentin Gudumac, PhD in medicine, university professor. Mr. Valentin Gudumac is an outstanding personality in the Republic of Moldova Clinical Laboratory Diagnosis, participating actively in the optimization and reorganization process of the respective service. Another activity branch of the university professor Valentin Gudumac is focused on the implementation of contemporary diagnostic methods that have a positive impact both from informative and economic point of view. Valentin Gudumac the university professor is the author of many inventions and innovations in the field of clinical biochemistry that are implemented in the research activity of the Biochemistry laboratory within the SUMPh "Nicolae Testemițanu".

procesul de optimizare și reorganizare a serviciului respectiv. O altă ramură de activitate a profesorului universitar Valentin Gudumac este axată spre implementarea metodelor contemporane de diagnostic care au impact pozitiv, atât din punct de vedere informativ, cât și economic. Profesorul universitar Valentin Gudumac este autorul a multor invenții și inovații în domeniul biochimiei clinice, care sunt implementate în activitatea de cercetare a laboratorului de biochimie din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Din anul 2012 până în prezent, în funcție de șef catedră activează domnul Anatolie Vișnevschi, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. În această perioadă a fost dezvoltată baza tehnico-materială a catedrei, cu crearea unui laborator didactic dotat cu echipamente moderne, utilizat în procesul de instruire a medicilor rezidenți și specialiștilor din domeniul medicinei de laborator la modulele de educație medicală continuă. În prezent domnul Anatolie Vișnevschi este președinte al Comisiei de atestare a medicilor de laborator, președinte al Comisiei de specialitate în Medicina de laborator a MSMPS și președinte al Asociației Medicilor și Specialiștilor în domeniul Medicinei de laborator din Republica Moldova.

Asociația medicală științifico-practică din Republica Moldova, a specialiștilor din domeniul Diagnostic de laborator clinic – „Asociația C.L.D”, a fost înregistrată în anul 1993, de către Ministerul Justiției al Republicii Moldova și are ca scopuri fundamentale elaborarea recomandărilor în vederea organizării și perfecționării Serviciului de diagnostic de laborator clinic, precum și stabilirea relațiilor de colaborare cu organizații internaționale de specialitate.

Oportunități, provocări, perspective

Medicina de laborator, ca disciplină medicală și ca profesie, suferă de o vizibilitate mult mai mică comparativ cu alte discipline medicale. Personalul din laboratoarele clinice este adesea perceput ca gestionând utilaje și echipamente, fără nicio poziție în procesul de management clinic [18]. Una din problemele majore în Republica Moldova, precum și în alte țări, este faptul că specialiștii din domeniul Medicinei de laborator sunt adesea percepuți ca un serviciu adițional pentru medicii clinicieni. Acest lucru se întâmplă ca urmare a unei comunicări defectuoase între departamentele medicale și laboratoarele. Un alt motiv, este că inițiativele de a implica specialiștii din laboratoarele clinice în procesul de consultare, în vederea interpretării corecte a rezultatelor de laborator, sunt neglijate. Implementând și realizând teste noi, precum și abilitățile de interpretare a rezultatelor în contextul fiziopatologic, face ca specialiștii din domeniul medicinei de laborator să fie în poziția ideală de a consulta medicii, cu privire la corectitudinea de solicitare a testelor și interpretarea corectă a acestora. Sistemele moderne de asistență medicală sunt orientate spre dezvoltarea unei comunicări mai bune dintre medici și specialiștii din laboratoarele clinice [19, 20].

Laboratorul clinic a trecut prin transformări dramatice în ultimele decade, generate: fie de presiuni de rentabilizare economică – un număr cât mai mare de teste într-un timp cât mai scurt și la un preț cât mai mic; organizaționale – reame-

Mr. Anatolie Visnevschi, PhD in medicine, university professor, has been working as head of the department since 2012 up to now. During this period, department's technical-material base was developed; a didactic laboratory supplied with modern equipment was created and used in the training process of resident doctors and specialists in laboratory medicine field in ongoing medical education modules. Currently, Mr. Anatolie Visnevschi is the President of the Commission on Certification of Laboratory Physicians, President of the Specialized Commission in MHLSP Laboratory Medicine and President of the Association of Physicians and Specialists in Laboratory Medicine domain in the Republic of Moldova.

The scientific-practical medical specialists' association from the Republic of Moldova in the field of Clinical Laboratory Diagnosis "CLD Association" was registered in 1993 by the Ministry of Justice of the Republic of Moldova and has as fundamental purposes recommendations elaboration for organization and improvement of Clinical Laboratory Diagnostic Service as well as establishing collaborative relationships with specialized international organizations.

Opportunities, challenges, perspectives

Laboratory medicine, as a medical discipline and as a profession, suffers from a much lower visibility compared to other medical disciplines [5]. Clinical laboratory staff is often perceived managing machinery and equipment without any position in the clinical management process [18]. One of the major problems in the Republic of Moldova as well as in other countries is the fact that specialists in the field of Laboratory Medicine are often perceived as an additional service for clinicians. This is due to poor communication between medical departments and laboratories. Another reason is that the initiatives to involve clinical laboratory specialists in the consultation process for the correct interpretation of laboratory results are neglected. Implementing and performing new tests, as well as the skills of interpreting the results in the pathophysiological context, makes the specialists in the field of laboratory medicine to be in the ideal position to consult doctors on requested tests correctness and their correct interpretation. Modern healthcare systems aim at developing better communication between doctors and specialists in clinical laboratories [19, 20].

The clinical laboratory underwent dramatic transformations in recent decades, generated either by economic profitability pressures – as many tests as possible in a short time and at the lowest possible price, organizational – rearrangements, mergers, space constraints and again expansion, either technical – point of care testing and translating categories of omics into daily practice – and finally conceptually, the transition to personalized laboratory medicine, evidence-based laboratory medicine. In the field of laboratory medicine, the transformation of high transfer potential projects into current, standardized tests can take several years and involves several sequential processes: methods development and validation, reagents and detection systems production by reagent companies and diagnostic

najări, fuziuni, restrângeri de spațiu și din nou expansiune; fie tehnice – testarea la patul bolnavului (point of care testing) și translația categoriilor de omics în practica zilnică; și, în fine, conceptuale, tranziția către medicina de laborator personalizată, medicină de laborator bazată pe dovezi. În domeniul medicinei de laborator transformarea unor proiecte cu potențial înalt de transfer în teste curente, standardizate, poate dura câțiva ani și implică mai multe procese secvențiale: dezvoltarea și validarea metodelor, producerea de reactivi și sisteme de detecție de către companiile de reactivi și echipamente diagnostice, evaluarea performanțelor analitice și clinice ale truselor comerciale și implementarea confidentă în practica clinică prin instruirea personalului din laborator și a întregului personal medical asupra interpretării și utilizării noilor informații [21, 22].

Provocările din medicina de laborator la ora actuală sunt multe și diverse. Trebuie să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât din punct de vedere al tehnologiilor și aparaturii, cât și al progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

Medicina de laborator centrată pe pacient

Studiile clinice realizate, confirmă că pacienții cu același diagnostic clinic, pot răspunde diferit la tratament. Pentru unii pacienți tratamentul se poate dovedi eficient, pe când în cazul altora pot apărea efecte adverse sau nu se obține beneficiul clinic dorit. Acest fenomen se datorează, în multe cazuri, diferențelor genetice între pacienți. Tratamentele adaptate diferitelor populații de pacienți, au avantaje medicale și economice și, prin urmare, nu sunt importante numai pentru medici și pacienți, ci sunt salutare și de către autoritățile de reglementare și asigurații. În plus, selecția cât mai precoce a pacienților cu probabilitatea cea mai mare de a răspunde la un nou tratament crește rata de succes în dezvoltarea noilor medicamente și scade costurile legate de dezvoltare [23, 24].

Spre deosebire de medicina bazată pe dovezi, care utilizează strategii de tratament pentru grupuri mari de pacienți, medicina personalizată se bazează pe optimizarea tratamentului la nivelul individual al pacientului. Crearea profilurilor moleculare individuale a pacienților a fost posibilă prin apariția de tehnologii „*omics*”, bazate pe instrumente de mare capacitate tehnică în combinație cu instrumente biostatistice și inteligența artificială. Scopul medicinei personalizate este de a utiliza tehnologii avansate pentru furnizarea informației necesare în procesul de management preventiv, curativ sau paliativ al pacientului [25, 26].

Medicina personalizată nu se bazează numai pe modificări în concentrații a unui singur marker molecular pentru a realiza deciziile terapeutice, dar mai degrabă asupra modificărilor unui profil de markeri care caracterizează starea unui pacient.

După anul 2002, când a fost publicată secvența genomului uman (cunoscută sub numele de epoca postgenomului), metodele analitice noi nu se concentrează numai asupra unui analit (marker biochimic), dar urmăresc să obțină complet profilele tuturor moleculelor similare chimic sau funcțional într-un sis-

tem, echipament, analitice și evaluarea performanței clinice a kiturilor comerciale și implementarea în practica clinică de către personalul de laborator și al personalului medical și toate acestea implică instruirea personalului de laborator și al personalului medical în interpretarea și utilizarea noilor informații [21, 22].

Provocările din medicina de laborator astăzi sunt numeroase și diverse. Trebuie să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât în termenii tehnologiei și echipamentului, cât și ai progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

Patient-centred laboratory medicine

Studiile clinice confirmă că pacienții cu același diagnostic clinic pot reacționa diferit la tratament. Tratamentul poate fi eficient în unele cazuri, în timp ce alții pot avea efecte secundare sau niciun beneficiu clinic dorit. Acest fenomen este, în multe cazuri, datorat diferențelor genetice între pacienți. Tratamentele adaptate diferitelor populații de pacienți au beneficii medicale și economice și sunt importante nu numai pentru medici și pacienți, ci și pentru registratorii și asigurătorii. În plus, selecția precoce a pacienților susceptibili la noul tratament crește rata de succes în dezvoltarea noilor medicamente și reduce costurile de dezvoltare [23, 24].

Medicina personalizată este bazată pe optimizarea tratamentului la nivelul pacientului, în contrast cu medicina bazată pe dovezi care utilizează strategii de tratament pentru grupuri mari de pacienți. Crearea profilurilor moleculare individuale a pacienților a fost posibilă datorită apariției tehnologiilor „*omics*”, bazate pe instrumente de mare capacitate tehnică în combinație cu instrumente biostatistice și inteligența artificială. Scopul medicinei personalizate este de a utiliza tehnologii avansate pentru furnizarea informației necesare în procesul de management preventiv, curativ sau paliativ al pacientului [25, 26].

Medicina personalizată este bazată nu numai pe modificări în concentrații de un singur marker molecular pentru a lua decizii terapeutice, ci mai degrabă asupra modificărilor unui profil de markeri care caracterizează starea unui pacient.

După anul 2002, când a fost publicată secvența genomului uman (cunoscută sub numele de epoca postgenomului), metodele analitice noi nu se concentrează numai asupra unui analit (marker biochimic), ci urmăresc să obțină complet profilele tuturor moleculelor similare chimic sau funcțional într-un sis-

tem, echipament, analitice și evaluarea performanței clinice a kiturilor comerciale și implementarea în practica clinică de către personalul de laborator și al personalului medical și toate acestea implică instruirea personalului de laborator și al personalului medical în interpretarea și utilizarea noilor informații [21, 22].

tem biologic. Dezvoltarea simultană de noi tehnici instrumentale și biostatistice au permis apariția tehnologiilor avansate de tip omics, care acoperă toate domeniile biologiei celulare, de ex. genomica, transcriptomica, proteomica, lipidomica, metabolomica, epigenomica, microbiomica etc. [27, 28].

Medicina de laborator personalizat reprezintă o abordare nouă în managementului pacientului, care se bazează pe cunoașterea moleculară a stării individului. Putem beneficia pe deplin de datele obținute prin tehnologii avansate omics doar odată cu dezvoltarea de sisteme inteligente performante pentru analiza acestora. În acest context este important să se asigure siguranța acestor date și respectarea constantă a principiilor de etică în medicina de laborator [6, 11, 29].

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Pe măsură ce populația lumii continuă să facă față pandemiei bolii provocate de noul coronavirus (SARS-CoV-2), metodele de testare și algoritmi de utilizare a acestora în evaluarea COVID-19, evoluează rapid. Medicina de laborator joacă un rol esențial în detectarea precoce, diagnosticarea și managementul multor boli [30, 31]. COVID-19 nu face excepție din această regulă, reacția de polimerizare în lanț, cu detecție în timp real (rRT-PCR), permite identificarea directă a virusului, în timp ce detectarea anticorpilor anti-COVID-19, prin intermediul testelor imunologice realizate automatizat, este baza supravegherii serologice [32].

Utilizând rRT-PCR ca standard de aur, aproape 70% dintre pacienți ar putea fi clasificați ca COVID-19 pozitivi sau negativi pe baza parametrilor hematologici. Astfel, un simplu test de sânge ar putea contribui la identificarea testelor rRT-PCR fals- pozitive / negative, dar ar putea fi utilizat și în țările în curs de dezvoltare și în acele țări care suferă de o deficiență de reactivi rRT-PCR și / sau de laboratoare specializate, ca o alternativă ieftină și disponibilă pentru identificarea potențialilor pacienți COVID-19 [16, 30, 31].

Concluzii

Medicina de laborator este un domeniu în dezvoltare rapidă, cu un transfer intens de tehnologii, caracterizat de asemenea de un înalt grad de complexitate, cu un rol central în sistemul de sănătate, deoarece, actualmente peste 70% din toate deciziile medicale sunt bazate pe datele de laborator, iar unele diagnostice clinice nu pot fi stabilite în lipsa datelor de laborator. În prezent medicina de laborator, ca disciplină medicală și ca profesie, suferă de o vizibilitate mult mai mică comparativ cu alte discipline medicale, respective schimbarea rolului laboratorului clinic din „performanță pasivă” în „îndrumare activă” este necesară pentru o transformare a asistenței medicale. Această reconsiderare a laboratorului față de medicii clinicieni ar putea avansa semnificativ calitatea serviciilor medicale actuale. Provocările din medicina de laborator la ora actuală sunt multe și diverse, este necesar să ținem pasul cu ceea ce apare nou, atât din punct de vedere al tehnologiilor și aparaturii, cât și al progreselor științifice: apariția de noi tehnici, de noi biomarkeri, de noi ghiduri și protocoale de diagnostic în care testarea de laborator are un rol major.

The pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

As the world's population continues to cope with the pandemic of the disease caused by the new coronavirus (COVID-19), the testing methods and algorithms for their use in the evaluation of COVID-19 are evolving rapidly. The laboratory medicine plays a key role in the early detection, diagnosis and management of many diseases [30, 31]. COVID-19 is not an exception the real-time chain polymerization reaction (rRT-PCR) allows direct identification of the virus, while the detection of anti-COVID-19 antibodies by automated immunological tests is the basis of serological surveillance [32].

Using rRT-PCR as a gold standard, almost 70% of patients could be classified as positive or negative COVID-19 on the basis of haematological parameters. Thus, a simple blood test could help identify false-positive / negative rRT-PCR tests, it could also be used in developing countries and in those countries that suffer from a deficiency of rRT-PCR reagents and / or specialized laboratories, as a cheap and available alternative for identifying potential COVID-19 patients [16, 30, 31].

Conclusions

Laboratory medicine is a rapidly evolving field with an intense transfer of technologies, which is also characterized by a high degree of complexity, with a central role in the health system, because currently over 70% of all medical decisions are based on laboratory data and some clinical diagnoses cannot be established in the absence of laboratory data. Currently, the laboratory medicine, as a medical discipline and as a profession, suffers from a much lower visibility compared to other medical disciplines, namely clinical laboratory role change from "*passive performance*" to "*active guidance*" is necessary for healthcare transformation. This reconsideration of the laboratory by clinicians could significantly advance the quality of current medical services. The challenges in laboratory medicine today are numerous and diverse, it is necessary to keep up with what is new, both in terms of technology and equipment, and scientific progress: the emergence of new techniques, new biomarkers, new guidelines and diagnostic protocols in which laboratory testing plays a major role.

Referințe / references

- Hallworth M. The '70% claim': what is the evidence base? *Ann Clin Biochem.*, 2011; 48: 487-8.
- Plebani M. Clinical laboratories: production industry or medical services? *Clin Chem Lab Med.*, 2015; 53: 995-1004.
- Beastall G. Adding value to laboratory medicine: a professional responsibility. *Clin Chem Lab Med.*, 2013; 51 (1): 221-227.
- Prasad V, Gale R. Precision medicine in acute myeloid leukemia: hope, hype or both? *Leuk Res.*, 2016; 48: 73.
- Plebani M, Panteghini M. Promoting clinical and laboratory interaction by harmonization. *Clin Chim Acta*, 2014; 432: 15-21.
- Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2016; 54 (4): 523-533.
- Giuseppe L, Antonella B, Chiara B. The future of laboratory medicine in the era of precision medicine. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2016; 1 (3): 1-5.
- Hu Z. Laboratory medicine and precision medicine. *J Lab Precis Med.*, 2016; 1: 2.
- Burke M. Laboratory medicine in the 21st Century. *Am J Clin Pathol.*, 2000; 114: 841-846.
- McLawhon R. Patient safety and clinical effectiveness as imperatives for achieving harmonization inside and outside the clinical laboratory. *Clin Chem.*, 2011; 57: 936-8.
- Topol E. Individualized medicine from prewomb to tomb. *Cell*, 2014; 157: 241-53.
- Watson, Ian D, Wilkie P, Hannan A. and Graham H. Beastall. Role of laboratory medicine in collaborative healthcare. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019; 57 (1): 134-142.
- Berger D. A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 2. Laboratory science and professional certification in the 20th century. *MLO Med Lab Obs.*, 1999; 31 (8): 32-38.
- Bartlett J, Stirling D. A short history of the polymerase chain reaction. *Methods Mol Biol.*, 2003; 226: 3-6.
- Garibyan L, Avashia N. Polymerase chain reaction. *J. Invest Dermatol.*, 2013; 133 (3): 1-4.
- Chu D, Pan S, Cheng S. *et al.* Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin. Chem.*, 2020; 66: 549-555.
- Priest J. A primer to clinical genome sequencing. *Curr Opin Pediatr.*, 2017; 29: 513-9.
- Plebani M, Lippi G. Is laboratory medicine a dying profession? Blessed are those who have not seen and yet have believed. *Clin Biochem.*, 2010; 43 (12): 939-941.
- Panteghini M. The future of laboratory medicine: understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.*, 2004; 25 (4): 207-215.
- Pennestri F, Banfi G. Value-based healthcare: the role of laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2019; 57 (6): 798-801.
- Prodan Ž, Černe I, Darko M. *et al.* Personalized laboratory medicine: a patient-centered future approach. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2018; 56 (12): 1981-1991.
- Scott M, Rifai N, Smith B. *et al.* The changing face of laboratory medicine: a more service and less academically oriented profession? *Clin Chem.*, 2015; 61: 9-322.
- Beastall G, Brouwer N, Quiroga S, Myers G. Traceability in laboratory medicine: a global driver for accurate results for patient care. *Clin Chem Lab Med.*, 2017; 55: 8-1100.
- Millenson M. When "patient centred" is no longer enough: the challenge of collaborative health: an essay by Michael L Millenson. *Br Med J.*, 2017; 358: j3048.
- Sindelar R. Genomics, other "omic" technologies, personalized medicine, and additional biotechnology-related techniques. In: Crommelin D, Sindelar R, Meibohm B, editors. *Pharmaceutical biotechnology*. New York: Springer, 2013: 179-221.
- Watson I, Siodmiak J, Oosterhuis W. *et al.* European views on patients directly obtaining their laboratory test results. *Clin Chem Lab Med.*, 2015; 53 (12): 1961-1966.
- Meyer U, Zanger U, Schwab M. Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 2013; 53: 475-502.
- Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C. *et al.* Clinical metabolomics: the new metabolic window for inborn errors of metabolism investigations in the post-genomic era. *Int J Mol Sci.*, 2016; 17: 1167.
- Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta*, 2019; 489: 45-52.
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.*, 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
- Gao Y, Li T, Han M. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.*, 2020; 1-6.
- ECDC. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU /EEA. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea>.

ARTICOL SPECIAL

Preparatele de origine entomologică: ipoteze, mecanisme, perspective

Nicolae Bacinschi

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

*Nicolae Bacinschi, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică
str. Nicolae Testemițanu, 27, blocul didactic nr. 1 „Leonid Cobâleanchi”
Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md*

Introducere

Diversitatea biologică pe Pământ a fost estimată între 10 și 30 milioane de specii de vietăți, dintre care insectelor le revine circa 61%, care prin varietatea speciilor constituie o parte intrinsecă a ecosistemelor și asigură funcționalitatea acestora. Numărul speciilor de insecte depășește de două ori biodiversitatea plantelor și microorganismelor împreună, iar circa jumătate din medicamentele existente în prezent pe piață provin din plante sau microorganisme. Astfel, din 939 de medicamente, aprobate între 1961 și 2010, au fost dezvoltate din natură, dar niciunul nu a fost din insecte și doar câteva proveneau din nevertebrate, cum ar fi lipitori, bureți și melci. Dificultățile în identificarea speciilor, toxicitatea medicamentelor, costurile de dezvoltare și producere pe scară largă explică parțial motivul progresului lent în dezvoltarea produselor din insecte ca potențiale medicamente moderne. Din moment ce genomica modernă și tehnicile biochimice de screening au permis progrese notabile în dezvoltarea cercetărilor la nivel molecular s-au inițiat noi direcții de studiu al insectelor. Din aceste considerente s-a estimat că insectele reprezintă o sursă semnificativă neexploată de noi ținte terapeutice cu proprietăți farmacologice foarte variate. Majoritatea insectelor sunt considerate în primul rând, drept dăunători din cauza distrugerii florei și faunei, resurselor umane, transmisiei bolilor, dar există multe specii care oferă omenirii materiale utile (miere, mătase, ceară etc.) sau contribuie la polenizarea culturilor. Insectele, pe parcursul evoluției, au dezvoltat un arsenal imens de compuși activi, pe care îi folosesc pentru a se apăra de dușmani și de boli sau pentru a explora surse alimentare noi. Sarcina principală a constat de a pune aceste substanțe naturale la dispoziția omenirii prin dezvoltarea biotehnologiei insectelor cu un potențial economic considerabil [10, 13, 14, 16, 20, 26].

SPECIAL ARTICLE

Drugs of entomological origin: hypotheses, mechanisms, perspectives

Nicolae Bacinschi

Chair of pharmacology and clinical pharmacology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

*Nicolae Bacinschi, PhD, univ. prof.
Chair of pharmacology and clinical pharmacology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md*

Introduction

The biological diversity of living things on Earth has been estimated between 10 and 30 million creatures, of which about 61% belong to insects, which through the variety of species is an intrinsic part of ecosystems and that make them work. The number of insect species exceeds twice the biodiversity of plants and microorganisms together, and about half of the drugs currently on the market come from plants or microorganisms. Thus, out of 939 drugs, approved during the years – 1961 and 2010, were developed from nature, but none of them were from insects and only a few came from invertebrates, such as leeches, sponges and snails. Difficulties in species identification, drug toxicity, development costs and large-scale production partly explain the reason for the slow progress in the development of insect products as potential modern medicines. Since modern genomics and biochemical screening techniques have allowed remarkable progress in the development of molecular research, new directions of insect study have been initiated. For these reasons, it has been estimated that insects are a significant unexploited source of new therapeutic targets with very varied pharmacological properties. Most insects are considered primarily pests because of destroying flora and fauna, human resources, disease transmission, but there are many species that provide humanity with useful materials (honey, silk, wax etc.) or contribute to crop pollination. Insects, over the course of evolution, have developed a huge arsenal of active compounds, which they use to defend themselves from enemies and diseases or to explore new food sources. The main task was to make these natural substances available to mankind by developing insect biotechnology with considerable economic potential [10, 13, 14, 16, 20, 26].

Descoperiri notorii internaționale

Insectele au fost utilizate pe scară largă în medicina populară, pentru a trata numeroase maladii, inclusiv infecții și cancer. S-a constatat că multe insecte supraviețuiesc în medii cu microorganismele, datorită prezenței unor sisteme de apărare imune înnăscute precum componente celulare și umorale, inclusiv peptidele antimicrobiene (PAM). Peptidele antimicrobiene din insecte au fost cercetate activ de mai bine de 5 decenii, iar în 2011 lucrările care implică aceste molecule au dus la decernarea lui Jules Hoffmann și Bruce A. Beutler Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină, pentru descoperirea receptorilor Toll și a mecanismelor de activare a imunității înnăscute. Acest lucru a determinat creșterea interesului pentru PAM, care au devenit recent subiectul unor review-uri extinse, dictate de necesitatea de a combate numărul tot mai mare de agenți patogeni rezistenți la antibiotice. [26].

Interesul față de insecte a fost determinat de posibilitatea obținerii din extractele și/sau liofilizatele acestora a unui șir de compuși bioactivi și de produse naturale și/sau derivați sintetici, prin aplicarea tehnologiei moleculare și bioingenerice. În acest context, un interes deosebit prezintă implicarea diferitor substraturi biologice active ale insectelor (lipide, proteine, glucide, enzime, vitamine, antioxidanți, ioni etc.) și produse ce se formează în procesele de morfogeneză și adaptare pentru menținerea homeostaziei și supraviețuirii lor. Cercetările din ultimele decenii au relevat că în insecte se formează o varietate de proteine și peptide cu activitate antibacteriană, antifungică, antivirală, imunomodulatoare, antiinflamatoare, antioxidantă, antitumorală, hepatoprotectoare, antitrombotică, antihipertensivă și detoxicantă, în caz de contact cu agentul microbial sau factorul nefavorabil. Actualmente, sunt cunoscute un șir de peptide din insecte și derivații lor sintetici cu activitate antivirală (cecropina A, melitina, melectina, ponicina, spinigerina și analogi sintetici – alloferonii, omiganan, iseganan, cecropina + magingina), antifungică (heliomicina, tanatina, cecropina A și B, melitina, mecincovine, ponicine, spinigerina, tanucina, holothricina, stomoxina, pilosulina, drosomicina, criptonina, izoxine, galerimicina, defensine, moricina, decarolina etc. și analogii sintetici – Hel-LL, S-tanatina, PAF-26, pexiganan, omiganan, ovispirin, novispirin, novicidin, SK-84, CM-3, MB-21, aloferonii) și antibacteriană (abacina, bactericidina, bombolitina, moricina, defensine, roialisina, sapecine, andropina, apidaecina, hifacina, enbocina, tenecina, acaloleptina, protonectina, himenoptacina, locustina etc.) [7, 8, 12, 13, 14, 18, 26, 31, 32, 34].

Contribuții autohtone

În anii 2002-2003, sub egida D-lui Victor Ghicavii, membru correspondent al AȘM, s-au inițiat colaborările cu D-nul Mircea și Veaceslav Ciuhrii în cercetarea produselor de origine entomologică (entoheptin, imuheptin, imupurin, adenoprosin), obținute din țesuturile de *Lymantria dispar* la diferite etape de dezvoltare. Cercetările experimentale și clinice au fost direcționate în studiul proprietăților antibacteriene, antifungice, antivirale, hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare. Investigațiile pe parcursul a circa 2 decenii s-au soldat cu obținerea a 4 brevete de invenție, înregistrarea în țară a prepa-

Notorious international discoveries

Insects have been widely used in folk medicine to treat many diseases, including infections and cancers. Many insects have been found to survive in environments with microorganisms due to the presence of innate immune defense systems such as cellular and humoral components, including humoral antimicrobial peptides (AMPs). Antimicrobial peptides in insects have been actively researched for more than 5 decades, and in 2011 the work that involved these molecules led to the award of the Nobel Prize in Physiology or Medicine to Jules Hoffmann and Bruce A. Beutler for discovering Toll receptors and activation mechanisms of innate immunity. This work has increased interest in AMPs, which has recently been the subject of in-depth reviews on the need to combat the growing number of antibiotic-resistant pathogens [26].

The interest in insects was determined by the possibility of obtaining from their extracts and / or lyophilisates a series of bioactive compounds and natural products and / or synthetic derivatives by applying molecular and bioengineering technology. In this context, the involvement of various biologically active substrates of insects (lipids, proteins, carbohydrates, enzymes, vitamins, antioxidants, ions etc.) and products that are formed in the processes of morphogenesis and adaptation to maintain homeostasis and their survival is of particular interest. Research in recent decades has shown that inside the insects on contact with the microbial agent or adverse factor is formed a variety of proteins and peptides with antibacterial, antifungal, antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant, antitumor, hepatoprotective, antithrombotic, anti-hypertensive and detoxifying activity. A number of insect peptides and their synthetic derivatives are currently known with antiviral activity (cecropin A, melitin, melectin, ponicin, spinigerin and synthetic analogues – alloferon, omiganan, iseganan, cecropin + magingin), antifungal (heliomycin, tanatin, cecropin A and B, melitin, mecincovine, ponicin, spinigerin, tannin, holothricin, stomoxin, pilosulin, drosomycin, kryptonine, isoxins, galerimycin, defensin, moricin, decaroline etc., and their synthetic analogues – Hel-LL, S-tanatin, PAF-26, pexiganan, omiganan, ovispirin, novispirin, novicidin, SK-84, CM-3, MB-21, allopherones) and antibacterial (abacin, bactericidin, bombolit, moricin, defensin, roialisine, sapecine, andropine, apidaecine, hyphacine, enbocin, acaloleptin, protonectin, hymenoptacine, locustin etc.) [7, 8, 12, 13, 14, 18, 26, 31, 32, 34].

Local contributions

In the 2002-2003 years, under the aegis of Mr. Victor Ghicavii, corresponding member of the ASM, collaborations were initiated with Mr. Mircea and Veaceslav Ciuhrii in the research of products of entomological origin (entoheptin, imuheptin, imupurin, adenoprosine), obtained from *Lymantria dispar* at different stages of development. Experimental and clinical research has been directed at the study of anti-bacterial, antifungal, antiviral, hepatoprotective, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. The investigations over almost 2 decades resulted in obtaining 4 patents, registration in the country of the preparations imupurin, imuheptin and adenoprosine, defending 2 PhD theses (Ina Pogonea, Ludmila David)

ratelor imupurin, imuheptin și adenoprosin, susținerea a 2 teze de doctor în științe medicale (Ina Pogonea, Ludmila David) și unei teze de doctor habilitat în științe medicale (Nicolae Bacinschi), participarea la congrese și conferințe, saloane și expoziții naționale și internaționale, unde au fost obținute 26 medalii. Rezultatele cercetărilor au fost publicate în 1 monografie, 1 recomandare metodică, au fost incluse în calitate de compartimente în 4 manuale, 48 articole și 44 teze și au fost raportate la congrese și conferințe naționale și internaționale (publicațiile).

Studiul proprietăților antimicrobiene *in vitro* a demonstrat că substanțele cercetate (entoheptin, imuheptin și imupurin) nu au manifestat activitate antibacteriană față de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* și *Proteus vulgaris* și antivirală pe tulpinile de virusuri ARN-dependente (poliomielitic vaccinal tip 1, tip 2, tip 3, virusul stomatitei veziculare) și ADN-dependente (virusul herpes simplex tip 1). Testarea activității antifungice *in vitro* a demonstrat o activitate slabă la o concentrație de peste 600 μg/ml față de tulpinile de *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* și *Penicillium* [8].

Screening-ul proprietăților antiinflamatoare ne-a permis să constatăm că preparatele de origine entomologică (entoheptin, imuheptin, imupurin) nu preîntâmpină inflamația, dar posedă o activitate antiinflamatoare comparabilă cu cea a diclofenacului. Involuția edemului a avut loc timp de 24-48 ore de la inducerea inflamației. Substanțele cercetate au manifestat efect antiinflamator la administrarea cu 3-5 zile înaintea inducerii inflamației, în timp ce utilizarea cu 1 oră înainte a determinat o involuție mai lentă și mai puțin manifestată, dar mai importantă decât în lotul de control. Analiza comparativă între potențialul antiinflamator al entoheptinului, imupurinului, imuheptinului și diclofenacului ne-a relevat că entoheptinul posedă cea mai puternică activitate antiinflamatoare, realizând practic vindecarea completă în 48 de ore, după care urmează diclofenacul și imuheptinul. Imupurinul a manifestat cea mai slabă acțiune antiinflamatoare, care era mai intensă decât în lotul animalelor netratate [8, 9].

Studiul influenței preparatelor de origine entomologică asupra proceselor exudative și proliferative ale inflamației subacute, a demonstrat că imuheptinul a intensificat procesele exudative și proliferative, iar imupurinul le-a redus neesențiativ. Imuheptinul și imupurinul au redus procentul neutrofilelor, monocitelor și granulocitelor imature, cu o creștere neesențială a procentului limfocitelor, bazofilelor și eozinofilelor. Imuheptinul a determinat o micșorare a nivelului citokinelor proinflamatorii TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6 și antiinflamatorii IL-10. Imupurinul a micșorat nivelul IL-6 și l-a majorat pe cel al IL-10 [19].

Acțiunea hepatoprotectoare a preparatelor de origine entomologică a fost cercetată experimental, pe modele de afecțiuni hepatice toxice (paracetamol, tetraclorura de carbon) și ischemice (fenilefrină), și în investigațiile clinice la pacienții cu hepatite de origine toxică și virală. Pretratamentul cu preparatele entomologice a diminuat eficient hepatotoxicitatea paracetamolului și tetraclorurii de carbon, prin preîntâmpinarea dezvoltării dereglărilor morfologice în ficat, micșorarea sindromului de citoliză, coleastă și de intoxicație endogenă, reducerea stresului oxidativ, menținerea adecvată a proceselor energetice și sintetice. Tratamentul cu preparatele de origine entomolo-

and doctor habilitat in medical sciences (Nicolae Bacinschi), participation in national and international congresses and conferences, salons and exhibitions where 26 medals were obtained. The research results were published in 1 monograph, 1 methodological recommendation, as compartments in 4 textbooks, 48 articles and 44 theses, reported at national and international congresses and conferences (publications).

The *in vitro* study of antimicrobial properties showed that the investigated substances (entoheptin, imuheptin and imupurin) did not show antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Proteus vulgaris* and antiviral on RNA-dependent virus (poliomyelitis vaccine type 1, type 2, type 3, vesicular stomatitis virus) and DNA-dependent (herpes simplex virus type 1). *In vitro* antifungal activity testing showed poor activity at a concentration of over 600 g/ml compared to *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* and *Penicillium* [8].

The screening of the anti-inflammatory properties allowed us to find that the drugs of entomological origin (entoheptin, imuheptin, imupurin) do not prevent inflammation, but had an anti-inflammatory activity comparable to that of diclofenac. The involution of edema occurred for 24-48 hours after the induction of inflammation. The investigated substances showed anti-inflammatory effect when they were administered 3-5 days before induction of inflammation, while use 1 hour before, caused a slower and less obvious involution, but more important than in the control group. The comparative analysis between the anti-inflammatory potential of entoheptin, imuheptin, imupurin and diclofenac revealed that entoheptin possesses the strongest anti-inflammatory activity, achieving complete healing in 48 hours, followed by diclofenac and imuheptin. Imupurin showed the weakest anti-inflammatory action, but it was more intense than in the group of untreated animals [8, 9].

The study of the influence of entomological drugs on the exudative and proliferative processes of subacute inflammation showed that imuheptin intensified the exudative and proliferative processes, and imupurin reduced them insignificantly. Imuheptin and imupurin reduced the percentage of immature neutrophils, monocytes and granulocytes, with a non-essential increase in the percentage of lymphocytes, basophils and eosinophils. Imuheptin decreased the levels of the proinflammatory cytokines TNF-alpha, IL-1-beta, IL-6 and the anti-inflammatory IL-10. Imupurin decreased IL-6 levels and increased IL-10 levels [19].

The hepatoprotective action of drugs of entomological origin has been investigated experimentally, on models of toxic liver diseases (paracetamol, carbon tetrachloride) and ischemic (phenylephrine), and in clinical investigations in patients with hepatitis of toxic and viral origin. Pretreatment with entomological drugs effectively reduced the hepatotoxicity of paracetamol and carbon tetrachloride by preventing the development of morphological disorders in the liver, reducing cytolysis syndrome, cholestasis and endogenous intoxication, correction of oxidative stress, adequate maintenance of energetic and synthetic processes. Treatment with entomological agents in paracetamol-induced toxic liver disease has contributed to the relief of cytolysis and cholestasis syndrome. Imuheptin more effectively influenced cytolysis syndrome and moderate cholesta-

gică, în hepatită toxică indusă de paracetamol, a contribuit la ameliorarea sindromului de citoliză și coleastăz. Imuheptinul a influențat mai eficient sindromul de citoliză și moderat cel de coleastăz, entoheptinul a diminuat mai marcat sindromul de coleastăz și moderat cel de citoliză, iar imupurinul a manifestat eficacitate moderată față de sindromul de citoliză și coleastăz, care devenea mai importantă odată cu creșterea duratei tratamentului. Preparatele entomologice au exercitat acțiuni modulatorie asupra proceselor metabolice (corectarea hiper- sau hipoglicemiei, hipercolesterolemiei și hiperproteinemiei relative) în ficat, în funcție de evoluția și duratăa afecțiunii toxice induse de paracetamol. Tratamentul cu preparatele de origine entomologică a determinat o anihilare a afecțiunii ischemice a ficatului, relevată prin reducerea activității în ser și restabilirea nivelului hepatic a enzimelor citolitice, micșorarea moderată a sindromului de coleastăz și de insuficiență hepatocelulară [5, 8, 33].

Studiile clinice au demonstrat că includerea preparatelor de origine entomologică în tratamentul complex al hepatitelor virale cronice, a contribuit la o ameliorare mai rapidă și mai marcată a tabloului clinic, o anihilare semnificativă a activității transaminazelor, fosfatazei alcaline, gama-glutamyltranspeptidazei, o normalizare a sindromului de coleastăz, o micșorare a proceselor de peroxidare a lipidelor, o amplificare a funcției sintetice a ficatului, o modulare a parametrilor sistemului imun. Tratamentul complex cu preparatele entomologice al pacienților cu hepatite cronice de diferită geneză a contribuit la o ameliorare mai rapidă a sindromului asteno-vegetativ, algic și dispeptic, o diminuare semnificativă a sindromului moderat de citoliză și de coleastăz, a proceselor de peroxidare lipidică, modularea parametrilor sistemului imun, cu restabilirea imunității celulare [3, 4, 6, 8, 23].

Analiza rezultatelor obținute referitoare la proprietățile imunotrope ne relevă că preparatele de origine entomologică studiate au majorat rezistența nespecifică a organismului și au intensificat fagocitoza neutrofilelor și macrofagelor într-o manieră independentă de doză, fapt ce ne vorbește că efectul imunotrop este determinat nu atât de cantitatea substanțelor active, cât de calitatea lor, prezența peptidelor, complexelor lipoproteice, polizaharidelor și altor lizate proteice, care sunt responsabile de stimularea sistemului imun cu inactivarea agenților microbieni. Studiile *in vitro* cu anticorpi monoclonali au demonstrat că imupurinul și imuheptinul cresc nesemnificativ nivelul limfocitelor T (CD3+) și îl micșorează neesențial pe cel al limfocitelor B (CD20+) cu majorarea procentului T-helperilor (CD4+). Analiza indicelui de imunomodulare a demonstrat că imuheptinul și imupurinul posedă acțiuni imunomodulatoare în cazul activității funcționale majorate a neutrofilelor și de stimulare în cazul celei cu grad redus. Entoheptinul a determinat proprietăți stimulatorie asupra activității funcționale a neutrofilelor indiferent de gradul inițial al acestuia. Imupurinul și imuheptinul exercită o acțiune imunomodulatoare asupra imunității celulare relevată prin majorarea limfocitelor T-helperi (CD4), o creștere nesemnificativă a limfocitelor citotoxice (CD8) și a indicelui de imunomodulare [2, 8, 17, 23, 24, 25].

Includerea imupurinului în tratamentul complex al pacienților cu virusul imunodeficienței umane a contribuit la o dinamică pozitivă a numărului limfocitelor T-helperi și a încărcăturii virale, precum și la normalizarea activității ALAT și

sis syndrome, entoheptin decreased more markedly cholestasis syndrome and moderately cytolysis syndrome, and imupurine showed moderate efficacy against cytolysis syndrome and cholestasis, which became more important with increasing treatment duration. Entomological drugs exerted modulatory action on metabolic processes (correction of hyper- or hypoglycemia, hypercholesterolemia and relative hyperproteinemia) in the liver, depending on the evolution and terms of the toxic disease induced by paracetamol. Treatment with entomological agents resulted in the annihilation of ischemic liver disease, revealed by reduced serum activity and the rehabilitation of cytolytic enzymes in the liver, moderate reduction of cholestasis syndrome and hepatocellular insufficiency [5, 8, 33].

Clinical studies have shown that including drugs of entomological origin in the complex treatment of chronic viral hepatitis has contributed to a faster and more marked improvement of the clinical picture, a significant annihilation of transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, a normalization of cholestasis, a reduction of lipid peroxidation processes, an amplification of the synthetic function of the liver, a modulation of the parameters of the immune system. The complex treatment with entomological preparations of patients with chronic hepatitis of different genesis has contributed to a faster improvement of asteno-vegetative, algic and dyspeptic syndrome, a significant decrease of moderate cytolysis and cholestasis syndrome, lipid peroxidation processes, modulation immune system parameters with the restoration of cellular immunity [3, 4, 6, 8, 23].

The analysis of the obtained results regarding the immunotropic properties reveals that the drugs of entomological origin studied increased the nonspecific resistance of the organism and intensified the phagocytosis of neutrophils and macrophages in a dose-independent manner, which tells us that the immunotropic effect is determined by the active substance, as well as their quality, the presence of peptides, lipoprotein complexes, polysaccharides and other protein lysates are responsible for stimulating the immune system by inactivating microbial agents. *In vitro* studies with monoclonal antibodies have shown that imupurin and imuheptin increase the level of T lymphocytes (CD3+) insignificantly and decrease non-essential B lymphocytes (CD20+) by increasing the percentage of T-helpers (CD4+). Analysis of the immunomodulatory index showed that imuheptin and imupurin possess immunomodulatory action in the case of increased functional activity of neutrophils and stimulation in the case of low-grade neutrophils. Entoheptin determined stimulating properties on the functional activity of neutrophils regardless of its initial degree. Imupurine and imuheptin exert an immunomodulatory action on cellular immunity revealed by increased T-helper lymphocytes (CD4), an insignificant increase in cytotoxic lymphocytes (CD8) and the immunomodulation index [2, 8, 17, 23, 24, 25].

The inclusion of imupurin in the complex treatment of patients with human immunodeficiency virus infection contributed to a positive dynamics of T-helper lymphocyte count and viral load, as well as to normalization of ALAT activity and reduction of thymol sample parameter. The entomological preparation had a beneficial influence on cellular immunity, possibly by restoring the Th1/Th2 balance, with the manifestation of an

reducerea indicilor probei cu timol. Preparatul entomologic a influențat benefic asupra imunității celulare, posibil, prin restabilirea echilibrului Th1/Th2, cu manifestarea unui efect antiviral indirect prin normalizarea profilului citokinelor eliberate de limfocitele T [8, 17, 24].

Oportunități, provocări perspective

Direcțiile de utilizare a insectelor în medicină: (1) studiul substanțelor și principiilor active pentru elaborarea preparatelor medicamentoase; (2) modele pentru studii de farmacocinetică și toxicitate a medicamentelor elaborate; (3) metode de cercetări genetice și obținere a preparatelor recombinante; (4) modelarea patologiilor de diferită genă cu studiul eficacității substanțelor biologice active.

Studiul substanțelor și principiilor active pentru elaborarea preparatelor medicamentoase

Una din direcțiile de perspectivă prezintă studiul mecanismelor acțiunii antibacteriene, antivirale, antifungice, antitumorale, antiinflamatoare, imunomodulatoare, antioxidante, hipoglicemice, detoxifiante, hepatoprotectoare, neuroprotectoare, cu scopul elaborării preparatelor noi [15, 26, 27].

În acest context, cercetările s-au axat pe studiul aprofundat al capacității de supraviețuire a insectelor, în condițiile mediului ambiant. Peptidele antimicrobiene constituie o componentă esențială a imunității înnăscute a nevertebratelor, vertebratelor și plantelor. Aceste peptide sunt de obicei, molecule mici, cationice și amfipatice, capabile să interacționeze cu membranele lipidice. Caracterul cationic, format dintr-un număr mare de aminoacizi cationici (arginina, histidina, lizina) și reziduuri hidrofobe, se consideră un factor important responsabil pentru atracția electrostatică a peptidei de o suprafață celulară încărcată negativ, tipică pentru microorganisme. Peptidele antimicrobiene cationice se leagă de reziduurile anionice ale învelișului bacterian extern, care conține lipopolizaharide, caracteristic pentru bacteriile gram-negative și acidul lipoteichoic pentru bacteriile gram-pozitive. Legarea de membrana externă a celulelor bacteriene, spre deosebire de antibiotice, nu implică receptori specifici pentru PAM, astfel încât este mai dificil pentru bacterii să dezvolte mutații și rezistență. Această legare are ca rezultat dereglarea integrității și permeabilității membranei celulare bacteriene externe și moartea microbială. Partea amfipatică, cu regiuni hidrofile și hidrofobe care mediază solubilitatea lor în membranele celulare fosfolipidice este o caracteristică cheie, care determină legarea peptidelor de o membrană celulară țintă. Interacțiunea electrostatică între componentele de suprafață încărcate negativ și moleculele de peptide încărcate pozitiv este o etapă inițială esențială de legare peptidică. Sarcina negativă a celulelor bacteriene este determinată de prezența lipopolizaharidelor (LPS) și acizilor lipoteichoici (LTA), în timp ce suprafața celulelor fungice este adesea acoperită de fosfomanoproteine anionice. Pentru asigurarea toxicității selective a PAM asupra celulelor microbiene este importantă diferența dintre compoziția fosfolipidelor membranare celulare a eucariotelor (neionice, fără încărcătură) și procariotelor (anionice). Interacțiunea PAM cu membranele celulare țintă poate duce la o serie de efecte, precum depolarizarea membranei, creșterea permeabilității membranare, liza și pierderea componentelor intracelulare, provocând în cele din urmă, moartea celulelor. Unele PAM cationice pot traversa membrana celulară și inter-

indirect antiviral effect by normalizing the profile of cytokines released by T lymphocytes [8, 17, 24].

Opportunities, challenges, perspectives

Directions for the use of insects in medicine: (1) the study of active substances and principles for the development of drugs; (2) models for pharmacokinetic and toxicity studies of developed drugs; (3) methods of genetic research and obtaining recombinant drugs; (4) modeling pathologies of different genesis with the study of the efficacy of biologically active substances.

Study of active substances and principles for the elaboration of medicinal preparations

One of the perspective directions presents the study of the mechanisms of antibacterial, antiviral, antifungal, antitumor, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, hypoglycemic, detoxifying, hepatoprotective, neuroprotective action in order to develop new drugs [15, 26, 27].

In this context, the research focused on the in-depth study of the survival capacity of insects in environmental conditions. Antimicrobial peptides are an essential component of innate immunity in invertebrates, vertebrates and plants. These peptides are usually small, cationic and amphipathic molecules capable of interacting with lipid membranes. The cationic character, consisting of a large number of cationic amino acids (arginine, histidine, lysine) and hydrophobic residues, is considered an important factor responsible for the electrostatic attraction of the peptide to a negatively charged cell surface, typical of microorganisms. Cationic antimicrobial peptides bind to anionic residues of the outer bacterial shell, which include lipopolysaccharides of gram-negative bacteria and lipoteichoic acids of gram-positive forms. Binding to the membrane of external bacterial cells, unlike antibiotics, does not involve specific receptors for AMP, so it is more difficult for bacteria to develop mutation and resistance. This binding results in impaired integrity and permeability of the outer bacterial cell membrane and microbial death. The amphipathic part, with hydrophilic and hydrophobic regions that mediate their solubility in phospholipid cell membranes, is a key feature that determines the binding of peptides to a target cell membrane. The electrostatic interaction between the negatively charged surface components and the positively charged peptide molecules is an essential initial step of peptide binding. The negative charge of bacterial cells is determined by the presence of lipopolysaccharides (LPS) and lipoteichoic acids (LTA), while the surface of fungal cells is often covered by anionic phosphomannoproteins. Moreover, differences in the composition of phospholipids between the prospect of prokaryotic and eukaryotic cell membranes resulting in anionic versus uncharged ones are important for the selective toxicity of AMP to microbial cells. AMP interactions with target cell membranes can lead to a number of effects, such as membrane depolarization, increased membrane permeability, lysis, and loss of intracellular components, eventually leading to cell death. Some cationic AMPs can cross the cell membrane and interact with intracellular anionic constituents, such as DNA and RNA [26, 27].

Particular attention is paid to the importance of the components of drugs of entomological origin in achieving beneficial effects. It has been estimated that active compounds such as the essential amino acids arginine, histidine, lysine, methio-

acționa cu constituenții anionici intracelulari, precum ADN și ARN [26, 27].

Atenție deosebită se acordă importanței componentelor preparatelor de origine entomologică, în realizarea efectelor benefice. S-a estimat, că compușii activi, precum aminoacizii esențiali arginina, histidina, lizina, metionina, cisteina și proteinele au și o capacitate antioxidantă, relevată prin capacitatea de reducere a fierului, de absorbție a radicalilor liberi de oxigen și radicalului hidroxil, precum și prin proprietățile de captare a peroxidului de hidrogen. S-a concluzionat că aminoacizii și proteinele inhibă oxidarea lipidelor prin mecanisme programate biologic (enzime antioxidante și proteine de legare a fierului) sau prin mecanisme nespecifice [11, 28].

Studiul acțiunii antiinflamatoare a polenului de albine a demonstrat că extractul etanolic, în comparație cu cel hidric, a manifestat o acțiune mai marcată, relevată prin diminuarea edemului, indus de carrageenan, inhibarea accentuată a COX-2, fără a influența COX-1, și prin diminuarea nivelului de NO prin inhibarea NOS inductibile în concentrații dozodependente. Analiza componentelor extractului etanolic a demonstrat un conținut de flavonoide și glicozide flavonoide quercetină-7-rannozidă, kaempferol-3-glucozidă, izorhamnetin, kaempferol și cvercetină sub formă de aglicone. S-a raportat că acțiunea antiinflamatoare poate fi determinată de flavonoizi, inclusiv cvercetina, care inhibă activitatea enzimelor implicate în metabolizarea acidului arahidonic (fosfolipaza A2, ciclooxigenaza și lipooxigenaza) și în modularea expresiei genice a COX-2, NOS inductibile și mai multor citokine [21].

Extractul etanolic din pupa de vierme de mătase (*Bombyx mori*) în studii experimentale a determinat o reducere a nivelului de glucoză din sânge și la o îmbunătățire a greutății corporale, prin inhibarea expresiei factorului de necroză tumorală TNF- α , proteinei chemoattractante monocitare-1 (MCP-1), fibronectinei (FN) și P38 kinaze activate de mitogeni (p38 MAPK), precum și a majorat nivelul superoxid dismutazei și glutatation peroxidazei. S-au izolat flavonoide, 3 glicozide de cvercetină, 2 glicozide de kaempferol și agliconele lor, precum și flavonoide considerate metaboliți ai viermilor de mătase. Flavonoidele și glicozidele flavonoide au manifestat activitate antioxidantă și hipoglicemiantă. Flavonoidul diosmina poate reduce nivelul glucozei plasmatică și stresul oxidativ, crește expresia enzimelor antioxidante. Flavonoidul rutina poate inhiba stresul oxidativ și preveni acumularea matricei extracelulare în rinichi. Cvercetina poate atenua neuropatia diabetică, datorită proprietăților antiinflamatoare și antioxidante. Extractul etanolic a redus nivelul TNF- α , FN și MCP-1 în rinichi, îngroșarea membranei glomerulare, a împiedicat creșterea matricei glomerulare mesangiale, glomerulului și scleroza locală în nefropatia diabetică experimentală. Concomitent, la nivelul rinichilor s-a restabilit nivelul enzimelor antioxidante și s-a diminuat conținutul dialdehidei malonice. S-a concluzionat, că extractul etanolic din pupa de vierme de mătase poate anihila stresul oxidativ și dezactiva fosforilarea p38 MAPK la șoarecii cu diabet zaharat tip 2 și, astfel, reduce secreția de citokine proinflamatoare și dezvoltarea fibrozei în nefropatia diabetică [29, 30].

Studiul extractelor din lăptișorul de matcă, la șobolanii expuși la cisplatină și tetraclorură de carbon a demonstrat creșterea rezistenței la stresul oxidativ a țesuturilor hepatice

și, cisteine și proteine au și o capacitate antioxidantă, relevată prin capacitatea de reducere a fierului, de absorbție a radicalilor liberi de oxigen și radicalului hidroxil, precum și prin proprietățile de captare a peroxidului de hidrogen. S-a concluzionat că aminoacizii și proteinele inhibă oxidarea lipidelor prin mecanisme programate biologic (enzime antioxidante și proteine de legare a fierului) sau prin mecanisme nespecifice [11, 28].

The study of the anti-inflammatory action of bee pollen showed that the ethanolic extract, compared to the hydric one, showed a more marked action revealed by the decrease of edema, induced by carrageenan, the marked inhibition of COX-2, without influencing COX-1, and decreased NO levels by inhibiting inducible NOS at dose-dependent concentrations. Analysis of the components of the ethanolic extract showed a content of flavonoids and flavonoid glycosides: quercetin-7-rannoside, kaempferol-3-glucoside, isorhamnetin, kaempferol and cvercetin in the form of aglycones. It has been reported that the anti-inflammatory action may be caused by flavonoids, including quercetin, which inhibits the activity of enzymes involved in the metabolism of arachidonic acid (phospholipase A2, cyclooxygenase and lipoxygenase) and in modulating the gene expression of COX-2, inducible NOS and several cytokines [21].

The ethanolic extract from the silkworm pupa (*Bombyx mori*) in experimental studies resulted in a reduction in blood glucose levels and an improvement in body weight by inhibiting the expression of renal tumor necrosis factor TNF- α , the monocyte chemoattractant protein-1, mitogen-activated fibronectin and protein kinase P38, as well as increased levels of superoxide dismutase and glutathione peroxidase. Flavonoids, 3 quercetin glycosides, 2 kaempferol glycosides and their aglycones, and flavonoids considered metabolites of silkworms were isolated. Flavonoids and flavonoid glycosides showed antioxidant and hypoglycemic activity. The flavonoid diosmin can reduce plasma glucose levels and oxidative stress, increase the expression of antioxidant enzymes. Routine flavonoid can inhibit oxidative stress and prevent the accumulation of extracellular matrix in the kidneys. Cvercetin can alleviate diabetic neuropathy due to its anti-inflammatory and antioxidant properties. Ethanolic extract reduced the levels of TNF- α , FN and MCP-1 in the kidneys, thickened glomerular membrane, prevented the growth of mesangial glomerular matrix, glomerular enlargement and local sclerosis in experimental diabetic nephropathy. At the same time, the level of antioxidant enzymes was restored in the kidneys and the content of malonic dialdehyde was decreased. It was concluded that ethanolic extract from silkworm pupa can annihilate oxidative stress and deactivate phosphorylation of mitogenic activated protein kinase P38 in mice with type 2 diabetes and thus reduce the secretion of inflammatory cytokines and the development of fibrosis in diabetic nephropathy [29, 30].

The study of royal jelly extracts in rats exposed to cisplatin and carbon tetrachloride showed an increase in resistance to oxidative stress in liver and kidney tissues, relevant by decreasing the production of malonic dialdehyde and increasing the concentration of the enzymes antioxidant glutase and redoxase catalase glutathione peroxidase. Similar effects have been reported in radiation-induced lung and liver damage. In the hydrolyzated royal jelly, 29 peptides with antioxidant and healing

și renale, prin scăderea producției de dialdehidă malonică și creșterea concentrației enzimelor antioxidante superoxid dismutazei, catalazei, glutatation reductazei și glutatation peroxidazei. Efecte similare au fost raportate în leziunile pulmonare și hepatice induse de radiații. În hidrolizatul de lăptișor s-au identificat 29 de peptide cu proprietăți antioxidante și cicatrizante, datorate donării atomului de hidrogen din grupa lor hidroxil fenolică [1].

Metode de cercetări genetice și obținere a preparatelor recombinante

Biotehnologia insectelor sau biotehnologia galbenă (datată culorii hemolimfei) a fost definită ca utilizarea insectelor întregi, organelor, celulelor, moleculelor și microbilor simbiotici în domeniile medicinei, agriculturii și industriei. Progresele în biotehnologia insectelor au fost determinate de evoluția biologiei moleculare moderne, în special de dezvoltarea tehnicilor, care au permis secvențierea genomului a numeroase specii de insecte. O etapă importantă în dezvoltarea instrumentelor moleculare noi a fost descoperirea interferenței ARN, care permite eliminarea genelor individuale și a permis entomologilor să studieze funcțiile genelor individuale la insectele vii. Cultivarea insectelor a devenit o strategie nouă și alternativă pentru producția de alimente bogate în proteine, lipide și substanțe bioactive (peptide antimicrobiene), fabricarea de materiale netoxice, biocompatibile și biodegradabile, utile în medicină și industrie. O altă strategie s-a soldat cu descifrarea și elaborarea enzimelor de fuziune a citocromului P450, cunoscute pentru catalizarea reacțiilor de detoxifiere a insecticidelor și sinteza hidrocarburilor, precum și enzime implicate în metabolismul acizilor grași, inclusiv a feromonilor, necesari pentru gestionarea dăunătorilor de insecte. O direcție importantă a constituit formarea de platforme de expresie bazate pe insecte, utilizate pe scară largă în producția de laborator și industrială a proteinelor recombinante [20].

Modele pentru studii de farmacocinetică și toxicitate

Studiile de farmacocinetică și toxicitate (absorbția, distribuția, metabolismul, excreția și toxicitatea) la etapele de cercetare preclinică și clinică sunt adesea dificile. Din cauza parametrilor farmacocinetici prezenți la animale, uneori la locul de acțiune nu ajunge o cantitate suficientă de medicament candidat sau toxicitatea medicamentului nu permite administrarea până la atingerea unei concentrații eficiente terapeutice. Pentru a rezolva aceste probleme accentul s-a concentrat pe insecte ca animale utile în stadiul inițial al studiului de bază pentru a căuta medicamente candidați, care prezintă efecte terapeutice. Deoarece, insectele au diverse avantaje ca animale experimentale, cum ar fi costul de reproducere mai mic, spații reduse pentru creștere și puține probleme etice, cercetătorii pot efectua screening-ul *in vivo* pe scară largă pentru elaborarea de medicamente. Un șir de insecte, precum *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Galleria mellonella* și *Bombyx mori* sunt frecvent utilizate pentru studiile privind, eficacitatea, farmacocinetica și toxicitatea medicamentelor [22].

Cercetări recente au relevat că viermii de mătase au organe funcțional similare mamiferelor, care afectează farmacocinetica și toxicitatea medicamentelor. Numeroase analize *in vitro* și *in vivo* au relevat că absorbția compușilor din tractul intestinal al viermilor de mătase este similară cu cea la mamifere. Există o

properties were identified due to the donation of the hydrogen atom from their phenolic hydroxyl group [1].

Methods of genetic research and obtaining recombinant drugs

Insect biotechnology or yellow biotechnology (due to the color of the hemolymph) has been defined as the use of whole insects, organs, cells, molecules and symbiotic microbes in the fields of medicine, agriculture and industry. Advances in insect biotechnology have been driven by developments in modern molecular biology, especially the development of techniques that have allowed the genome sequencing of many insect species. An important step in the development of new molecular tools was the discovery of RNA interference, which allows the elimination of individual genes and allowed entomologists to study the functions of individual genes in living insects. Insect cultivation has become a new and alternative strategy for the production of foods rich in protein, lipids and bioactive substances (antimicrobial peptides), the manufacture of non-toxic, biocompatible and biodegradable materials useful in medicine and industry. Another strategy resulted in the decipherment and development of cytochrome P450 fusion enzymes, known to catalyze the detoxification reactions of insecticides and hydrocarbon synthesis, as well as enzymes involved in the metabolism of fatty acids, including pheromones, needed to manage insect pests. An important direction has been the formation of insect-based expression platforms, widely used in the laboratory and industrial production of recombinant proteins [20].

Models for pharmacokinetic and toxicity studies

At the stages of preclinical and clinical research, studies of pharmacokinetics and toxicity (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) are often difficult. Problems occur when a sufficient amount of the candidate drug does not reach the site of action in animals due to poor pharmacokinetics or when it is too toxic and cannot be administered until a therapeutically effective concentration is reached. To solve these problems the focus was on insects as useful animals in the initial stage of the basic study to look for candidates for drugs that have therapeutic effects. Because insects have various advantages as experimental animals, such as lower reproduction costs, reduced growing space, and few ethical issues, researchers can perform large-scale *in vivo* screening for drug development. A number of insects, such as *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Galleria mellonella* and *Bombyx mori*, are commonly used for studies on the efficacy, pharmacokinetics and toxicity of drugs [22].

Recent research has shown that silkworms functionally have similar organs that affect the pharmacokinetics and toxicity of drugs. Many *in vitro* and *in vivo* analyzes have shown that the absorption of compounds from the intestinal tract of silkworms is similar to that in mammals. The availability, volume of distribution, and half-life of antimicrobial agents such as chloramphenicol, tetracycline, vancomycin, rifampicin, micafungin, and fluconazole are closely related to silkworms and mammals. Toxicity studies have shown that the LD50 values of most compounds for silkworms and mammals are similar. The study of detoxification processes of toxic substances showed that in silkworms the enzymes of the cytochrome P-450 system are involved by oxidation with the participation of CYP isoen-

diferență neînsemnată privind, disponibilitatea, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire ale agenților antimicrobieni, cum ar fi cloramfenicol, tetraciclină, vancomicină, rifampicină, micafungină și fluconazol la viermii de mătase și mamifere. Studiile de toxicitate au demonstrat că valorile LD₅₀ ale majorității compușilor pentru viermi de mătase și mamifere sunt similare. Studiul proceselor de detoxicare a substanțelor toxice a demonstrat că la viermii de mătase sunt implicate reacțiile de oxidare și conjugare cu participarea CYP, enzimelor sistemului citocromului P-450. Conform acestor constatări, farmacocinetica și toxicitatea compușilor sunt similare la viermii de mătase și mamifere. Se presupune că alte insecte, precum *Drosophila melanogaster* pot avea, de asemenea, sisteme similare, date ce demonstrează că acestea pot fi utile pentru evaluarea eficacității medicamentelor privind farmacocinetica și toxicitatea [22].

Modelarea patologiilor de diferită geneză cu studiul eficacității substanțelor biologice active

Dezvoltarea tratamentelor pentru cancer, maladiile infecțioase și metabolice constituie un obiectiv important, iar modele de boli experimentale sunt necesare pentru dezvoltarea medicamentelor terapeutice. Au fost stabilite multe modele de boli infecțioase, care folosesc ca obiect de studiu insecte, precum nematode, muște, molii și viermi de mătase. Screening-ul *in vivo* pe scară largă a identificat genele de virulență ale agenților patogeni și genele de apărare ale gazdelor. Receptorii Toll, care joacă un rol important în răspunsul imun înăscut al mamiferelor, au fost descoperiți folosind un model de infecție fungică la *Drosophila* și astfel, s-a stabilit importanța cercetărilor pe bază de insecte. Au fost raportate modele de mutant, care prezintă simptome asemănătoare bolii Parkinson la viermii de mătase, iar la *Drosophila* modele de cancer tiroidian cu studiul vandetanibului (agent chimioterapic, utilizat în cancerul tiroidian). Insectele în studiile prin screeningul *in vivo* sunt utilizate în cercetarea agenților pentru tratamentul bolilor infecțioase. Administrarea medicamentelor antimicrobiene au arătat efecte terapeutice la viermii de mătase infectați cu agenți patogeni. Un șir de compuși (lisocina E, nosokomicina etc.) au fost identificați în modele de boli infecțioase la viermi de mătase ca noi agenți antimicrobieni, care urmează să fie aprobați după studiile clinice. Diabetul este cauzat de toxicitatea datorată hiperglicemiei postprandiale și agenții care suprimă hiperglicemia postprandială sunt eficiente în prevenirea și tratamentul diabetului. Screeningul *in vivo*, folosind un model de hiperglicemie postprandială la viermi de mătase, a identificat o bacterie producătoare de acid lactic *Enterococcus faecalis* YM0831, care suprimă hiperglicemia postprandială. În concluzie, modelele de maladii umane care folosesc insecte sunt utile pentru identificarea medicamentelor candidați în screeningul pe scară largă *in vivo*. Cercetări suplimentare privind farmacocinetica și toxicitatea compușilor vor ajuta să înțelegem avantajele utilizării insectelor pentru modele de boli umane, pentru descoperirea medicamentelor noi eficiente și inofensive [22].

Concluzii

Progresele în domeniul de cercetare a etiologiei și patogenezii maladiilor necesită elaborarea de medicamente noi țintite, inclusiv din surse neexplorate. Preparatele de origine entomologică se consideră a fi cea mai de perspectivă direcție și sursă

zymes and conjugation reactions. These findings imply that the pharmacokinetics and toxicity of compounds in silkworms are similar to those in mammals. It is assumed that other insects, such as *Drosophila melanogaster*, may also have similar systems, data demonstrating that they may be useful for assessing the efficacy of drugs in terms of pharmacokinetics and toxicity [22].

Modeling of pathologies of different genesis with the study of the efficacy of biologically active substances

The development of treatments for cancer, infectious and metabolic diseases is an important goal, and for the development of therapeutic drugs are needed models of experimental diseases. Many patterns of infections have been established that use insects as objects, such as nematodes, flies, moths and silkworms. Large-scale *in vivo* screening identified the virulence genes of the pathogens and the defense genes of the hosts. Toll receptors were discovered using a pattern of fungal infection in *Drosophila* that plays important roles in the innate immune response of mammals and thus established the importance of insect-based research. Models of mutants with Parkinson's disease-like symptoms have been reported in silkworms, and in *Drosophila* thyroid cancer pattern with the study of vandetanib. Insects in *in vivo* screening studies are used in research for agents for the treatment of infectious diseases. The administration of antimicrobial drugs has shown therapeutic effects in silkworms infected with pathogens. A number of compounds (lysocin E, nosokomicin etc.) have been identified in silkworm infection patterns as new antimicrobial agents, to be approved after clinical trials. Diabetes is caused by toxicity due to postprandial hyperglycemia and agents that suppress postprandial hyperglycemia are effective in the prevention and treatment of diabetes. *In vivo* screening, using a pattern of postprandial hyperglycemia in silkworms, identified *Enterococcus faecalis* YM0831 as a functional lactate bacterium that suppresses postprandial hyperglycemia. In conclusion, human disease models using insects are useful for identifying drug candidates in large-scale *in vivo* screening. Further research on the pharmacokinetics and toxicity of compounds will help us understand the benefits of using insect models of human disease to discover new effective and harmless drugs [22].

Conclusions

Advances in research into the etiology and pathogenesis of disease require the development of new targeted drugs, including from unexplored sources. Drugs of entomological origin are considered to be the most promising direction and source of biologically active substances with various properties. Research in this field will focus on the study of the composition of entomological products, the development of synthetic analogues, the elucidation of pharmacological properties and efficacy on models of diseases and pathological conditions modeled on the same insects. The analysis of insect metamorphosis at different stages of development, the elaboration of methods and techniques for the separation of active compounds, the studies of pharmacokinetics, pharmacogenetics and toxicology will ensure the development of entomotherapy, used in folk medicine, through valuable scientific arguments.

de substanțe biologice active cu proprietăți variate. Cercetările în acest domeniu se vor axa pe studiul componenței produselor entomologice, elaborarea analogilor sintetici, elucidarea proprietăților farmacologice și eficacității pe modele de maladii și stări patologice modelate pe aceleași insecte. Analiza metamorfozei insectelor la diferite etape de dezvoltare, elaborarea metodelor și tehnicilor de separare a compușilor activi, studiile de farmacocinetică, farmacogenetică și toxicologie vor asigura dezvoltarea entomoterapiei, utilizată în medicina populară, prin argumente științifice de valoare.

Referințe / references

- Ahmad S., Campos M., Fratini F., Altaye S., Li J. New insights into the biological and pharmaceutical properties of Royal Jelly. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (2): 382.
- Bacinschi N. Preparate entomologice cu proprietăți imunotrope. *Curierul medical*, 2010; 6 (318): 3-8.
- Bacinschi N., Ghicavii V., Butorov V., Pogonea I. Eficacitatea preparatelor entomologice în tratamentul complex al hepatitelor de diferită etiologie. *Curierul medical*, 2010; 3 (315): 81-84.
- Bacinschi N., Ghicavii V., Dumbrava V-T., Pogonea I. Preparatele entomologice în tratamentul complex al hepatitei virale cronice. *Curierul medical*, 2011; Chișinău, 6 (324): 6-10.
- Bacinschi N. Hepatoprotectoare entomologice. Chișinău, 2012, 312 p.
- Bacinschi N. Eficacitatea preparatelor entomologice în hepatita virală cronică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, Chișinău, 2012; 1 (33): 210-214.
- Bacinschi N., Ghicavii V., Pogonea I. Peptide din insecte – sursă de preparate cu acțiune antimicrobiană. *Academos*, 2013; 4 (31): 94-99.
- Bacinschi N. Farmacologia preparatelor entomologice și utilizarea lor rațională. Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2013, 275 p.
- Bacinschi N., Guțu I., Ghicavii V., Pogonea I., Catcov C. Antiinflammatory action of the entomological drugs. *British Medical Bulletin*, 2016; 1 231-238.
- Bairagi S. Insects with potential medicinal significance: a review. *Bio-medical Journal of Scientific & Technical Research*, 2019; 16 (3): 12024-12027.
- Barbehenn R., Niewiadomski J., Kochmanski J., Constabel C. Limited effect of reactive oxygen species on the composition of susceptible essential amino acids in the midguts of *Lymantria dispar* caterpillars. *Arch. Insect. Biochem. Physiol.*, 2012; 81 (3): 160-177.
- Chernysh S., Irina K., Irina A. Anti-tumor activity of immunomodulatory peptide alloferon-1 in mouse tumor transplantation model. *Int. Immunopharmacol.*, 2012 Jan., 12 (1): 312-314.
- Ciuhrii M., Vernescu S. Entomologia la finele secolului XX. Dezvoltarea în pragul mileniului III. Lucrările celui de-al II-lea Congres. București, 1999; p. 560-567.
- Ciuhrii M. Terapii complementare noi bazate pe substanțe biologice active extrase din insecte. Priorități în dezvoltarea biotehnologiei românești. Lucrările simpozionului, Târgoviște, 2002, p. 96-103.
- Cytryńska M., Rahnamaeian M., Zdybicka-Barabas A. *et al.* Proline-rich antimicrobial peptides medicinal maggots of *Lucilia sericata* Interact with bacterial DnaK but do not inhibit protein synthesis. *Front Pharmacol*, 2020; 11: 532.
- Dimarcq J-L., Hunneyball I. Pharma-entomology: when bugs become drug. *Drug Discov. Today*. 2003 Feb. 8 (3): 107-10.
- Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Pântea V., Dumbrava V-T., Ghinda S., Andrieș L., Mușet Gh. Optimizarea tratamentului complex al unor imunodeficiențe. Recomandare practică. 2011 23 p.
- Ghicavii V., Pogonea I., Bacinschi N., Andrieș L. Entomoterapia – o strategie nouă în medicină. *Farmacist.ro*, 2011, 2, anul VIII, nr. 139, p. 34-39.
- Guțu I., Corețchi I., Catcov C., Bacinschi N. Influența preparatelor de origine entomologică asupra proceselor exsudative și proliferative ale inflamației. *Sănătate Publică, economie și Management în medicină*, 2020; 1 (83): 53-59.
- Hoffmann K. Insect biotechnology – a major challenge in the 21st century. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2017; 72 (9-10): 335-336.
- Maruyama H., Sakamoto T., Araki Y., Hara H. Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus sp.* of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Complement Altern Med.*, 2010; 10: 30.
- Matsumoto Y. Facilitating drug discovery in human disease models using insects. *Biol. Pharm. Bull.*, 2020; 43 (2): 216-220.
- Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Chișinău, 2011, 104 p.
- Pogonea I., Ghicavii V., Bacinschi N. Noi remedii entomologice în tratamentul imunodeficiențelor. *Medic.ro*, 2012; 3 (82): 30-34.
- Pogonea I. Inofensivitatea și aspectele farmacologice ale preparatului entomologic – imupurin. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 2009, 126 p.
- Ratcliffe N., Azambuja P., Mello C. Recent advances in developing insect natural products as potential modern day medicines. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014; 904958.
- Sowa-Jasiełk A., Zdybicka-Barabas A., Szaćzek S. *et al.* Antifungal activity of anionic defense peptides: insight into the action of *Galleria mellonella* anionic peptide 2. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (6): 1912.
- Tang Y., Debnath T., Choi E.-J. *et al.* Changes in the amino acid profiles and free radical scavenging activities of *Tenebrio molitor* larvae following enzymatic hydrolysis. *PLoS ONE*, 2018; 13 (5): e0196218.
- Zhang Y., Dong Z., Zhao D. *et al.* Comparison of chemical constituents of wild silkworm cocoon and domestic silkworm cocoon by UH-PLC-MS technology. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2019; 35 (8): 1546-1556.
- Wang H., Zhao J., Wei Z., Zhang Y. The renal protection of flavonoid-rich ethanolic extract from silkworm green cocoon involves in inhibiting TNF- α -p38 MAP kinase signalling pathway in type 2 diabetic mice. *Biomed Pharmacother*, 2019; 118: 109379.
- Ершов Ф.И. и др. Применение аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Москва – Санкт-Петербург, 2008, 115 с.
- Гикавий В.И., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н. Фармакологические эффекты энтомологических препаратов. «Клиническая фармакология в Республике Беларусь-25 лет» Материалы научно-практической конференции с международным участием, 19-20 марта Минск. «Равнодействие», 2010 с. 57-61.
- Гикавий В.И., Бачинский Н.Г., Погоня И.Н. Изучение гепатопротекторных свойств энтомологических препаратов. Клиническая фармакология и терапия. Вторая Международная конференция «Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств». Казань, 15-16 октября 2010, №. 6 стр. 254-257.
- Черныш С.И., Гордя Н.А. Иммунная система личинок *Callphora vicina* (Diptera, Callphoridae) как источник лекарственных веществ. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, 2011, т. 47, № 6, с. 444-452.



ARTICOL SPECIAL

Aspectele demografice ale sănătății populației în Republica Moldova: tendințe și perspective

Olga Penina

Catedra de medicină socială și management sanitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Autor corespondent:

Olga Penina, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de medicină socială și management sanitar

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: olga.penina@usmf.md

SPECIAL ARTICLE

Demographic aspects of population health in the Republic of Moldova: trends and perspectives

Olga Penina

Department of social medicine and health management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Olga Penina, PhD, assoc. prof.

Chair of social medicine and health management

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: olga.penina@usmf.md

Introducere

Starea de sănătate și nevoile în asistență medicală a unei populații nu pot fi estimate fără a cunoaște numărul, structura și caracteristicile acesteia. Demografia este o știință interdisciplinară și are ca obiectiv de studiu populația. Conform demografului român Vladimir Trebici, demografia reprezintă „o realitate deosebită, un sistem cu multe dimensiuni, integrat împreună cu celelalte sisteme în marele sistem social, care pune în lumină legile ce guvernează populația și producția de vieți, solicitând o cooperare bine organizată cu un număr mare de științe” [1].

În demografie și științele conexe, analiza mortalității populației este metoda principală de evaluare a stării de sănătate a populației. În prezent, Republica Moldova se situează la finalul clasamentului european privind speranța de viață la naștere. Valorile indicatorului dat, constituie 66,0 ani la bărbați și 75,0 ani la femei, ceea ce este mai scăzut față de indicatorii corespunzători în Franța cu 13 și, respectiv, 11 ani (anul 2018). Consecințele mortalității înalte pentru orice țară sunt grele: se intensifică procesul depopulării țării, are loc devalorizarea investițiilor în învățământ și pregătirea cadrelor calificate, se reține creșterea economică, se micșorează posibilitățile de asigurare a pensionarilor. Problema nivelului ridicat al mortalității prezintă, fără îndoială, un interes deosebit pentru Republica Moldova. Schimbările sociale și eco-

Introduction

The health and healthcare needs of a population, cannot be estimated without knowing its number, structure and characteristics. Demography is an interdisciplinary science and its objective is studying the population. According to the Romanian demographer Vladimir Trebici demography is “a special reality, a multidimensional system, integrated with other systems in the great social system, which highlights the laws governing the population and the production of lives and requires a well-organized cooperation with a large number of sciences” [1].

In demography and related sciences, population mortality analysis is the main method of assessing the health of the population. Currently, the Republic of Moldova is at the end of the European ranking on life expectancy at birth. The values of this indicator are 66.0 years for men and 75.0 years for women, which is lower than the corresponding indicators in France by 13 and 11 years, respectively (2018). The consequences of high mortality for any country are severe: the process of depopulation of the country is intensified, there is a devaluation of investments in education and the training of qualified staff, economic growth is retained, and the possibilities for insuring pensioners are reduced. The issue of high mortality is undoubtedly of particular interest to the Republic of Moldova. The social and economic changes that took place in the country both during the Soviet period and after the proclamation

nomice care au avut loc în țară atât în perioada sovietică, cât și după proclamarea independenței au influențat puternic nivelul și structura mortalității pe vârste și cauze de deces. Mai mult, problema impactului pandemiei COVID-19 asupra stării de sănătate a populației este deosebit de relevantă.

Scopul acestui articol este de a sintetiza datele empirice și teoretice acumulate în literatura de specialitate în domeniul analizei speranței de viață și a mortalității în țările dezvoltate, inclusiv Republica Moldova, pe parcursul ultimilor cinci decenii.

Descoperiri notorii internaționale

Abdel R. Omran, demograful și igienistul social american, a introdus în 1971 conceptul *tranziției epidemiologice* pentru a explica creșterea rapidă a speranței de viață la naștere, însoțită de schimbările drastice ale structurii mortalității pe cauze de deces, care au avut loc în Europa de Vest de la mijlocul secolului al XVIII-lea până la sfârșitul anilor '60 ai secolului XX [2]. Ulterior, conceptul de tranziție epidemiologică a fost revizuit de mulți cercetători, inclusiv Omran însuși și, în prezent, această teorie, în diferitele sale interpretări, este modelul de bază prin care demografii analizează tendințele pe termen lung ale mortalității și prognozează tendințele viitoare ale acesteia. Esența tranziției epidemiologice este că, după ce o anumită societate atinge un anumit nivel, destul de ridicat de dezvoltare, începe o schimbare rapidă, după standardele istorice, a unei structuri a bolilor și a cauzelor de deces cu o altă structură. În structura patologiei „*vechi*”, un loc foarte important a fost ocupat de bolile infecțioase, bolile asociate cu malnutriția, etc. În etiologia acestor boli, un rol decisiv aparține factorilor exogeni. Structura patologiei „*noi*” este dominată de boli și cauze de deces, provocate în principal de factori endogeni, factorii asociați cu îmbătrânirea naturală a organismului uman, scăderea legată de vârstă a viabilității sale [3].

Conform conceptului de tranziție epidemiologică propusă de A. Omran în anii '70 ai secolului trecut, toate țările mai devreme sau mai târziu trec prin trei etape ale evoluției mortalității: 1) etapa „*pestilenței și foametei*”, când valorile mortalității sunt foarte ridicate și speranța de viață este sub nivelul de 30 de ani; 2) etapa „*recesiunii pandemiilor*”, în timpul căreia speranța de viață crește foarte mult, de la 30 la 50 de ani; 3) etapa „*bolilor degenerative și a celor cauzate de om*”, când mortalitatea după continuarea scăderii, tinde să se stabilizeze la un nivel foarte scăzut [2]. În anii 1960, creșterea speranței de viață în multe țări industrializate, a încetinit, în special în rândul bărbaților, iar în unele a început chiar să scadă. În toate țările occidentale progresul în speranța de viață s-a accelerat din nou din anii '70, sub efectul scăderii masive a mortalității cardiovasculare – fapt numit „*revoluția cardiovasculară*” în literatura de specialitate [4]. Pentru a explica aceste progrese, Olshansky și Ault, și ulterior Rogers și Hackenberg, fără a schimba ideea generală a tranziției epidemiologice a lui Omran, au extins-o prin introducerea conceptului de „*a patra etapă*”. Potrivit lui Olshansky și Ault, această etapă se numește „*declinul bolilor degenerative*” și se caracterizează printr-o redistribuire a deceselor de la vârste tinere la vârste avansate,

of independence strongly influenced the level and structure of mortality by age and cause of death. Moreover, the issue of the impact of COVID-19 pandemic on the health status of the population is particularly relevant.

The purpose of this article is to summarize the empirical and theoretical data accumulated in the literature in the field of analysis of life expectancy and mortality in developed countries, including the Republic of Moldova, over the past five decades.

World-renowned discoveries

Abdel R. Omran, the American demographer and social hygienist, introduced the concept of the *epidemiologic transition* in 1971 to explain to explain the rapid increase in life expectancy at birth, accompanied by drastic changes in the structure of mortality by cause that took place in Western Europe from the mid-XVIIIth century until the late '60s of the XXth century [2]. Subsequently, the concept of epidemiological transition has been revised by many researchers, including Omran himself, and today this theory, in its various interpretations, is the basic model by which demographers analyses long-term trends in mortality and predict its future trends. The essence of the epidemiologic transition is that, once a certain society reaches a certain, quite high level of development, there is a rapid exchange, in terms of historical standards, of one structure of diseases and causes of death by another structure. In the structure of “*old*” pathology, a very important place was occupied by infectious diseases, diseases associated with malnutrition, etc. In the aetiology of these diseases, a decisive role belongs to exogenous factors. The structure of the “*new*” pathology is dominated by diseases and causes of death caused mainly by endogenous factors, factors associated with the natural senility of the human body, the age-related decrease in its viability [3].

According to the concept of epidemiologic transition proposed by A. Omran in the 70s of the last century, all the countries sooner or later go through three stages ages of the evolution of mortality: 1) the age of “*pestilence and famine*”, during which mortality values are very high and life expectancy is under the level of 30 years old; 2) the age of “*receding pandemics*”, during which life expectancy increases considerably, from 30 to 50 years old; 3) the age of “*degenerative and man-made diseases*”, during which mortality after further decline tends to stabilize at a very low level [2]. In the 1960s, the increase in life expectancy in many industrialized countries slowed down, especially among men, and in some countries, it even began to decline. In all Western countries, life expectancy progress has accelerated again since the '70s, as a result of the massive decline in cardiovascular mortality – a fact called the “*cardiovascular revolution*” in the literature [4]. To explain this progress, Olshansky and Ault, and later Rogers and Hackenberg, without changing the general idea of Omran’s epidemiologic transition, extended it by introducing the concept of a “*fourth stage*”. According to Olshansky and Ault, this stage is called the “*decline of degenerative diseases*” and is characterized by a redistribution of deaths from younger to older ages,

păstrând aceeași structură a cauzelor de deces [5]. Rogers și Hackenberg numesc a patra etapă a tranziției epidemiologice „hybristic stage”, în timpul căreia se obțin progrese semnificative datorită schimbărilor în stilurile de viață ale omului, formării de obiceiuri sănătoase [6].

În opinia lui Vallin și Meslé, teoria tranziției epidemiologice, chiar și după o revizuire de către Olshansky și alții, nu explică o serie de situații excepționale observate în lume în ultimele decenii ale secolului XX și începutul secolului XXI [4]. În țările Europei de Est, inclusiv fostele republici ale URSS, nu a avut loc revoluția cardiovasculară, care a dat un nou impuls creșterii speranței de viață în țările occidentului în anii '70. Mai mult, există țări reprezentate în principal de Africa sub-Sahariană, unde chiar a doua etapă a tranziției epidemiologice nu s-a încheiat din cauza răspândirii COVID-19, SIDA și a revenirii unor infecții vechi. Unii autori propun introducerea unei a cincea etape suplimentare a tranziției epidemiologice pentru a explica răspândirea HIV în lume „revenirea bolilor infecțioase și parazitare” [7]. Există chiar o încercare de a include o a șasea etapă, a cărei denumire „sănătate pentru toți” răsună cu binecunoscutul slogan al OMS [8].

Există diverse opinii în literatura mondială cu privire la conceptul extins de tranziție epidemiologică a lui Omran. Potrivit demografilor francezi Jacques Vallin și France Meslé, adăugarea unor noi etape la tranziția epidemiologică devine din ce în ce mai artificială. Autorii sunt de acord cu Frenk și colegii săi [9], care propun înlocuirea conceptului de tranziție epidemiologică cu un concept mai larg al „tranziției de sănătate” (health transition), introdus la începutul anilor '70 de Lerner. Comparativ cu teoria tranziției epidemiologice, conceptul dat este mai extins, deoarece implică nu numai schimbări în profilul epidemiologic al mortalității, ci și transformările sociale și comportamentale, care le provoacă în societate. Cu toate acestea, după cum notează Vallin și Meslé, lucrarea lui Frenk *et al.* este pur teoretică și nu conține exemple istorice concrete. Pe baza analizei seriilor istorice ale mortalității pentru diferite țări ale lumii, Vallin și Meslé consideră tranziția sănătății ca o schimbare succesivă a fazelor de divergență și convergență a tendințelor mortalității. Autorii remarcă faptul că orice progres semnificativ în domeniul sănătății publice, duce inevitabil la o divergență în tendințele mortalității, deoarece inițial cele mai bogate segmente ale populației au acces la noi beneficii (condiții sociale îmbunătățite, inovații medicale, schimbări ale stilului de viață). Ulterior, pe măsură ce segmentele mai puțin bogate ale populației sunt implicate în acest proces de modernizare, începe etapa de convergență a mortalității, omogenizarea nivelului acesteia în societate [4].

Potrivit lui Vallin și Meslé, din secolul al XVIII-lea și până azi, două etape, poate chiar trei, ale tranziției sănătății, s-au schimbat în lume. În prima etapă are loc prima divergență în tendințele speranței de viață, care apar în țările europene începând cu a doua jumătate a secolului al XVIII-lea și convergența lor ulterioară către mijlocul anilor '60 ai secolului XX. Această etapă a tranziției de sănătate este bine descrisă de teoria tranziției epidemiologice a lui Omran, unde progresele în reducerea mortalității prin boli infecțioase joacă un rol cheie în creșterea speranței de viață. A doua etapă a tranziției

keeping the same structure of causes of death [5]. Rogers and Hackenberg call the fourth stage of the epidemiologic transition a “hybristic stage”, during which significant progress is made due to changes in human lifestyles, the formation of healthy habits [6].

In the opinion of Vallin and Meslé, the theory of epidemiologic transition, even after its review by Olshansky and others, does not explain a number of exceptional situations observed in the world in the last decades of the XXth century and at the beginning of the XXIst century [4]. In the countries of Eastern Europe, including the former USSR republics, the cardiovascular revolution, which gave a new impulse to the increase of life expectancy in Western countries in the '70s, did not take place. Moreover, there are countries represented mainly by sub-Saharan Africa, where even the second phase of the epidemiologic transition has not ended due to the spread of COVID-19, AIDS and the resurgence of old infections. Some authors propose the introduction of an additional fifth stage of the epidemiologic transition to explain the spread of HIV in the world “the re-emergence of infectious and parasitic diseases” [7]. There is even an attempt to include a sixth stage, whose name “health for all” resonates with the well-known WHO slogan [8].

There are various opinions in the world literature about Omran's extended concept of epidemiological transition. According to French demographers Jacques Vallin and France Meslé, the addition of new stages to the epidemiological transition is becoming increasingly artificial. The authors agree with Frenk and his colleagues [9], who propose replacing the concept of epidemiologic transition with a broader concept of “health transition”, introduced in the early 1970s by Lerner. Compared to the theory of epidemiologic transition, this concept is more extensive, because it involves not only changes in the epidemiologic profile of mortality, but also the social and behavioral changes that cause them in society. However, as Villain and Meslé note, Franklin's work is purely theoretical and contains no concrete historical examples. Based on the analysis of the historical mortality series for different countries of the world, Vallin and Meslé consider the health transition as a successive change of the phases of divergence and convergence of mortality trends. The authors note that any significant progress in the field of public health inevitably leads to a divergence in mortality trends, as initially the richest segments of the population have access to new benefits (improved social conditions, medical innovations, lifestyle changes). Then, as the less affluent segments of the population are involved in this modernization process, the phase of convergence of mortality and its homogenization in society begins [4].

According to Vallin and Meslé, from the eighteenth century to the present day, two stages, perhaps even three, of the health transition have changed in the world. In the first stage, there is the first divergence in life expectancy trends, which appear in European countries since the second half of the XVIIIth century and their subsequent convergence by the mid-60s of the XXth century. This stage of the health transition is well described by Omran's theory of epidemiologic transition, where progress in reducing mortality from infectious diseases

de sănătate este asociată cu apariția unui nou proces de divergență a mortalității, care a început în a doua jumătate a anilor '60 ai secolului trecut, de data aceasta între est și vest, între lumile socialiste și capitaliste. Principalele succese în creșterea speranței de viață a populației din țările occidentale în acest stadiu sunt asociate cu instituirea controlului asupra bolilor cronice netransmisibile, în primul rând, asupra bolilor sistemului circulator. Unele țări post-socialiste din Europa Centrală și fosta URSS, după o lungă perioadă de stagnare și creștere a mortalității, au reușit să depășească această criză de sănătate, demonstrând o tendință constantă de convergență cu țările occidentale [10]. De exemplu, o creștere rapidă a speranței de viață a fost înregistrată în Republica Cehă începând cu anul 1989 [11], în Estonia de la mijlocul anilor 1990 [12]. Studiile arată că progresul semnificativ în domeniul sănătății publice în aceste țări a fost, posibil, în primul rând, datorită reducerii considerabile a mortalității cauzate de boli ale sistemului circulator la vârstele apte de muncă și avansate.

Recent, câteva dintre cele mai dezvoltate țări (Franța, Japonia) încep să intre în a treia etapă a tranziției în materie de sănătate – încetinirea procesului de îmbătrânire. Rezervele pentru o creștere suplimentară a speranței de viață rămân deschise aici: acestea sunt fie neoplasme, fie senilitate, fie alte cauze [4]. „Există o limită a creșterii speranței de viață și când aceasta va fi atinsă în țările dezvoltate?” este una dintre problemele principale care preocupă astăzi demografia [13].

Contribuții autohtone

Problema mortalității ridicate în Republica Moldova este una dintre cele mai stringente probleme medico-sociale și demografice cu care se confruntă societatea moldovenească. Printre lucrările științifice efectuate în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, trebuie menționate lucrările dlui academician Gh. Paladi privind mortalitatea infantilă și maternă, dlui profesor D. Tintiuc, privind aspectele medico-sociale ale mortalității, dlui profesor T. Grejdean, privind aspectele epidemiologice ale tumorilor maligne, dlui profesor O. Lozan, privind aspectele medico-sociale ale mortalității populației urbane de vârstă aptă de muncă în Republica Moldova, dlui N. Bologan, privind aspectele medico-sociale ale mortalității populației rurale de vârstă aptă de muncă. O atenție deosebită merită cercetarea recentă a dnei profesor E. Raevschi, privind evoluția mortalității premature din cauza bolilor cardiovasculare a populației Republicii Moldova. De asemenea, lucrări importante privind evoluția fenomenelor demografice în țara noastră, inclusiv a mortalității, au realizat cercetătorii din alte universități (Matei C., Sainsus V. *et al.*) și colaboratorii Centrului de Cercetări Demografice.

Către mijlocul anilor '60 ai secolului XX, Republica Moldova ca și alte țările industrializate, a trecut cu succes prima etapă a tranziției sănătății datorită strategiei de luptă cu mortalitatea bazată pe măsuri preventive în masă, ieftine și eficiente, ceea ce a minimizat decalajul între ele după nivelul speranței de viață la naștere. Astfel, în Republica Moldova, valorile indicatorului la bărbați în 1965 au atins 65,7 ani, față de 67,5 ani în Franța și 66,8 ani în SUA, iar pentru femei 70,1 ani față de 74,7

play a key role in increasing life expectancy. The second stage of the health transition is associated with the emergence of a new process of divergence in mortality, which began in the second half of the 1960s, and this time between East and West, between the socialist and capitalist worlds. The main success in increasing the life expectancy of the population of Western countries at this stage is associated with the establishment of control over chronic non-communicable diseases, primarily over diseases of the circulatory system. Some post-socialist countries in Central Europe and the former USSR, after a long period of stagnation and rising mortality, have managed to overcome this health crisis, demonstrating a constant convergence trends with Western countries [10]. For example, there has been a rapid increase in life expectancy in the Czech Republic since 1989 [11], in Estonia since the mid-1990s [12]. Studies show that significant progress in public health in these countries, has been possible primarily due to the significant reduction in mortality, caused by diseases of the circulatory system at working and advanced ages.

Recently, some of the most developed countries (France, Japan) have entered the third stage of the health transition – slowing down the ageing process. Reserves for a further increase in life expectancy remain open here: these are either neoplasms, senility or other causes [4]. “Is there a limit to the increase in life expectancy and when will it be reached in developed countries?” is one of the main problems that concern demographics today [13].

Autochthonous contributions

The issue of high mortality in the Republic of Moldova is one of the most pressing medical, social and demographic problems that Moldovan society is facing. Among the scientific researchers carried out within *Nicolae Testemitanu* SUMPH, there could be mentioned those concerning infant and maternal mortality by Academician Gh. Paladi, social and medical aspects of mortality by Professor D. Tintiuc, the epidemiological aspects of malignant neoplasms by Professor T. Grejdean, the medical and social aspects of the mortality of the urban working age population in the Republic of Moldova by Professor O. Lozan, the medical and social aspects of the mortality of the rural working age population by N. Bologan. The recent research of Professor E. Raevschi on the evolution of premature cardiovascular mortality of the population of the Republic of Moldova deserves special attention. Also, important scientific papers on the evolution of demographic processes in our country, including mortality, were carried out by researchers from other universities (Matei C., Sainsus V. *et al.*) and collaborators of the Centre for Demographic Research.

By the middle of the '60s, the Republic of Moldova, like other industrialized countries, successfully passed the first stage of the health transition due to the strategy of combating mortality based on mass, cheap and effective preventive measures, which minimized the gap in life expectancy at birth between them life. Thus, in the Republic of Moldova, the values of the indicator for men in 1965 reached 65.7 years compared to 67.5 years in France and 66.8 years in the USA, and for women

ani și 73,7 ani, respectiv, în Franța și SUA. În anii '70 țările din Vest, au elaborat o nouă strategie, orientată spre popularizarea unui stil de viață sănătos, prevenirea riscurilor de apariție a bolilor cronice netransmisibile și a complicațiilor lor și, în aceste condiții, au reluat ascensiunea ulterioară a speranței de viață, marcând începutul celei de-a doua etape a tranziției sănătății. În același timp, Republica Moldova a intrat într-o perioadă îndelungată de deteriorare a sănătății populației, provocată de o creștere uriașă a mortalității populației adulte, din cauza maladiilor tipice pentru a treia etapă a tranziției epidemiologice definite de Abdel R. Omran (bolile netransmisibile și cauzele externe ale decesului). Ca urmare, în 2018, comparativ cu 1965, valorile speranței de viață pentru bărbați au rămas practic neschimbate (66 ani), în timp ce pentru femei, creșterea a fost de doar 5 ani (75 ani).

Stagnarea generală a speranței de viață la naștere din Republica Moldova pe parcursul ultimilor 50 de ani rezultă din două tendințe opuse. Pe de o parte, mortalitatea infantilă și mortalitatea în rândul copiilor cu vârsta cuprinsă între 1-14 ani, a scăzut considerabil în ultima jumătate de secol. Între 1965 și 2018, rata mortalității infantile s-a redus cu mai mult de cinci ori, în timp ce mortalitatea în rândul copiilor, a scăzut aproape de trei ori. Pe de altă parte, progresul în reducerea mortalității infantile și celei în rândul copiilor a fost complet nivelat de creșterea enormă a mortalității la vârstă aptă de muncă, mai ales în rândul bărbaților cu vârsta cuprinsă între 30-69 de ani [14]. Astfel, între 1965 și 2018, rata mortalității standardizate prin bolile aparatului circulator la bărbați cu vârsta cuprinsă între 40-64 de ani, a crescut 279 la 550 la 100.000 persoane.

În comparație cu standardele occidentale, mortalitatea excesivă a populației sub vârsta de 70 de ani în Republica Moldova constituie 29 decese la bărbați și 16 decese la femei la o sută de decese. Aceasta înseamnă că la fiecare 100 de decese de sex masculin, aproximativ 30 de decese pot fi considerate excesive. Aceste decese în țările europene ar fi avut loc după vârsta de 70 de ani, însă nu înainte de vârsta de 70 de ani, așa cum s-a întâmplat în Republica Moldova. Nivelul ridicat al mortalității în rândul populației în vârstă aptă de muncă din cauza bolilor sistemului circulator, bolilor sistemului digestiv (cirozele hepatice) și cauzelor externe (la bărbați) joacă un rol crucial în formarea mortalității excesive în țara noastră în comparație cu țările europene.

Oportunități, provocări, perspective

Calitatea datelor statistice în Republica Moldova are o importanță crucială pentru producerea estimărilor reale privind fenomenele demografice, inclusiv mortalitatea. În cazul Republicii Moldova, analiza situației obiective în domeniul evoluției proceselor socio-demografice este complicată de lipsa estimărilor numărului populației pentru anii precedenți ultimului recensământ din 2014. În 2019, Biroul Național de Statistică a publicat estimările numărului populației pentru anii 2014-2019, care se referă la populația cu reședință obișnuită și se bazează pe rezultatele corectate ale recensământului din anul 2014, statisticile vitale și datele in-

70.1 years compared to 74.7 years and 73.7 years, respectively, in France and the USA. In the '70s, Western countries developed a new strategy aimed at popularizing a healthy lifestyle, preventing the risks of developing chronic non-communicable diseases and their complications and, under these conditions, resumed the subsequent rise in life expectancy, which marked the beginning of the second stage of the health transition. At the same time, the Republic of Moldova has entered a long period of public health deterioration caused by a huge increase in adult mortality from diseases typical for the third stage of the epidemiologic transition defined by Abdel R. Omran (non-communicable diseases and external causes of death). As a result, in 2018, compared to 1965, life expectancy values for men remained almost unchanged (66 years), while for women, the increase was only 5 years (75 years).

The general stagnation of life expectancy at birth in the Republic of Moldova during the last 50 years results from two opposite trends. On the one hand, infant mortality and mortality among children aged 1-14 have decreased considerably in the last half century. Between 1965 and 2018, the infant mortality rate decreased by more than five times, while mortality among children decreased almost three times. On the other hand, the progress in reducing infant and child mortality has been completely levelled by the enormous increase in working-age mortality, especially among men aged 30-69 [14]. Thus, between 1965 and 2018, the standardized mortality rate for men aged 40-64 years for cardiovascular diseases increased from 279 to 550 per 100.000 persons.

Compared to Western standards, the excessive mortality of the population under the age of 70 in the Republic of Moldova is 29 deaths in men and 16 deaths in women per one hundred deaths. This means that for every 100 male deaths, about 30 deaths can be considered excessive. These deaths in European countries would have occurred after the age of 70, but not before the age of 70, as happened in the Republic of Moldova. The high level of mortality among the working age population from diseases of the circulatory system, digestive system (liver cirrhosis) and external causes of death (in men) plays a crucial role in the formation of excessive mortality in our country compared to European countries.

Opportunities, challenges, perspectives

The quality of statistical data in the Republic of Moldova is of crucial importance for the production of real estimates of demographic processes, including mortality. In the case of the Republic of Moldova, the analysis of the objective situation in the evolution of social and demographic processes is complicated by the lack of population estimates for the years before the last census of 2014. In 2019, the National Bureau of Statistics published population estimates for the 2014-2019 period that refer to the usual resident population and are based on the corrected results of the 2014 census, vital statistics and individual data on crossing the state border. It should be noted that the use of "old" population estimates referring to the so-called "stable" or "de jure" population leads to an enormous systematic error (numerator / denominator bias). Thus,

dividuale privind traversarea frontierei de stat. De menționat că utilizarea estimărilor „vechi” ale populației care se referă la așa-numită populație „stabilă” sau „de jure” duce la o eroare sistematică enormă (numărător / numitor bias). Astfel, valorile speranței de viață la naștere calculate pe baza numărului populației „stabile” trebuie reduse cu 2,3 ani pentru bărbați și cu 1,8 ani pentru femei în comparație cu valorile indicatorului calculate pe baza numărului populației cu reședința obișnuită. În acest fel, la momentul dat, s-a creat un vid informațional și științific cu privire la evoluția principalelor procese demografice din țară. Grație colaborării cu Institutul de Studii Demografice Max-Planck din Germania, datele fiabile privind numărul și structura populației pe sexe și vârste sunt disponibile începând cu anul 1965 [15].

Pentru toate țările, analiza tendințelor pe termen lung a mortalității, este complicată de discontinuitățile în seriile de timp ale deceselor induse de revizuirile periodice ale clasificării. Soluționarea acestei probleme este posibilă datorită metodei de reconstituire propuse de către savanții francezi France Meslé și Jacques Vallin. Grație colaborării cu Institutul Național de Studii Demografice din Franța, pentru Republica Moldova, seriile mortalității au fost reconstituite conform celei de-a X-ea revizii a Clasificării internaționale a maladiilor și a cauzelor de deces [16] și sunt disponibile pentru toți cercetătorii în cadrul bazei internaționale de date „The Human Cause-of-Death Database” [17].

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Pandemia COVID-19 reprezintă cea mai mare provocare în domeniul sănătății publice pentru toate țările din lume după al doilea război mondial. Spre deosebire de epidemiile cu care s-a confruntat lumea în ultimii 20 de ani (gripa H1N1 în 2012-13 și 2015-16; H3N2 în 2014-15 și 2016-17; B / Yamagata & H3N2 în 2017-18), în situația actuală, se iau măsuri fără precedent practic în toate țările lumii. Analiza valorilor săptămânale ale mortalității pentru toate cauzele de deces oferă cea mai obiectivă și comparabilă modalitate de evaluare a impactului COVID-19 asupra fluctuațiilor mortalității pe termen scurt și evită eroarea asociată cu diferențele în practicile de codificare a decesului. Pentru Republica Moldova, aceste date nu sunt publicate oficial, însă analiza lor ar trebui realizată pentru a evalua în mod imparțial situația epidemiologică actuală. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale publică zilnic datele privind cazurile noi și decesele prin COVID-19. Tabelul 1 prezintă indicatori calculați în baza acestor date pentru Republica Moldova, în comparație cu alte țări. Variația ratelor de fatalitate, care reprezintă numărul de decese la o sută de cazuri cumulative, în țările dezvoltate este foarte înaltă (pentru țările prezentate în Tabelul 1 coeficientul de variație este de 68%), ceea ce poate fi explicat prin abordări diferite de testare a populației pentru COVID-19, diferențe în structura populației pe vârste, precum și în practicile codificării decesului prin COVID-19. Trebuie menționat că vârsta medie de deces pentru țările din Tabelul 1, atât pentru bărbați, cât și pentru femei, corelează foarte puternic cu speranța de viață la naștere ($R^2 = 0,85$), am-

the values of life expectancy at birth calculated on the basis of the number of “stable” population must be reduced by 2.3 years for men and by 1.8 years for women compared to the values of the indicator calculated on the basis of the number of population with usual residence. In this way, at present, an informational and scientific vacuum was created regarding the evolution of the main demographic processes in the country. Thanks to the collaboration with the Max-Planck Institute for Demographic Studies from Germany, the reliable population data regarding the size and the structure by sex and age are available since 1965 [15].

For all countries, the analysis of long-term trends in mortality is complicated by discontinuities in the time series of deaths induced by periodic revisions of the classification. The solution of this problem is possible thanks to the reconstitution method proposed by the French scientists France Meslé and Jacques Vallin. Thanks to the collaboration with the National Institute of Demographic Studies from France, for the Republic of Moldova the mortality series have been reconstructed according to the 10th revision of the International Classification of Diseases and Causes of Death [16] and are available to all researchers in the international database “The Human Cause-of-Death Database” [17].

Pandemic caused by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

COVID-19 pandemic represents the biggest public health challenge for all countries in the world after World War II. Unlike the epidemics that the world has faced in the last 20 years (H1N1 in 2012-13 and 2015-16; H3N2 in 2014-15 and 2016-17; B / Yamagata in 2017-18), in the current situation, unprecedented measures are being taken in practically all countries of the world. Analysis of weekly mortality values for all causes of death provides the most objective and comparable way to assess the impact of COVID-19 on short-term mortality fluctuations and avoids the bias associated with differences in death coding practices. For the Republic of Moldova, these data are not officially published, but their analysis should be performed to impartially assess the current epidemiological situation. At the same time, the Ministry of Health, Labour and Social Protection publishes daily data on new cases and deaths through COVID-19. Table 1 shows indicators calculated on the basis of these data for the Republic of Moldova as compared to other countries. Variation of fatality rates, which represents the number of deaths per one hundred cumulative cases, in developed countries is very high (for the countries shown in Table 1 the coefficient of variation is 68%), which can be explained by different approaches to population testing for COVID-19, differences in the population structure by age, as well as in the practices of coding COVID-19 deaths. It should be noted that the average age of death for the countries presented in Table 1, for both men and women, correlates very strongly with life expectancy at birth ($R^2 = 0.85$) with a linear relationship for both variables. In other words, the longer the life expectancy at birth in a country, the higher the average age of death with COVID-19. For example, in Germany, there is vir-

Table 1. Unii indicatori ai mortalității prin COVID-19 în Republica Moldova în comparație cu alte țări.***Table 1.** Some indicators of mortality from COVID-19 in the Republic of Moldova compared to other countries.*

| Țara Country | Rata de fatalitate (%) Fatality rate (%) | Vârsta medie de deces (ani) Mean age at death (years) | | YPLL (la 100000) YPLL (per 100000) | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| | | Bărbați | Femei | Bărbați | Femei |
| Republica Moldova Republic of Moldova | 3.5 | 65.7 | 67.6 | 83.0 | 70.0 |
| Spania Spain | 9.4 | 78.9 | 83.4 | 99.9 | 45.9 |
| Franța France | 19.0 | 78.0 | 82.3 | 85.9 | 39.3 |
| Italia Italy | 14.4 | 77.7 | 83.2 | 136.5 | 44.7 |
| Anglia și Țara Galilor England & Wales | 14.2 | 78.6 | 82.4 | 197.1 | 108.9 |
| SUA USA | 5.8 | 73.2 | 78.8 | 95.0 | 42.8 |
| Olanda Netherlands | 12.7 | 79.4 | 83.1 | 49.8 | 24.8 |
| Norvegia Norway | 2.8 | 78.5 | 85.8 | 10.9 | 2.9 |
| Portugalia Portugal | 4.3 | 77.8 | 80.7 | 29.7 | 16.4 |
| Danemarca Denmark | 4.9 | 78.2 | 83.1 | 25.3 | 12.9 |
| Germania Germany | 4.7 | 78.4 | 83.8 | 24.9 | 9.1 |
| Republica Coreea Republic of Korea | 2.3 | 74.8 | 82.1 | 1.6 | 0.5 |

Notă: * Datele sunt prezentate la 5 iunie 2020. Calcule efectuate de autori în baza datelor <https://msmps.gov.md> și <https://dc-covid.site.ined.fr>.

Note: * Data are presented on June 5, 2020. Author's calculations based on <https://msmps.gov.md> și <https://dc-covid.site.ined.fr>.

bele variabile având o relație liniară. Cu alte cuvinte, cu cât este mai mare speranța de viață la naștere într-o țară, cu atât mai mare este vârsta medie de deces prin COVID-19. De exemplu, în Germania, nu există practic nici o diferență între acești doi indicatori. Femeile din Republica Moldova sunt o excepție în acest model. Dacă pentru bărbații moldoveni, vârsta medie de deces prin COVID-19 este cu doar 0,5 an mai mică, decât speranța de viață la naștere (în anul 2018), atunci pentru femei acest decalaj constituie 7,4 ani.

Conceptul de ani de viață potențială pierdută (YPLL) implică estimarea timpului mediu pe care o persoană ar fi trăit-o dacă nu ar fi murit prematur. Această măsură este utilizată pentru a cuantifica pierderile sociale și economice din cauza decesului prematur (până la 70 de ani) provocat de o anumită cauză [18]. Din cauza decalajului semnificativ în vârsta medie de deces prin COVID-19 între Republica Moldova și țările occidentale, valorile indicatorului YPLL în Republica Moldova la începutul lunii iunie 2020 sunt comparabile cu valorile înregistrate în țările dezvoltate cele mai afectate (Italia, Spania, Franța, USA) pentru bărbați și sunt chiar mai ridicate pentru femei.

Concluzii

În ultima jumătate de secol, Republica Moldova nu a reușit să progreseze în ceea ce privește speranța de viață la naștere. Revoluția cardiovasculară, care a dat un nou impuls creșterii

tually no difference between these two indicators. Women in the Republic of Moldova are an exception in this model. If for Moldovan men the mean age at death from COVID-19 is only 0.5 years lower than life expectancy at birth (in 2018), then for women this gap is 7.4 years.

The concept of years of potential life lost (YPLL) involves estimating the average time a person would have lived if she had not died prematurely. This measure is used to quantify social and economic losses due to premature death (up to 70 years) caused by a specific cause [18]. Due to the significant gap in the mean age at death caused by COVID-19 between the Republic of Moldova and Western countries, the values of the YPLL in the Republic of Moldova at the beginning of June 2020 are comparable to the values recorded in the most affected developed countries for men (Italy, Spain, France, USA), and these are even higher for women

Conclusions

In the last half century, the Republic of Moldova has failed to make progress in life expectancy at birth. The cardiovascular revolution, which gave a new impetus to the increase of life expectancy in Western countries in the early '70s, has not yet reached the Republic of Moldova. Maintaining a high level of mortality among the adult population from non-communicable diseases (cardiovascular diseases, neoplasms), as well as some elements of the "old" structure of diseases and causes

speranței de viață în țările occidentale încă în anii '70 ai secolului trecut, încă n-a ajuns în Republica Moldova. Menținerea unui nivel ridicat al mortalității în rândul populației adulte din cauza bolilor netransmisibile (bolile cardiovasculare, neoplasme), precum și a unor elemente din structura „veche” a bolilor și a cauzelor de deces (cirozele hepatice, pneumoniile la adulți) indică asupra incompletitudinii celei de-a doua etape a tranziției în domeniul sănătății. Creșterea recentă a speranței de viață, în special în rândul bărbaților, pe fondul tendințelor nefavorabile pe termen lung, este foarte moderată și poate avea un caracter temporar. Acest lucru este valabil, mai ales în prezent, în era revenirii bolilor infecțioase și a inevitabilei creșteri a sarcinii asupra sistemului de sănătate. Datele privind mortalitatea prin COVID-19, acumulate până în prezent, demonstrează că impactul acestei pandemii asupra stării de sănătate a populației din Republica Moldova, în termenii mortalității premature, este comparabil cu cel din cele mai afectate țări dezvoltate din lume.

Referințe / references

1. Trebici V. Ce este demografia? București: Editura Științifică și Enciclopedică; 1982. 130. Available at: [https://sas.unibuc.ro/storage/downloads/demografie-67/CeEsteDemografia.PDF].
2. Omran A. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q*, 1971; 49 (4): 509-38. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690264/]
3. Вишнеvский А.Г. Смертность в России: несостоявшаяся вторая эпидемиологическая революция. *Демографическое обозрение*, 2015; 1 (4): 5-40. Available at: [https://demreview.hse.ru/article/view/1801].
4. Vallin J., Meslé F. Convergences and divergences in mortality: a new approach of health transition. *Demographic Research*, 2004; S2: 11-44. Available at: [http://www.demographic-research.org/special/2]
5. Olshansky S., Ault A. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q*, 1986; 64 (3): 355-91.
6. Rogers R., Hackenberg R. Extending epidemiologic transition theory: a new stage. *Social Biology*, 1987; 34 (3-4): 234-43. Available at: [https://doi.org/10.1080/19485565.1987.9988678].
7. Olshansky S., Carnes B., Rogers R., Smith L. Emerging infectious diseases: the fifth stage of the epidemiologic transition? *World Health Statistics Quarterly*, 1998; 51: 207-17.
8. Omran A. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. *World Health Statistics Quarterly*, 1998; 53 (2, 3, 4): 99-119. Available at: [https://apps.who.int/iris/handle/10665/330604]
9. Frenk J., Bobadilla J., Stern C. *et al.* Elements for a theory of the health transition. *Health Transition Review*, 1991; 1 (1): 21-38. Available at: [https://www.jstor.org/stable/40608615].
10. Meslé F, Vallin J. The end of East-West divergence in European life expectancies? An Introduction to the special issue. *Eur J Population*, 2017 Dec 1; 33 (5): 615-27. Available at: [https://doi.org/10.1007/s10680-017-9452-2].
11. Fihel A., Pechholdová M. Between "Pioneers" of the cardiovascular revolution and Its "Late Followers": mortality changes in the Czech Republic and Poland Since 1968. *Eur J Population*, 2017; 33 (5): 651-78. Available at: [https://doi.org/10.1007/s10680-017-9456-y].
12. Jasilionis D, Meslé F, Shkolnikov VM, Vallin J. Recent life expectancy divergence in Baltic Countries. *Eur J Population*, 2011; 27 (4): 403-31. Available at: [http://link.springer.com/article/10.1007/s10680-011-9243-0].
13. Oeppen J, Vaupel J. Broken limits to life expectancy. *Science*, 2002; 296 (5570): 1029-31. Available at: [https://science.sciencemag.org/content/296/5570/1029].
14. Penina O. Speranța de viață și cauze de deces în Republica Moldova. In: Profilul sociodemografic al Republicii Moldova la 20 de ani după adoptarea Programului de acțiune de la Cairo. Chisinau: Institutul Național de Cercetări Economice, Academia de Științe a Moldovei; 2014. Available at: [http://ccd.ucoz.com/_ld/0/3_CCD-culegeri-ca.pdf].
15. Penina O., Jdanov D., Grigoriev P. Producing reliable mortality estimates in the context of distorted population statistics: the case of Moldova. *MPIDR Working Paper* WP-2015-011, 2015. Available at: [http://www.demogr.mpg.de/en/projects_publications/publications_1904/mpidr_working_papers/producing_reliable_mortality_estimates_in_the_context_of_distorted_population_statistics_the_case_5498.htm].
16. Penina O. Reconstruction of the continuity of cause-specific mortality trends for the Republic of Moldova. *Economy and Sociology: Theoretical and Scientific Journal*, 2015; (2): 70-7. Available at: [http://econpapers.repec.org/article/nosyciat/207.htm].
17. French Institute for Demographic Studies (France) and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). The Human Cause of Death Database. Available at www.causeofdeath.org. 2016. Available at: [www.causeofdeath.org]. (accesat la 05.06.2020).
18. Raevschi E. Overview of evolution of premature mortality from major cardiovascular diseases in the Republic of Moldova, 2003-2015. *Moldovan Medical Journal*. 2017; 3 (60): 46-9. Available at: [https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=1980387]
19. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Situația epidemiologică privind infecția COVID-19. Available at: [https://msmps.gov.md/]. (accesat la 05.06.2020).
20. French Institute for Demographic Studies (INED). La démographie des décès par COVID-19. Available at: [https://dc-covid.site.ined.fr/]. (accesat la 05.06.2020).



ARTICOL SPECIAL

Importanța promovării sănătății și educației pentru sănătate în rândul tinerilor

Serghei Cebanu

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

Autor corespondent:

Serghei Cebanu, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de igienă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: serghei.cebanu@usmf.md

Introducere

Promovarea sănătății este strategia fundamentală pentru controlul factorilor de risc ai stilului de viață nesănătos și, prin urmare, îmbunătățirea sănătății populației. Educația pentru sănătate reprezintă furnizarea de cunoștințe către individ, grupuri de persoane, astfel încât aceștia să-și poată modifica anumite comportamente de risc [1, 3, 5, 8, 24].

Organizația Mondială a Sănătății definește promovarea sănătății ca fiind procesul care oferă individului și colectivităților posibilitatea de a mări controlul asupra determinantilor sănătății și, prin aceasta, de a-și îmbunătăți starea de sănătate.

Cel mai recent, cea de-a noua conferință globală (Shanghai 2016), intitulată „Promovarea sănătății în Obiectivele de Dezvoltare Durabilă: Sănătate pentru toți și toți pentru sănătate”, a evidențiat legăturile critice dintre promovarea sănătății și Agenda 2030 pentru Dezvoltare Durabilă. S-au solicitat intervenții politice îndrăznețe pentru accelerarea acțiunilor țărilor asupra Obiectivelor de Dezvoltare Durabilă. De asemenea, s-a accentuat necesitatea dezvoltării și implementării strategiilor naționale intersectoriale pentru consolidarea educației pentru sănătate în rândul populației [2].

Inițial concepută ca educația igienică a populației, actualmente, promovarea sănătății prezintă o disciplină de sine stătătoare și îmbină științele medicale, sociale și educaționale. Promovarea sănătății este parte componentă a sănătății publice, fiind totodată și o modalitate de creare a posibilităților pentru populație de a-și fortifica starea de sănătate. Ea servește un mijloc eficient, menit pentru a preveni și combate o serie de boli transmisibile și netransmisibile, a unor vicii și a promova permanent modul sănătos de viață.

SPECIAL ARTICLE

The importance of health promotion and health education among young people

Serghei Cebanu

Chair of hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Serghei Cebanu, PhD, MPH, assoc. prof.

Chair of hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: serghei.cebanu@usmf.md

Introduction

Health promotion is the fundamental strategy for controlling the risk factors of the unhealthy lifestyle and, therefore, the improvement of the health of the population. Health education is the provision of knowledge to individuals, groups of people, so that they can change certain risk behaviors [1, 3, 5, 8, 24].

The World Health Organization defines health promotion as the process that gives individuals and communities the opportunity to increase control over the determinants of health and thereby to improve their health.

Most recently, the Ninth Global Conference (Shanghai 2016), entitled “Promoting Health in the Sustainable Development Goals: Health for All and All for Health”, highlighted the critical links between health promotion and the 2030 Agenda for Sustainable Development. Bold political interventions have been called for to accelerate countries’ actions on the Sustainable Development Goals. Also, the need to develop and implement national intersectoral strategies for strengthening health education among the population was emphasized [2].

Originally conceived as the hygienic education of the population, currently health promotion has a self-contained discipline and combines medical, social and educational sciences. Health promotion is a component part of public health, being at the same time a way to create opportunities for the population to strengthen their health. It serves as an effective means of preventing and combating a range of communicable and non-communicable diseases, addictions and the continued promotion of a healthy lifestyle.

The population must actively participate in the protection

Populația trebuie să participe activ la ocrotirea propriei sănătăți, deoarece în prezent această problemă este destul de actuală și e una din principalele priorități ale sănătății publice. Participarea populației trebuie să fie nemijlocită, permanentă și mai ales conștientă. Fără sprijinul, înțelegerea și colaborarea fiecărei persoane în parte, oricât de perfectă ar fi organizată asistența medicală și alocațiile financiare, nu se pot obține bune rezultate la ocrotirea și fortificarea sănătății populației [3, 7].

În ultimele decenii, atitudinea față de sănătatea tinerilor și promovarea sănătății s-au modificat rapid. Datele statistice ne demonstrează că determinantele sănătății în rândul tinerilor s-au modificat. Tendințele de vârstă descendente în consumul de tutun, alcool, droguri, alimentația incorectă, hipodinamismul, condițiile de instruire precare, sexul neprotejat și expunerea la violență au făcut ca tinerii să devină o țintă majoră pentru promovarea sănătății și educația pentru sănătate [4, 5].

Descoperiri notorii internaționale

Promovarea sănătății, datorită naturii sale interdisciplinare, abordărilor centrate pe persoană și bazate pe populație, este în contradicție cu modelele tradiționale de învățare a sănătății publice bazate pe sistem. Disciplina promovării sănătății este relativ tânără, comparativ cu alte domenii mai vaste ale sănătății publice cu care se aliniază strâns. Cu toate acestea, multe dintre principiile și practicile ei au fost integrate medicinei în sensul său mai larg încă din zilele lui Hipocrate. În majoritatea specialităților din domeniul sănătății, sunt folosite anumite elemente de promovare a sănătății. De aceea, este foarte importantă înțelegerea importanței promovării sănătății pentru cei care activează în sistemul de sănătate publică în practica lor de zi cu zi [6].

Autorii Green J. și Tones K. (2019) menționează că promovarea sănătății este o disciplină cu propria ideologie și domeniu de studiu ordonat. Valorile sale se raportează la o viziune holistică asupra sănătății care include echitate, autonomie / autodeterminare, participare și împuternicire [7].

După cum arată experiența multor țări dezvoltate economic, o politică care vizează promovarea unui stil de viață sănătos, deși necesită mult timp și bani, aduce rezultate incontestabile [8, 9].

Important, că pe parcursul ultimilor ani se remarcă o activitate bogată în domeniul prevenției și protecției stării de sănătate a tinerilor.

Populația tânără din toată lumea constituie aproximativ 1,2 miliarde de persoane. În unele țări aceștia constituie aproape un sfert din populație, iar către 2050 se preconizează că numărul tinerilor va crește, în special în țările cu venituri mici și medii. Deși este recunoscut că tinerii sunt adesea considerați ca un grup sănătos, la nivel global aproximativ 1,2 milioane de tineri cu vârsta cuprinsă între 10-24 ani decedază în fiecare an. În același timp majoritatea problemelor de sănătate ale tinerilor pot fi prevenite, dar ei se confruntă cu bariere multiple în accesarea informației și în asistența medicală [10].

Aproximativ 10% din tineri au una sau mai multe maladii cronice (cum ar fi diabetul, obezitatea, astm bronșic) și există multe probleme de sănătate relevante pentru ei. Toate acestea necesită dezvoltarea și implementarea eficientă a unor noi

of their own health, because at present this problem is quite current and is one of the main priorities of public health. The participation of the population must be direct, permanent and especially conscious. Without the support, understanding and collaboration of each individual, no matter how perfect medical care and financial allowances would be organized, good results cannot be obtained in protecting and strengthening the health of the population [3, 7].

In recent decades, attitudes towards young people's health and health promotion have changed rapidly. Statistics show that the determinants of health among young people have changed. Downward trends in tobacco use, alcohol, drugs, malnutrition, hypodynamics, poor training, unprotected sex and exposure to violence have made young people a major target for health promotion and health education [4, 5].

Notorious international discoveries

Health promotion, due to its interdisciplinary nature, person-centered and population-based approaches, is at odds with traditional system-based public health learning models. The discipline of health promotion is relatively young, compared to other broader areas of public health with which it is closely aligned. However, many of its principles and practices have been integrated into medicine in its broadest sense since the days of Hippocrates. In most health specialties, certain elements of health promotion are used. Therefore, it is very important to understand the importance of health promotion for those who work in the public health system in their daily practice [6].

The authors Green J. and Tones K. (2019) mentioned that health promotion is a discipline with its own ideology and orderly field of study. Its values relate to a holistic view of health that includes equity, autonomy / self-determination, participation and empowerment [7].

As the experience of many economically developed countries shows, a policy aimed at promoting a healthy lifestyle, although it requires a lot of time and money, brings indisputable results [8, 9].

Importantly, in recent years there has been a rich activity in the field of prevention and protection of the health of young people.

The young population of the world is about 1.2 billion people. In some countries they make up almost a quarter of the population, and by 2050 the number of young people is expected to increase, especially in low- and middle-income countries. Although it is recognized that young people are often considered a healthy group, globally about 1.2 million young people aged 10-24 die every year. At the same time, most young people's health problems can be prevented, but they face multiple barriers in accessing information and in health care [10].

About 10% of young people have one or more chronic diseases (such as diabetes, obesity, asthma) and there are many health issues relevant to them. All this requires the development and effective implementation of new approaches to health promotion and health education among young people.

abordări ale promovării sănătății și educației pentru sănătate în rândul tinerilor. Se estimează că 70% dintre decesele survenite din cauza maladiilor netransmisibile la adulți, care pot fi prevenite, au fost cauzate de comportamentele cu risc pentru sănătate în adolescență [4].

Tinerii sunt vulnerabili față de mediul comercial, în deosebi privind produsele alimentare nesănătoase, tutunul, și alcoolul [11, 12, 13, 14]. De asemenea, sunt o multitudine de factori de risc legați de siguranța în trafic, locurile de joacă, apa potabilă, calitatea aerului interior și exterior, care necesită intervenții prin promovarea sănătății pentru îmbunătățirea stării de sănătate și prevenirea apariției diferitor maladii [15].

Frecvent maladiile din copilărie cum ar fi maladiile respiratorii cornice, tuberculoza, pot majora riscul și probabilitatea creșterii morbidității și mortalității în perioada adolescenței [16]. În plus, o alimentație precară și neadecvată vârstei poate duce la dezvoltarea anumitor deficiențe de micro și macronutrienți, cu consecințe grave asupra stării de sănătate a tinerilor și dereglarea dezvoltării fizice [17, 18]. Tinerii sunt afectați de o serie de maladii și afecțiuni, care sunt considerate ca probleme majore de sănătate publică.

La nivel global primele cauze majore de deces în rândul tinerilor sunt considerate traumatismele rutiere, violența și auto-agresiunea [19]. În acest sens, trebuie de conștientizat că, indiferent de nivelul de activitate, traumele reprezintă o problemă considerabilă și pentru sportivi, ele pot contribui la un risc crescut de incapacitate. Traumele sunt menționate ca una dintre importantele motive pentru ca sportivii să renunțe la sport [20]. Este necesară o supraveghere a acestei categorii de populație pentru a monitoriza traumatismele, a identifica sporturile cu risc ridicat de traumatisme, precum și a asigura cunoștințe necesare cu referire la impactul traumatismelor asupra organismului sportivilor și căile de prevenire a lor [21, 22, 29].

Contribuții autohtone

În anii 50-60 ai secolului XX în Republica Moldova exista un serviciu de educație pentru sănătate, funcționau numeroase case de educație sanitară. După 1990, au fost introduse noi abordări pentru crearea unui stil de viață sănătos, în conformitate cu recomandările Cartei de la Ottawa.

Tranziția de la educația igienică către conceptul de promovare a sănătății, se datorează înțelegerii faptului că sănătatea este determinată de multipli factori economici, biologici, sociali etc. [1, 3]. Merită menționată importanța așa-numiților factori controlabili, care sunt reprezentați în primul rând de factorii de risc de mediu, disponibilitatea și calitatea asistenței medicale și, desigur, comportamentul individual, în modelarea sănătății tinerei generații [23, 24].

Reieșind din cercetările efectuate în domeniul de promovare a sănătății și programele care au fost implementate până în prezent la nivel internațional și în Republica Moldova, a devenit necesar de a efectua cercetări autohtone și a implementa anumite recomandări sau intervenții în scopul îmbunătățirii stării de sănătate a populației tinere.

S-au efectuat cercetări în domeniul influenței calității aeru-

It is estimated that 70% of preventable non-communicable adult deaths were caused by adolescent health risk behaviors [4].

Young people are vulnerable to the business environment, especially regarding unhealthy foods, tobacco, and alcohol [11, 12, 13, 14]. There are also a multitude of risk factors related to traffic safety, playgrounds, drinking water, indoor and outdoor air quality, which require interventions by promoting health to improve health and prevent the occurrence of various diseases [15].

Frequently childhood diseases such as chronic respiratory diseases, tuberculosis, can increase the risk and likelihood of increased morbidity and mortality during adolescence [16]. In addition, poor and inappropriate diet can lead to the development of certain deficiencies of micro- and macronutrients with serious consequences on the health of young people and impaired physical development [17, 18]. Young people are affected by a number of diseases and foods, which are considered major public health problems.

Globally, the first major causes of death among young people are considered to be road injuries, violence and self-aggression [19]. It should be noted that, regardless of the level of activity, injuries are a considerable problem for athletes, which can contribute to an increased risk of disability. Injury prevention is also mentioned as one of the important reasons for athletes to give up sports [20]. Surveillance of this category of population is needed to monitor injuries, identify high-risk injuries, and provide the necessary knowledge regarding the impact of injuries on the body of athletes and ways to prevent them [21, 22, 29].

Indigenous contributions

In the 50's and 60's of the twentieth century in the Republic of Moldova there was a health education service, there were many health education houses. After 1990, new approaches were introduced to creating a healthy lifestyle, in line with the recommendations of the Ottawa Charter.

The transition from hygiene education to the concept of health promotion is due to the understanding that health is determined by multiple economic, biological, social and other factors [1, 3]. It is worth mentioning the importance of so-called controllable factors, which are represented primarily by environmental risk factors, availability and quality of care and, of course, individual behavior in shaping the health of the younger generation [23, 24].

Based on the research carried out in the field of health promotion and the programs that have been implemented so far at international level and in the Republic of Moldova on the health of young people, it has become necessary to conduct local research and implement certain recommendations or interventions improving the health of young people.

Research has been conducted on the influence of indoor air quality on the health and development of chronic respiratory diseases in young people with the implementation of methodical recommendations in their prevention and the promotion of safe residential and training conditions in disease prevention. As a result of researches of the young people status of

lui interior asupra stării de sănătate și dezvoltării maladiilor cronice respiratorii la copii cu implementarea recomandărilor metodice în prevenirea acestora și promovarea unor condiții rezidențiale și de instruire sigure în prevenirea maladiilor.

Ca rezultat al cercetărilor indicilor stării de sănătate a elevilor și a factorilor declanșatori ai maladiilor respiratorii cronice au fost elaborate măsuri profilactice concrete. Acestea au fost direcționate spre ameliorarea condițiilor de instruire și rezidențiale a elevilor, monitorizarea stării lor de sănătate, realizarea și implementarea unui complex de măsurări de către Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice, asistența medicală primară, pediatri, pneumologi, alergologi, administrația publică locală, pedagogi, membrii familiilor [25]. Au fost elaborate și editate circa 3000 de broșuri și pliante la tematica promovării sănătății și prevenirii maladiilor respiratorii cronice la copii, care au fost repartizate în liceele, Centrele Medicilor de Familie și Centrele de Sănătate Publică teritoriale din Republica Moldova.

O altă problemă importantă în promovarea sănătății care a fost studiată este impactul nivelului activității fizice și alimentației asupra dezvoltării obezității. Rezultatele cercetării a servit drept punct de reper pentru elaborarea recomandărilor privind un regim alimentar sănătos și o activitate fizică adecvată în instituțiile de învățământ din Republica Moldova [26].

Siguranța rutieră și traumatismele survenite ca rezultat al accidentelor rutiere este o altă problemă de sănătate publică studiată în ultimul timp. În cadrul cercetărilor efectuate s-au organizat conferințe internaționale, *workshop*-uri cu scopul promovării siguranței în trafic și prevenirii traumatismelor rutiere [27].

De asemenea a fost studiată starea de sănătate a tinerilor din instituțiile cu profil sportiv și calitatea alimentației acestora. Ca rezultat al acestei cercetări a fost elaborat și implementat în practică un ghid privind organizarea alimentației raționale a sportivilor. Ghidul dat a fost implementat în cinci instituții din țară [23].

Promovarea sănătății și educația pentru sănătate a sportivilor și a persoanelor ce practică sportul trebuie să pornească de la cunoașterea efectelor negative provocate de nerespectarea condițiilor igienice de antrenament și de comportament, de la regimul alimentar sanogen și aportul principalelor substanțe nutritive cu alimentele, de la utilizarea diverselor suplimente nutritive și de la cunoașterea efectelor acestora asupra organismului, importanței examenelor medicale, de la orientarea profesională în selecția genului de sport, de la cunoașterea factorilor profesionali de risc din activitatea unui sportiv [28, 29].

Analiza stării actuale a problemei sănătății sportivilor a permis elaborarea și implementarea în Republica Moldova a unui set de măsuri de diminuare a factorilor de risc, de dezvoltare a capacităților de deservire medicală specializată, de promovare a sănătății în rândul sportivilor juniori [23, 29].

Oportunități, provocări, perspective

În mod ideal, promovarea sănătății trebuie să-și continue dezvoltarea în mod independent, ca disciplină separată, dar și

health and of the main risk factors of the chronic respiratory diseases, concrete prophylactic measures were developed. These were directed at improving the training and residential conditions, monitoring their health condition, carrying out and implementing a complex of measurements by State Public Health Surveillance Service, primary care, pediatricians, pulmonologists, allergists, local public administration, pedagogues, family members [25]. About 3000 brochures and leaflets were developed and published on the topic of health promotion and prevention of chronic respiratory diseases in young people, which were distributed in high schools, Family Physicians' Centers and Territorial Public Health Centers from the Republic of Moldova.

Another important issue in health promotion that has been studied is the impact of the level of physical activity and diet on the development of obesity. The research results served as a benchmark for the elaboration of recommendations on a healthy diet and adequate physical activity in educational institutions in the Republic of Moldova [26].

Road safety and injuries resulting from road accidents is another public health issue studied recently. Within the research carried out, international conferences, workshops were organized in order to promote traffic safety and prevent road injuries [27].

The health status of young people in sports institutions and their food quality were also studied. As a result of this research, a guide on the organization of the rational nutrition of athletes was developed and implemented in practice. This guide was implemented in five institutions in the country [23].

Health promotion and health education of athletes and people who practice sports must start from knowing the negative effects caused by non-compliance with hygienic training and behavioral conditions, from the healthy diet and the intake of main nutrients with food, from the use of various nutritional supplements and from the knowledge of their effects on the body, from the importance of medical examinations, from the professional orientation in the selection of the sport type, from knowing the professional risk factors in the activity of an athlete [28, 29].

The analysis of the current state of the athletes' health problem allowed the elaboration and implementation in the Republic of Moldova of a set of measures to reduce the risk factors, to develop the capacities of specialized medical service, to promote health among junior athletes [23, 29].

Opportunities, challenges, perspectives

Ideally, health promotion should continue to develop independently, as a separate discipline, but also as part of the continuous development of public health, trying to form new disciplinary alliances within a complex of determinants related to the socio-political context and power distribution. In this way, health promotion can continue to grow and provide both a force for favorable social change and a process of maintaining and improving health by facilitating an integrated approach that targets both individual and socio-ecological strategies [3, 30].

ca parte a dezvoltării continue a sănătății publice, încercând să formeze noi alianțe disciplinare în cadrul unui complex de factori determinanți legați de contextul sociopolitic și de distribuția puterii. În acest fel, promovarea sănătății poate continua să se dezvolte și oferă atât o forță pentru schimbările sociale favorabile, cât și un proces de menținere și îmbunătățire a sănătății prin facilitarea unei abordări integrate, care vizează atât strategii individuale cât și strategii socio-ecologice [3, 30].

Luând în considerare imperativele economice, de mediu și centrate pe pacient, în procesul de pregătire a studenților de la medicină pentru a deveni medici care promovează sănătatea, disciplina de promovarea sănătății rămâne relativ depriorizată în curricula medicală [24, 31]. Disciplina promovarea sănătății trebuie să devină un obiect de bază în instruirea medicală, în pofida faptului că popularitatea studierii sănătății publice la noi în țară scade [32].

Desigur, că este dificil de evaluat impactul instruirii studenților medici în domeniul promovării sănătății, deși medicii „*educați diferit*” ar fi putut contribui la implementarea cu succes a strategiilor de sănătate publică prin reorganizarea asistenței medicale, campanii media și a modificărilor legislative [33].

În contextul unei reforme majore a curriculei de la Facultatea de Medicină a Universității din Geneva la mijlocul anilor 1990, s-au luat mai multe măsuri pentru consolidarea disciplinei promovarea sănătății în curricula universitară. În primul rând, politicile în domeniul promovării sănătății au fost prezentate într-o serie de prelegeri din primul și al cincilea an de studii, *workshop*-uri în anul trei; în al doilea rând, acțiunea comunitară a fost consolidată printr-un program de imersiune comunitară de o lună la anul trei de studii; în al treilea rând, dezvoltarea competențelor personale au fost integrate în cazurile de PBL din anul doi, trei și patru de studii [34].

Predarea promovării sănătății la studenții de la medicină pare foarte relevantă, având în vedere că viitorii medici vor trebui să aibă grijă de un număr, din ce în ce mai mare de pacienți, cu boli cronice netransmisibile.

În anul 1997 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a fost introdusă în programul de studii la toate facultățile, excepție făcând facultatea de farmacie, disciplina promovarea sănătății și educația pentru sănătate, care s-a predat până în anul 2016. Actualmente această disciplină este obligatorie pentru studenții Facultății de Sănătate Publică și opțională pentru cei de la Facultatea de Medicină.

Din păcate, organele administrației publice locale și centrale ale statului nostru, încă nu percep pe deplin importanța promovării sănătății pentru fortificarea stării de sănătate a populației. Acest lucru este cel mai probabil cauzat de o neînțelegere a rolului stilului de viață sănătos, nu numai pentru sănătate în general, ci și economic și social; o cooperare intersectorială insuficientă; lipsa sprijinului bugetar la nivel central și local pentru implementarea activităților în această direcție; atitudine pasivă a lucrătorilor medicali și a populației față de această problemă; lipsa cadrului legislativ adecvat [3, 24].

Considering the economic, environmental and patient-centered imperatives in the process of training of medical students to become health-promoting physicians, the discipline of health promotion remains relatively deprioritized in the medical curriculum [24, 31]. The discipline of health promotion must become a basic object in medical training, despite the fact that the popularity of studying public health in our country is declining [32].

Of course, it is difficult to assess the impact of training medical students in health promotion, although “*differently educated*” physicians could have contributed to the successful implementation of public health strategies by reorganizing healthcare, media campaigns and legislative changes [33].

In the context of a major curriculum reform at the Faculty of Medicine of the University of Geneva in the mid-1990s, several steps were taken to strengthen the discipline of health promotion in the university curriculum. First of all, the policies in the field of health promotion were presented in a series of lectures from the first and fifth year of studies, workshops in the third year. Secondly, community action was strengthened by a one-month Community immersion program in the third year of study. Third, the development of personal skills was integrated into the cases of PBL in the second, third and fourth years of studies [34].

Teaching health promotion to medical students seems very relevant, given that future doctors will have to take care of an increasing number of patients with chronic non-communicable diseases.

In 1997 at the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy was introduced in the curriculum at all faculties, except the Faculty of Pharmacy, the discipline Health promotion and health education, which was taught until 2016. Currently this discipline is mandatory for students of the Faculty of Public Health and optional for those at the Faculty of Medicine.

Unfortunately, the local and central public administration bodies of our state still do not fully perceive the importance of health promotion for strengthening the health of the population. This is most likely caused by a misunderstanding of the role of a healthy lifestyle, not only for health in general, but also economically and socially; insufficient intersectoral cooperation; lack of budget support at central and local levels for the implementation of activities in this direction; passive attitude of medical workers and the population towards this problem; lack of adequate legislative framework [3, 24].

Pandemic generated by the virus SARS-CoV-2 and COVID-19 disease

Increasing control over health and its determinants is the key to health promotion. In this time of crisis, health promotion may be more important than ever. Being a discipline in public health and an area of professional practice, health promotion can help address the threat of the SARS-CoV-2 virus. Firstly, it will focus on individual behavior change and disease management, secondly through interventions at the level of organizations and community, policy development for the entire population [35, 36].

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Sporirea controlului asupra sănătății și factorilor determinanți ai acesteia este esențialul promovării sănătății. În această perioadă de criză, promovarea sănătății poate fi mai importantă ca niciodată. Fiind o disciplină în cadrul sănătății publice și a unui domeniu al practicilor profesionale, promovarea sănătății poate contribui la abordarea amenințării cu virusul SARS-CoV-2. În primul rând, aceasta se va concentra pe schimbarea individuală a comportamentului și gestionarea bolii. În al doilea rând, prin intervenții la nivel de organizații și comunitate, elaborarea politicilor pentru populația întregă [35, 36].

Există grupe unice de indivizi care se confruntă cu provocări specifice în timpul actualei crize globale de coronavirus din 2019 (COVID-19). Atunci când vorbim de o pandemie cu o evoluție rapidă, asociată cu morbiditate și mortalitate ridicată la persoanele în vârstă (>60 de ani), afectarea unei populații (preponderent) tinere și foarte dezvoltate fizic ar putea părea banală sau aproape irelevantă. Cu toate acestea, pentru tineri precum și pentru medicii clinicieni preocupați de sănătatea lor, este important să existe diferite orientări îndreptate spre asigurarea bunăstării acestora [37].

În perioade de criză și de urgență în sănătatea publică, tinerii sunt o resursă valoroasă. Cu o pregătire adecvată despre boală și transmiterea ei, tinerii pot colabora cu autoritățile din sănătate pentru a ajuta la ruperea lanțului de infecție. Tinerii pot juca un rol esențial în diseminarea informațiilor precise despre COVID-19, în schimbul de informații despre minimizarea riscurilor, despre pregătirea unei țări pentru o pandemie și despre măsuri de răspuns la aceasta [35].

Măsurile întreprinse, precum închiderea instituțiilor de învățământ, distanțarea socială pot avea consecințe negative asupra copiilor, tinerilor și familiilor acestora. Măsurile de restricție impuse pe timp de carantină pot perturba rutina și viața socială, apar noi factori stresanți. Toți acești factori legați de COVID-19 pot face copiii și tinerii mai vulnerabili la violența și suferința psihosocială [35, 37].

În contextul crizei pandemice generate de virusul COVID-19 starea de sănătate fizică și psihică a persoanelor, care practicau de obicei activitatea fizică sistematică, a fost influențată negativ, în special în cazul sportivilor de performanță. Schimbarea regimului zilei și a celui alimentar, restricțiile privind accesul la sălile de antrenament, anularea evenimentelor sportive și pierderea câștigurilor, au implicații ce pot avea consecințe asupra sănătății fizice și psihice ale acestui contingent al populației active și, preponderent tinere [38, 39].

Este bine cunoscut faptul că absența antrenamentelor pe termen lung, în legătură cu izolarea ca urmare a pandemiei COVID-19, duce la o scădere marcantă a consumului maxim de oxigen (VO_{2max}), pierderea formei fizice, a forței și masei musculare [40, 41]. O reducere a activității musculare ar putea crește semnificativ riscul de accidentare [42].

În situații critice, autoritățile de sănătate și comunitățile sportive trebuie să-și identifice prioritățile și să facă planuri pentru menținerea sănătății și activităților sportivilor. Câteva aspecte joacă un rol important în prioritizarea și planificarea

There are unique groups of individuals facing specific challenges during the current global coronavirus crisis of 2019 (COVID-19). When we talk about a rapidly evolving pandemic, associated with high morbidity and mortality in the elderly (>60 years), affecting a (predominantly) young and highly physically developed population may seem trivial or almost irrelevant. However, for young people as well as for clinicians concerned about their health, it is important to have different guidelines aimed at ensuring their well-being [37].

In times of crisis and emergency in public health, young people are a valuable resource. With proper training about the disease and its transmission, young people can work with health authorities to help break the chain of infection. Young people can play a key role in disseminating accurate information about COVID-19, exchanging information on minimizing risks, preparing a country for a pandemic and responding to it [35].

Measures taken, such as the closure of educational institutions, social distancing can have negative consequences for children, young people and their families. Restriction measures imposed during quarantine can disrupt routine and social life, new stressors appear. All these factors related to COVID-19 can make children and young people more vulnerable to violence and psychosocial suffering [35, 37].

In the context of the pandemic crisis generated by the COVID-19 virus, the physical and mental health of people who usually practiced systematic physical activity was negatively influenced, especially in the case of performance athletes. Changing the daily regimen and diet, restrictions on access to gyms, cancellation of sporting events and loss of earnings have implications on the physical and mental health of this contingent of the active and predominantly young population [38, 39].

It is well known that the absence of long-term training, in connection with isolation due to the COVID-19 pandemic, leads to a marked decrease in maximum oxygen consumption (VO_{2max}), loss of fitness, strength and muscle mass [40, 41]. A reduction in muscle activity could significantly increase the risk of injury [42].

In critical situations, health authorities and sports communities need to identify their priorities and make plans to maintain the health and activities of athletes. Several aspects play an important role in prioritizing and strategic planning: physical and mental health, resource distribution, and short- and long-term environmental considerations [41].

Health promotion and health education, as part of the medical sciences, aim not only to transmit to young people a scientifically correct information baggage, but especially to create healthy individual behaviors, attitudes that meet current requirements.

Conclusions

Health professionals have a very important role in facilitating health promotion actions. Today, health promotion activities are becoming relevant, especially for the young generation, as the most vulnerable segment of the population to the

strategică: sănătatea fizică și mentală, distribuția resurselor și considerațiile de mediu pe termen scurt și lung [41].

Promovarea sănătății și educația pentru sănătate, ca parte a științelor medicale, vizează nu numai transmiterea către tineri a unui bagaj informativ corect din punct de vedere științific, dar îndeosebi crearea unor comportamente individuale sănătoase, a unor atitudini ce corespund cerințelor actuale.

Concluzii

Profesioniștii din domeniul sănătății au un rol foarte important în facilitarea acțiunilor de promovare a sănătății. În prezent activitățile de promovare a sănătății devin relevante, în special pentru generația tânără, ca segmentul cel mai vulnerabil al populației la impactul factorilor de risc și cel mai susceptibil la educație și formarea unui stil de viață sănătos. Pandemia COVID-19 a avut și va continua să aibă efecte negative, foarte considerabile asupra bunăstării fizice și mentale a tinerilor. Promovarea sănătății și educația pentru sănătate pot ajuta populația și comunitățile să facă față crizei COVID-19 și consecințelor acesteia.

Referințe / references

1. Neculau A., Rogozea L. De la educație pentru sănătate la promovarea sănătății în România – o perspectivă istorică. *Acta Medica Transilvanica*, Decembrie 2014; 2(4): 16-18.
2. World Health Organization. Shanghai declaration on promoting health in the 2030 Agenda for Sustainable Development. *Health Promot Int.*, 2017; 32 (1): 7-8.
3. Friptuleac G., Cebanu S., Cazacu-Stratu A. *et al.* Health promotion and health education (rom). Chișinău, *CEP Medicina*, 2018: 332.
4. Kuruvilla S., Sadana R., Villar Montesinos E., Beard J. *et al.* A life-course approach to health: synergy with sustainable development goals. *World Health Organization Bulletin*, 2018; 96: 42-50.
5. Programul național de promovare a sănătății pentru anii 2016-2020. HG RM Nr. 1000 din 23.08.2016.
6. Pati S., Chauhan A. Health promotion: an integral discipline of public health. *South East Asia Journal of Public Health*, 2012; 2 (1): 3-7.
7. Green J., Tones K., Cross R., Woodall J. Health promotion: planning and strategies. 4th edition, London, Sage Publication, 2019; 704.
8. Формирование здорового образа жизни. Grandars. <http://www.grandars.ru/college/medicina/formirovanie-zozh.html>. (accesat la 26.05.2020).
9. Health 2020: a European policy framework and strategy for the 21st century Copenhagen, World Health Organization, 2013.
10. Patton G., Sawyer S., Santelli J., Ross D. *et al.* Our Future: the Lancet Commission on Adolescent Health and Wellbeing. *Lancet*, 2016; 387: 2423-78
11. He M., Tucker P., Gilliland J., Irwin J. *et al.* The Influence of Local Food Environments on Adolescents' Food Purchasing Behaviors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2012 Apr; 9 (4): 1458-1471;
12. Hanewinkel R., Isensee B., Sargent J., Morgenstern M. Cigarette advertising and adolescent smoking. *American Journal of Preventive Medicine*, 2010 Apr; 38 (4): 359-66;
13. Lovato, Chris & Watts, Allison & Stead, Lindsay. Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours, 2011. Cochrane database of systematic reviews 10. CD003439. 10.1002/14651858.CD003439.pub2.14. UNICEF. A child rights-based approach to food marketing: a guide for policy makers. New York, 2018, UNICEF.
15. WHO. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents. Guidance to Support Country Implementation. 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255415/9789241512343-eng> (accesat la 26.05.2020).
16. Snow K., Sismanidis C., Denholm J., Sawyer S. *et al.* The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *European Respiratory Journal*, 2018; 51 (2): 21.
17. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 2017; 390 (10113): 2627-2642.
18. NCD prevention and adolescents. December 2017. <https://plan-uk.org/file/ncd-prevention-andadolescents-report/download?token=tkG9k-Oxg> (accesat la 26.05.2020).
19. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study, 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (accesat la 26.05.2020).
20. Injury Prevention in Sport (2020, January 3). *Physiopedia*, 2020 from https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Injury_Prevention_in_Sport&oldid=227798. (accesat la 27.05.2020).
21. Frisch A., Croisier J., Urhausen A., Seil R., Theisen D. Injuries, risk factors and prevention initiatives in youth sport, *British Medical Bulletin*, 2009 december; 92 (1): 95-121.
22. Ekegren C., Gabbe B., Finch C. Sports injury surveillance systems: a review of methods and data quality. *Sports Medicine*, 2016; 46 (1): 49-65.

23. Friptuleac G., Rubanovici V., Cebanu S. Caracteristica aportului energetic al rației alimentare la elevii din instituțiile preuniversitare cu profil sportiv. *Buletinul de perinatologie*. Chișinău, 2016; 3 (71): 28-32.
24. Фриптуляк Г., Чебану С., Сазаку-Страту А., Кирлич А., Делеу Р., Рубанович В. Проблемы и решения в области формирования здорового образа жизни у подрастающего поколения Республики Молдова. *Здоров'я суспільства*, 2018; 7 (6): 278-283.
25. Cazacu-Stratu A., Șciuca S., Selivestru R., Balan G., Friptuleac Gr. Evaluarea factorilor de risc exogeni în dezvoltarea maladiilor cornice respiratorii la elevi. *Buletinul de perinatologie*. Chișinău, 2018; 5 (81): 6-9.
26. Cernelev Olga. Impactul nivelului activității fizice și alimentației asupra dezvoltării obezității la adulți. *Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale*, Chișinău, 2019; 29.
27. Cazacu-Stratu A., Deleu R., Cociu S., Cebanu S. Особенности современного дорожно-транспортного травматизма среди детей и подростков. X Международная научно-практическая интернет конференция: «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» 25-29 ноября 2019; 68-84.
28. Ștefanet G., Robu M., Balmos D., Cebanu S. Realizările și perspectivele medicinei sportive în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 7 (64) 2015, 7-9.
29. Cebanu S. Public Health measures and prevention of diseases among young athletes from the Republic of Moldova. *Young Scientist*, 2017; 3.1 (43.1): 4-8.
30. Davies J. Health Promotion: a Unique Discipline? Commissioned by HPF under its occasional paper series. *Auckland: Health promotion forum of New Zeland*, 2013.
31. Wylie A, Leedham-Green K. Health promotion in medical education: lessons from a major undergraduate curriculum implementation. *Educ Prim Care*, 2017; 28 (6): 325-333.
32. Friptuleac G., Cebanu S., Chirlici A., Cazacu-Stratu A., Rubanovici V., Meșina V. Importanța instruirii medicilor de familie în domeniul igienei. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău, 2018; 1-2: 111-114.
33. Hays R. Including health promotion and illness prevention in medical education: a progress report. *Medical Education*, 2017; 52 (1): 68-77
34. Mattig T, Chastonay Ph. *et al.* Training medical students in health promotion: twenty years of experience at the Faculty of Medicine of the University of Geneva. *Health Promotion Perspectives*, 2017; 7(4): 245-249.
35. Saboga-Nunes L., Levin-Zamir D., Bittlingmayer U. *et al.* Health Promotion Focus on COVID-19: Keep the Trojan horse out of our health systems. Promote health for ALL in times of crisis and beyond! *EUPHA-HP, IUHPE, UNESCO Chair Global Health & Education*, 2020; https://www.iuhpe.org/images/IUHPE/Advocacy/COVID19_HealthPromotion.pdf [accesat la 27.05.2020].
36. Van den Broucke S. Why health promotion matters to the COVID-19 pandemic, and vice versa. *Health Promotion International*, 2020; 35 (2): 181-186.
37. UNESCO. COVID-19 Educational Disruption and Response, 2020. Available from <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse> (accesat la 27.05.2020).
38. Parnell D. *et al.* "COVID-19, networks and sport." *Managing Sport and Leisure*, 2020; 1-7.
39. Bas D., Martin M., Pollack C. and Venne R. The impact of COVID-19 on sport, physical activity and well-being and its effects on social development. Division for Inclusive Social Development in UN DESA, May 2020. <https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/un-des-a-policy-brief-73-the-impact-of-covid-19-on-sport-physical-activity-and-well-being-and-its-effects-on-social-development/> (accesat la 27.05.2020).
40. Mujika I, Padilla S. Detraining: loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part II: Long term insufficient training stimulus. *Sports Med.* 2000; 30 (3): 145-154.
41. Mehrosafar A., Gazerani P., Moghadam Zadeh A., Jaenes Sánchez J. Addressing potential impact of COVID-19 pandemic on physical and mental health of elite athletes [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Brain Behav Immun.*, 2020; S0889-1591 (20): 30781-9.
42. Schinke R., Papaioannou A., Henriksen K., Si G., Zhang L & Haberl P. Sport psychology services to high performance athletes during COVID-19. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*, 2020; 18 (3): 1-4.



ARTICOL SPECIAL

Epidemiologia – știința pentru sănătatea populației

Angela Paraschiv

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

Autor corespondent:

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

Catedra de epidemiologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

Introducere

Epidemiologia s-a născut în antichitate, din necesitatea de a studia epidemiile și de a explica esența acestor fenomene. Noțiunea *epidemie* înseamnă nu altceva decât manifestări morbide în masă. În acest sens, în antichitate se vorbea despre epidemii de variolă, pestă, malarie, scorbut, pelagră etc. care, de obicei, aveau o răspândire largă printre oameni și care se caracterizau prin morbiditate și letalitate înaltă. Deoarece, la acea vreme, etiologia acestor fenomene nu era cunoscută, ele erau considerate drept fenomene nefaste, invazii sau nenorociri abătute asupra poporului (de la cuvintele grecești *epi* – peste; *demos* – popor), de unde și denumirea *epidemie*. Prin atașarea prefixului *logos* (știință), s-a format cuvântul *epidemiologie* – știința despre epidemii, adică știința care încearcă să descifreze cauzele obiective producătoare de boli sau știința despre ceea ce se întâmplă cu sănătatea poporului [1].

Drept document istoric de o deosebită valoare, care atestă existența epidemiologiei ca știință, servesc tratatele lui Hipocrate (460-377 î.e.n.), cele șapte cărți despre epidemii, influențate de experiența trecutului în lupta cu epidemiile. Hipocrate, pe bună dreptate, poate fi considerat părintele epidemiologiei [1, 2, 8].

Etapele de evoluție a epidemiologiei ca știință sunt condiționate de nivelul de dezvoltare al societății, al științelor în întregime, inclusiv, al medicinei, biologiei, matematicii etc. și, bineînțeles, de dezvoltarea metodei epidemiologice de studiere a esenței epidemiilor.

Epidemiologia este știința care se ocupă de studierea cauzelor, condițiilor și mecanismului de formare a morbidității în populația umană, de elaborarea metodelor și mijloacelor de

SPECIAL ARTICLE

Epidemiology – the science for population health

Angela Paraschiv

Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Angela Paraschiv, PhD, assoc. prof.

Chair of epidemiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

Introduction

Epidemiology was born in antiquity, from the need to study epidemics and explain the essence of these phenomena. The notion of epidemic means morbid mass manifestations. In this sense, in antiquity there was talk of epidemics of smallpox, plague, malaria, scurvy, pellagra etc., which were usually widespread among men and which were characterized by high morbidity and lethality. Because at that time the etiology of these phenomena was not known, they were considered as harmful phenomena, invasions or misfortunes on the people (from the Greek words *epi* – over; *demos* – people), hence the name epidemic. By attaching the prefix *logos* (science) the word *epidemiology* was formed – the science of epidemics, i.e. the science that tries to decipher the objective causes of disease or the science of what happens to the health of the people [1].

The treatises of Hippocrates (460-377 BC), serve as a historical document of great value, which attests to the existence of epidemiology as a science, the seven books on epidemics, influenced by past experience in the fight against epidemics. Hippocrates can rightly be considered the father of epidemiology [1, 2, 8].

The stages of evolution of epidemiology as a science are conditioned by the level of development of society and sciences as a whole, including medicine, biology, mathematics etc. and of course, the development of the epidemiological method of studying the essence of epidemics.

Epidemiology is the science that deals with the study of the causes, conditions and mechanism of morbidity formation in the human population, the development of methods and means

studiere, prevenire și combatere, urmărind în permanență promovarea sănătății [1].

Este lesne de înțeles că definiția dată nu cuprinde întreg conținutul de studiu și intervenție al epidemiologiei care, în realitate, este mult mai amplu și cuprinde cele mai diverse aspecte ale patologiei umane, cum ar fi supravegherea și controlul sănătății publice, sistemul de organizare și implementare a măsurilor de prevenire și combatere, evaluarea eficienței măsurilor de prevenire, diagnostic și tratament etc [1].

Pe tot parcursul istoriei, în sarcina epidemiologiei intră nu numai studierea epidemiilor, adică dezvoltarea legăturilor de apariție și răspândire a bolilor în populația umană, dar și elaborarea măsurilor, și chiar a sistemului de protecție al omenirii față de acest flagel, scopul principal fiind prevenirea îmbolnăvirilor.

Epidemiologia a jucat un rol central în Campania de eradicare a variolei, oferind informațiile necesare cu privire la distribuția cazurilor, la modul, mecanismele și nivelurile de transmitere a bolii, identificând izbucnirile acesteia și evaluând atât măsurile de control, cât și asigurarea campaniei de vaccinare în masă la nivel global. În 1967, când OMS a propus un program de eradicare a variolei, eșalonat pe 10 ani, în fiecare an surveneau 10-15 milioane de cazuri noi, soldate cu 2 milioane de decese în 31 de țări. În perioada 1967-1976, în rezultatul campaniei de vaccinare, s-a produs o scădere rapidă a numărului de țări care continuau să raporteze cazuri noi de variolă, iar în 1977 a fost înregistrat ultimul caz de variolă [1, 3, 4].

În acest aspect, succesele epidemiologiei sunt evidente. Unele maladii au fost, deja, eradicate în dimensiuni globale (variola) sau în diverse arii geografice, în altele morbiditatea a diminuat până la un nivel sporadic, multe dintre care, actualmente, pot fi considerate a fi la stadiul de preeradicare (difteria, poliomielite, rujeola etc.).

Datorită studiilor realizate de epidemiologi, au fost identificate numeroasele riscuri pentru sănătate, cauzate de expunerea la tutun și au recomandat opțiuni eficiente pentru prevenirea și renunțarea la fumat. Epidemiologii au demonstrat legătura dintre deficiența de acid folic și defectele tubului neural și au condus la fortificarea furnizării de grâu din SUA cu adaos de acid folic. Epidemiologii au stabilit legătura dintre hepatita B și cancerul hepatic și au condus campania mondială de vaccinare împotriva hepatitei B. Scăderea dramatică a deceselor cardiovasculare este, în mare măsură, atribuită studiilor epidemiologice, care au identificat factori majori de risc, cum ar fi hipertensiunea, hiperlipidemia și fumatul. Studiile clinice, conduse de epidemiologi, au stabilit eficacitatea intervenției asupra stilului de viață și cea a medicamentelor. Tot cercetările epidemiologice au legat plumbul și neurocogniția din copilărie, ceea ce a dus la eliminarea ulterioară a plumbului din vopsea și benzină [1, 5, 6].

În Republica Moldova, în a doua jumătate a secolului XX, au fost eradicate așa maladii contagioase, cu răspândire largă în trecut, cum ar fi: tifosul recurent, morva, trahomul, malaria, bruceloza, tularemia, poliomielite [1, 7].

Așadar, aceste acțiuni de succes, precum eradicarea unor boli și controlul altor, au sporit considerabil prestigiul epide-

of study, prevention and control, constantly pursuing health promotion [1].

For specialists in this field it is easy to understand that the given definition does not encompass the full content of the study and intervention of epidemiology, which in reality is much broader and encompasses the most diverse aspects of human pathology, such as surveillance and control of public health, the system of organization and implementation of prevention and control measures, evaluation of the effectiveness of prevention, diagnosis and treatment measures etc. [1].

Throughout history, the task of epidemiology includes not only the study of epidemics, i.e. the revelation of the regularities of occurrence and spread of diseases in the human population, but also the development of measures, and even the system to protect humanity from this scourge, the main goal being disease prevention.

Epidemiology has played a central role in the Smallpox Eradication Campaign, providing the necessary information on the distribution of cases, the mode, mechanisms and levels of transmission of the disease, identifying its outbreaks and evaluating control measures, and ensuring global mass vaccination campaign. In 1967, when the WHO proposed a 10-year smallpox eradication program, 10-15 million new cases occurred each year, resulting in 2 million deaths in 31 countries. Between 1967 and 1976, as a result of the vaccination campaign, there was a rapid decline in the number of countries that continued to report new cases of smallpox, and in 1977 the last case of smallpox was recorded [1, 3, 4].

In this respect the successes of epidemiology are obvious. Some diseases, such as smallpox, have been eradicated in global dimensions or in various geographical areas, in others the morbidity has diminished to sporadic levels, many of which can currently be considered at the pre-eradication stage (diphtheria, polio, measles etc.).

Due to studies conducted by epidemiologists, the numerous health risks caused by tobacco exposure have been identified and effective options have been recommended for the prevention and cessation of smoking. Epidemiologists have demonstrated the link between folic acid deficiency and neural tube defects and have led to a strengthening of the US supply of wheat with folic acid. Epidemiologists have linked hepatitis B to liver cancer and led the global hepatitis B vaccination campaign. The dramatic decline in cardiovascular death is largely attributed to epidemiological studies that have identified major risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia and smoking, and in clinical trials led by epidemiologists who have established the effectiveness of lifestyle and drug intervention. Epidemiological research has linked lead and neurocognition in childhood, which led to the subsequent removal of lead from paint and gasoline [1, 5, 6].

In the Republic of Moldova, in the second half of the twentieth century, contagious diseases such as typhus, glanders, trachoma, malaria, brucellosis, tularemia, and polio that were widespread in the past, were eradicated [1, 7].

These successful actions, the eradication of some diseases and keeping other diseases under control, have considerably increased the prestige of epidemiology.

miologiei. Totodată, la această etapă, epidemiologia a acumulat un bogat arsenal de metode și mijloace eficiente, inclusiv, analitice, de cercetare a sănătății și bolii [1, 5, 7, 8].

Tot mai frecvent, metoda epidemiologică de cercetare este utilizată în studierea bolilor necontagioase, cum ar fi bolile cardiovasculare și canceroase, traumatismul și malformațiile congenitale etc. De asemenea, ea este utilizată tot mai larg în medicina clinică și servește drept bază de argumentare în medicina bazată pe dovezi [1, 9, 10].

Luând în considerație metoda eficientă de cercetare, azi, la începutul secolului XXI, care marchează etapa modernă de dezvoltare a societății și științei universale (mijloace și sisteme informaționale performante, metode de investigație la nivel molecular, numeroase mijloace de prevenire, tratament și diagnostic), epidemiologia a devenit o știință de bază, care oferă servicii în toate domeniile medicinei [1].

Epidemiologia a contribuit la înțelegerea cauzelor febrei reumatice și a bolii cardiace reumatice, precum și la dezvoltarea metodelor de prevenire a acestora din urmă. Studiile epidemiologice au scos în evidență rolul factorilor sociali și economici care contribuie la apariția cazurilor de febră reumatică și la diseminarea infecțiilor faringiene streptococice. În mod evident, cauzalitatea acestor boli este mai complexă și aceste particularități pot fi determinate doar prin aplicarea metodelor epidemiologice de studiu [1, 11].

Cu toate că s-au înregistrat succese remarcabile, acum, la început de mileniu, societatea se confruntă cu noi probleme epidemiologice, legate, în primul rând, de emergența și reemergența bolilor infecțioase. Astfel, societatea se confruntă cu noi provocări, determinate de apariția infecțiilor noi, precum gripa pandemică, SARS, MERS, COVID-19, care au o capacitate rapidă de răspândire din cauza receptivității absolute a populației, și un impact social, medical dar și economic foarte mare.

Încă în anul 1967, la Simpozionul Societății Epidemiologice Internaționale, desfășurat în colaborare cu Biroul European Regional al OMS și dedicat predării epidemiologiei, a fost menționat faptul că în lume se simte necesitatea instruirii unui număr mare de epidemiologi și manageri ai sănătății publice, bine dotați cu cunoștințe epidemiologice în prevenirea morbidității. Astăzi, aceasă necesitate este și mai acută, odată cu reformele inițiate în domeniul sănătății publice, ceea ce condiționează eficiența măsurilor întreprinse la nivel național [1].

Totodată, studierea epidemiologiei de către medicii cliniciști este necesară pentru a obține deprinderi în gândirea populațională și în realizarea măsurilor profilactice și anti-epidemice. Un aspect important devine cunoașterea epidemiologiei clinice și bazelor medicinei bazate pe dovezi [1].

Cu aproape două decenii în urmă, tema principală de discuție la bienala Asociației Internaționale de Epidemiologie de la Los Angeles a fost intitulată: „*Epidemiologia și viitorul sănătății lumii*”, menționându-se, printre altele, că succesele obținute la nivel planetar în prevenția și combaterea bolilor sunt rezultatul utilizării metodologiei epidemiologice în elaborarea și eficientizarea programelor pentru sănătate. Cu aceeași ocazie se aprecia că epidemiologia este o știință de neînlocuit pentru identificarea și studierea fenomenelor

At the same time, epidemiology has accumulated a rich arsenal of effective methods and means, including analytical methods of health and disease research [1, 5, 7, 8].

Increasingly, the epidemiological research method is used in the study of non-communicable diseases, such as cardiovascular and cancerous diseases, trauma and birth defects etc. It is also increasingly used in clinical medicine and serves as a basis for arguments in medicine based on evidence [1, 9, 10].

Considering the efficient method of research today, at the beginning of the 21st century, which marks the modern stage of development of society and universal science (high-performance means and information systems, molecular investigation methods, numerous means of prevention, treatment and diagnosis), epidemiology is increasingly finding its field of action, becoming a basic science that provides services in all fields of medicine [1].

Epidemiology has contributed to the understanding of the causes of rheumatic fever and rheumatic heart disease, as well as to the development of methods to prevent the latter. Epidemiological studies have highlighted the role of social and economic factors that contribute to cases of rheumatic fever and the spread of streptococcal pharyngeal infections. Obviously, the causality of these diseases is more complex and only by applying epidemiological study methods can these particularities be determined [1, 11].

Now at the beginning of the millennium, society is facing new epidemiological challenges despite the remarkable successes of epidemiological science and practice, primarily related to the emergence and re-emergence of infectious diseases. Thus, society faces new issues, caused by the emergence of new infections, such as pandemic influenza, SARS, MERS, COVID-19 that spread rapidly due to the absolute receptivity of the population, and a very high social, medical and economic impact.

Since 1967, at the Symposium of the International Epidemiological Society held in collaboration with the WHO European Regional Office and dedicated to teaching epidemiology, it was mentioned that there is a need in the world to train a large number of epidemiologists and public health managers, well equipped with epidemiological knowledge in the prevention of morbidity. Today, this need is even more acute with the reforms initiated in the field of public health, which determine the effectiveness of measures taken at national level [1].

At the same time, it is necessary that clinicians study epidemiology, looking at it from a population-based approach, when using prophylactic and anti-epidemic measures. An important aspect becomes the knowledge of clinical epidemiology and the basics of medicine based on evidence [1].

Almost two decades ago, the main topic of discussion at the biennial of the International Epidemiology Association in Los Angeles was entitled: “*Epidemiology and the future of world health*”, noting among other things, that the great successes achieved worldwide in the prevention and disease control are the results of the use of epidemiological methodology in developing and streamlining health programs. On the same occasion, it was acknowledged that epidemiology is an irreplaceable science for identifying and studying the phenomena that determine health and for knowing the factors that come from

care condiționează sănătatea și pentru cunoașterea factorilor proveniți din mediul natural și cel social și care pot afecta starea de sănătate [1, 11].

Epidemiologia contribuie prin intervenția ei atât la nivel comunitar, cât și la cel clinic, la îmbunătățirea calității vieții și la obținerea de beneficii maxime în promovarea sănătății pentru majoritatea populației, fiind recunoscut faptul că, pe măsură ce oamenii sunt mai sănătoși, ei devin mai capabili să contribuie la dezvoltarea socială și economică. O astfel de dezvoltare va disponibiliza, la rândul ei, resursele adiționale și energia socială necesară dezvoltării societății. Epidemiologia generează informații pentru luarea deciziilor la toate nivelurile sistemului de asistență medicală, inclusiv, informații atât pentru persoane fizice, cât și pentru publicul larg [1].

În prezent, peste tot în lume se estimează că epidemiologia se concentrează selectiv asupra combaterii riscurilor pentru sănătate, eradicând, astfel, direct sau indirect, sărăcia. Epidemiologia catalizează dezvoltarea societății prin susținerea activităților care promovează sănătatea și previn îmbolnăvirile în comunitate.

Este unanim acceptat faptul că epidemiologia stimulează, prin educație, participarea comunității, indivizilor și familiilor la asumarea responsabilităților pentru sănătatea și bunăstarea proprie și a semenilor. Oamenii sunt stimulați să-și cultive capacitatea de a aprecia o situație de risc și de a evalua diferitele posibilități de înlăturare a acesteia.

În sfârșit, epidemiologia, prin metoda supravegherii epidemiologice, asigură elaborarea a ceea ce OMS definește „*Programul stării de sănătate națională*”, care constă, în principal, în evaluarea problemelor de sănătate la nivel național, în funcție de contextul socioeconomic, în identificarea ariilor susceptibile de schimbare și în formularea programelor prioritare care să ducă la aceasta.

În promovarea conceptului prevențional hipocratic, mereu actual, epidemiologia asigură orientările medicinei contemporane universale spre a face ca „medicina, arta de a lupta cu boala” să devină „arta de a preveni bolile”. Acest concept se regăsește și astăzi în definiția OMS privind sănătatea publică: „*Sănătatea publică este o știință, o artă de a preveni boala prin acțiuni colective*”. Epidemiologia a fost și continuă să fie o călătorie în timp, loc și persoană.

Descoperiri notorii internaționale

Realizarea numeroaselor studii valoroase și mari descoperiri în epidemiologia bolilor contagioase, care pot fi considerate drept o adevărată revoluție în epidemiologie, a început încă în secolul XX. A fost dezvăluită esența și legitățile procesului epidemic, studiată epidemiologia bolilor contagioase în parte, stabilite sursele (rezervorul) de agenți patogeni, mecanismul, căile și factorii de transmitere, rolul receptivității/imunității colective, al factorilor sociali (antropurgici) și naturali în dezvoltarea procesului epidemic, elaborate măsuri de prevenire și combatere pentru fiecare infecție în parte, formulată noțiunea de supraveghere epidemiologică în bolile infecțioase etc.

Au fost elaborate și implementate cu succes în practica antiepidemică un șir de mijloace noi cum ar fi vaccinuri, dez-

the natural and social environment and that can affect health [1, 11].

Epidemiology contributes – both through its intervention at community and clinical level – to improving the quality of life and obtaining maximum benefits in promoting health for the majority of the population, being recognized that as people are healthier, they become more able to contribute to social and economic development. Such a development will, in turn, make available the additional resources and social energy necessary for the development of society.

Epidemiology generates information for decision-making at all levels of the healthcare system, including information for both individuals and the general public [1].

At present, worldwide epidemiology is estimated to selectively focus on combating health risks, thus eradicating poverty directly or indirectly. Epidemiology catalyzes the development of society by supporting activities that promote health and prevent disease in the community.

It is unanimously accepted that epidemiology stimulates, through education, the participation of the community, individuals and families in taking responsibility for their own and others' health and well-being. People are encouraged to cultivate their ability to appreciate a risk situation and to assess the various possibilities to eliminate it.

Finally, epidemiology, through the method of epidemiological surveillance, ensures the elaboration of what the WHO defines as the “*National Health Program*”, which consists mainly in assessing health problems at the national level, depending on the socioeconomic context, in identifying susceptible areas to change and in the formulation of priority programs leading to it.

In promoting the ever-present Hippocratic concept of prevention, epidemiology provides the guidelines for universal contemporary medicine to make “*the art of preventing disease*” instead of “*medicine, art of fighting disease*”. This concept is still found in the WHO's definition of public health “*Public health is a science, an art of preventing disease through collective action*”. Epidemiology has been and continues to be a journey through time, place and person.

Notorious international discoveries

The achievement of numerous valuable studies and great discoveries in the epidemiology of contagious diseases, which can be considered as a real revolution in epidemiology began in the twentieth century. The essence and legitimacy of the epidemic process was revealed, the epidemiology of contagious diseases was studied, the sources (reservoir) of pathogens, the mechanism, pathways and transmission factors, the role of collective receptivity / immunity, social (anthropogenic) and natural factors in the development of epidemic process were established, prevention and control measures for each infection were elaborated, the notion of epidemiological surveillance in infectious diseases were formulated etc.

A number of new means such as vaccines, disinfectants, antibacterial and antiviral drugs, serums and immunoglobulins etc. have been successfully developed and implemented in

infectante, medicamente antibacteriene și antivirale, seruri și imunoglobuline etc. Implementarea acestor realizări științifice a condus pentru prima dată în istoria omenirii la o diminuare excepțională a morbidității prin maladii contagioase. Nu mai au loc epidemii de variolă sau pestă, multe din maladii se înregistrează la nivel sporadic, iar altele, în unele teritorii, au fost eradicate definitiv [1, 12, 13, 14].

Sunt de menționat meritele lui Ion Cantacuzino, discipolul savantului Ilia Mecinikov – laureat al Premiului Nobel, a desfășurat o bogată activitate de cercetare privind vibrionul holerei și vaccinarea antiholerică, imunizarea activă împotriva dizinteriei și febrei tifoide, a implementat în 1922 vaccinarea profilactică împotriva tuberculozei [15].

În 1994, Pière Délors a elaborat conceptul de medicină a omului sănătos (MOS), preluat și dezvoltat, ulterior, de alți specialiști. El l-a considerat unul dintre cele două compartimente fundamentale ale medicinei moderne. Nimeni nu a văzut în MOS un oponent al medicinei omului bolnav (MOB), dar, dimpotrivă, s-au întrevăzut beneficii de mare valoare pentru ambele domenii. Conceptul de MOS a fost redimensionat în Programul OMS „Sănătate pentru toți în anul 2000” [10].

Numai în ultimii 20-30 de ani în lume au apărut sau au fost descoperite zeci de noi infecții și invazii, cum ar fi yersinioza, campilobacterioza, hepatitele virale E, C, F, G, infecția rotavirală, infecția cu *Escherichia coli* 0157:H7, infecția cu *Vibrio cholerae* 0:139 Bengal, infecția cu *Haemophilus influenzae*, legioneloză, borelioză, hlamidioză, infecțiile provocate de virusurile Marburg, Lassa și Ebola, infecția spongiformă, sarcocistoza, criptosporidioza, microsporidioza, izosporoză, cyclosporoza, infecția HIV, pneumonia atipică cu sindrom respirator acut sever, iar în ultimul timp – gripa aviară și gripa pandemică de tip nou A(H1N1). Ultimele patru infecții au provocat panică în întreaga lume [15].

Epidemiologia comunitară și clinică, prin evaluările sale, bazate pe o metodologie specifică, contribuie la elaborarea politicii și a programelor de promovare a sănătății la nivel național și mondial, concept luat în discuție în 1990, cu ocazia simpozionului organizat de OMS și Asociația Internațională de Epidemiologie având ca temă: „*The Challenge of Epidemiology*” (Provocarea Epidemiologiei) [11].

Cursul organizat în 1992 de către *Center of Disease Control* și *Emory University*, la Atlanta, Georgia, SUA, pentru personalul departamentelor implicate în promovarea sănătății populaționale, a avut o temă semnificativă: „*The Epidemiology in action*” (Epidemiologia în acțiune) [1, 11].

OMS reevaluează și reactualizează, periodic, orientările și obiectivele Declarației de la Alma-Ata din 6-12 septembrie 1978 privind „*Asistența primară a stării de sănătate*”, evidențiind rolul epidemiologiei și al medicinei preventive, în general, în promovarea sănătății, considerată a fi „un drept uman fundamental”, atingerea nivelului cel mai înalt posibil de sănătate fiind un scop social deosebit de important, la scară mondială, a cărui realizare necesită acțiunea altor sectoare sociale și economice, pe lângă cel al sănătății [1, 2].

O direcție nouă în domeniul epidemiologiei o abordează Dl Profesor Aurel Ivan, Catedra de epidemiologie, UMF „Gr. T. Popa”, Iași, România care, pentru prima dată, abordează

anti-epidemic practice. The implementation of these scientific achievements has led for the first time in human history to an exceptional decrease in morbidity from contagious diseases. There are no more epidemics of smallpox or plague, many of the diseases are recorded sporadically, and others, in some territories, have been permanently eradicated [1, 12, 13, 14].

It is worth mentioning the merits of Ion Cantacuzino, disciple of the scientist Ilia Mecinikov – Nobel Prize winner, carried out a rich research activity on cholera vibrio and cholera vaccination, active immunization against dysentery and typhoid fever, implemented in 1922 prophylactic vaccination against tuberculosis [15].

In 1994, Pière Délors developed the concept of healthy human medicine (HHM), which was later taken over and developed by other specialists. He considered it one of the two fundamental compartments of modern medicine. No one has seen an opponent of sick human medicine (SHM) in HHM, but on the contrary there have been valuable benefits for both areas. The concept of HHM has been resized in the WHO program “*Health for all in the year 2000*” [10].

In the last 20-30 years alone, dozens of new infections and invasions have appeared or been discovered in the world, such as yersiniosis, campylobacteriosis, viral hepatitis E, C, F, G, rotaviral infection, *Escherichia coli* 0157:H7, *Vibrio cholerae* 0:139 Bengal infection, *Hemophilus influenzae* infection, legionellosis, borreliosis, chlamydiosis, infections caused by Marburg, Lassa and Ebola viruses, spongiform infection, sarcocystosis, cryptosporidiosis, microsporidiosis, HIV, isosporosis, cyclosporiasis, severe acute respiratory syndrome, and lately avian influenza and pandemic influenza type A (H1N1). The last four infections have caused panic worldwide [15].

Community and clinical epidemiology, through its evaluations, based on a specific methodology, contributes to the development of national and global health promotion policy and programs, a concept discussed in 1990, during the symposium organized by WHO and the International Association of Epidemiology with the theme: “*The Challenge of Epidemiology*” [11].

The course, organized in 1992 by the Center for Disease Control and Emory University in Atlanta, Georgia, USA, for staff in departments involved in promoting population health, had a significant theme: “*The Epidemiology in action*” [1, 11].

The WHO periodically re-evaluates and updates the guidelines and objectives of the Alma-Ata Declaration of 6-12 September 1978 on “*Primary Health Care*”, highlighting the role of epidemiology and preventive medicine in general in promoting health, considered to be “*a fundamental human right*”, reaching the highest possible level of health being a very important social goal, on a global scale, the achievement of which requires the action of other social and economic sectors, in addition to health [1, 2].

A new direction in the field of epidemiology is approached by Professor Aurel Ivan, Chair of epidemiology, UMF “Gr. T. Popa”, Iasi, Romania, who for the first time addresses the subject of noncommunicable diseases. Thus, he publishes a series of papers that have made a valuable contribution to public health. These include: *Epidemiology of Noncommunicable Diseases* (1981), *Healthy Human Medicine, Problems of Modern*

subiectul maladiilor netransmisibile. Astfel, Dl Profesor Ivan publică o serie de lucrări care au adus o contribuție de valoare pentru sănătatea publică. Printre acestea, se numără: *Epidemiologia bolilor netransmisibile* (1981), *Medicina Omului Sănătos, Probleme de epidemiologie modernă* (1993), *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile* (2002) [9, 10, 12].

O contribuție valoroasă a adus-o și Dna Profesor Doina Azoică, șefa Catedrei de epidemiologie a UMF „Gr. T. Popa”, Iași, România, care a introdus *Epidemiologia clinică* ca și direcție obligatorie de învățământ în cadrul tuturor treptelor la Catedra de epidemiologie. Totodată, a contribuit la promovarea conceptului de Medicină Bazată pe Dovezi (*Evidence Based Medicine*) prin învățământul universitar și postuniversitar de Epidemiologie clinică; susținerea și coordonarea medicilor pentru o bună metodologie de cercetare în cadrul activităților Unității de Epidemiologie Clinică Iași, unitate de cercetare și învățământ medical în domeniul Epidemiologiei Clinice sau în cadrul altor Unități (UEC București, UEC Amiens și UEC Lyon din Franța); contribuții la modernizarea conceptelor în epidemiologia bolilor transmisibile emergente și reemergente și actualizarea informațiilor privitoare la procesul epidemiologic al bolilor infecțioase (2002); a elaborat primul ghid de spital din România pentru activitatea de prevenire a infecțiilor nosocomiale, cu obiectivul principal de creștere a interesului medicului clinician pentru o atitudine practică corectă în administrarea și monitorizarea antibioticoterapiei. În aceeași ordine de idei, este de menționat că Dna Profesor Doina Azoică a fost alături de USMF „Nicolae Testemițanu”, astfel implementând diferite programe de pregătire a specialiștilor din domeniul sănătății din Republica Moldova. În acest context, este de menționat formarea unității de Epidemiologie clinică și acreditarea ei în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”.

Contribuții autohtone

În domeniul epidemiologiei, Comunitatea științifică autohtonă a participat în continuu la prevenirea maladiilor transmisibile și netransmisibile prin realizarea diferitor studii epidemiologice, actuale pentru Republica Moldova la diferite etape de dezvoltare, contribuind, astfel, la reducerea semnificativă a morbidității prin aceste maladii, dar și al impactului medical, social și economic în țară. Este semnificativă contribuția profesorului Eli Naum Șleahov la dezvoltarea epidemiologiei științifice și practice [13]. El a elaborat clasificarea epidemiologică a bolilor infecțioase, a studiat sub toate aspectele zoonozelor. Un merit deosebit îi aparține profesorului E. Șleahov în studierea patogenezei și imunologiei antraxului. El este autorul preparatelor de diagnostic „Antraxina” și „Tetanina”. În 1998, Organizația Mondială a Sănătății a recomandat utilizarea preparatului „Antraxin” în medicină și veterinarie. Pentru prima dată în istorie, un preparat elaborat de savanții din Moldova a fost recomandat de cea mai influentă organizație mondială. Sunt înalt apreciate de către specialiști lucrările în domeniul imunostimulării procesului vaccinal, profilaxiei maladiilor infecțioase, mecanismului vertical de transmitere, realizate sub conducerea profesorului E. Șleahov. Pe lângă explorările teoretice, E. Șleahov a participat activ la organizarea și promovarea diverselor acțiuni antiepidemice pe teren și de instruire a

Epidemiology (1993), *Treatise on the Epidemiology of Communicable Diseases* (2002) [9, 10, 12].

A valuable contribution was also made by Professor Doina Azoică, head of the Chair of epidemiology, UMF "Gr. T. Popa", Iasi, Romania, who introduced Clinical Epidemiology as a compulsory course of education in all levels at the Chair of epidemiology. At the same time, he contributed to the promotion of the concept of Evidence Based Medicine through university and postgraduate education in Clinical Epidemiology; supporting and coordinating doctors for a good research methodology within the activities of the Iasi Clinical Epidemiology Unit, research and medical education unit in the field of Clinical Epidemiology or in other Units (CEU Bucharest, CEU Amiens, CEU Lyon – France); contributions to the modernization of concepts in the epidemiology of emerging and re-emerging communicable diseases and the updating of information on the epidemiological process of infectious diseases (2002); developed the first hospital guide in Romania for the activity of prevention of nosocomial infections with the main objective of increasing the interest of the clinician for a correct practical attitude in the administration and monitoring of antibiotic therapy. In the same vein, it is worth mentioning that Professor Doina Azoică was close to *Nicolae Testemitanu* SUMPh, thus implementing various training programs for health professionals in the Republic of Moldova. In this context, it is worth mentioning the formation of the Clinical Epidemiology unit and its accreditation within the *Nicolae Testemitanu* SUMPh.

Local contributions

The local scientific community in the field of epidemiology has continuously participated in the prevention of communicable and non-communicable diseases by conducting various current epidemiological studies for the Republic of Moldova at various stages of development, thus contributing to significantly reducing morbidity from these diseases, as well as medical, social, and economic impact in the country. Professor Eli Naum Shleahov's contribution to the development of scientific and practical epidemiology is significant [13]. He developed the epidemiological classification of infectious diseases, studied all aspects of zoonanthroponosis. A special merit belongs to Professor E. Shleahov in the study of the pathogenesis and immunology of anthrax. He is the author of the diagnostic preparations "Antraxina" and "Tetanina". In 1998, the World Health Organization recommended the use of "Antraxin" in medicine and veterinary medicine. For the first time in history, a medication developed by Moldovan scientists has been recommended by the world's most influential organization. The works in the field of immunostimulant of the vaccination process, prophylaxis of infectious diseases, vertical transmission mechanism, carried out under the leadership of Professor E. Shleahov, are highly appreciated by specialists. In addition to theoretical explorations, E. Shleahov actively participates in the organization and promotion of various anti-epidemic actions in the field and staff training. He trained 19 doctors and professors in medical sciences, as well as a large number of epidemiologists who today work in virtually all centers of pre-

cadrelor. A pregătit 19 doctori și doctori habilitați în științe medicale, precum și un număr mare de specialiști-epidemiologi, care activează până în prezent, practic, în toate centrele de medicină preventivă ale Moldovei și în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. Grație profesorului universitar E. Șleahov, la Catedra de epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, cercetările epidemiologice deja prin anii 70” sunt axate în diverse aspecte de supraveghere epidemiologică, cum ar fi problemele epidemiologiei regionale, elaborarea și perfecționarea metodelor de diagnostic și profilaxie în maladiile infecțioase, precum și ale epidemiologiei generale. Sub îndrumarea profesorului E. Șleahov este studiată eficacitatea măsurilor de vaccinoprofilaxie în rujeolă (M. Barabaș, 1970), particularitățile epidemiologice și criteriile de eradicare a brucelezei în Moldova (L. Andrieș, 1971), particularitățile regionale ale antraxului și măsurile de prevenire și eradicare (V. Prisacari, 1973), evaluarea epidemiologică a vaccinării contra antraxului cu utilizarea imunostimulatorilor cu levamizol și tactivin (V. Chicu, 1984; V. Gilca, 1988), argumentarea epidemiologică a măsurilor antihelmintiazice (M. Isac, 1983), elaborarea și evaluarea procedurii de sanare a purtătorilor de stafilococi (S. Buraciov, 1988) etc. Fiecare din aceste studii prezintă aspecte particulare, dar foarte importante în diverse compartimente ale epidemiologiei științifice și practice. Profesorul universitar Eli Naum Șleahov, personalitate marcantă în știința națională și mondială, talentat epidemiolog și pedagog, doctor habilitat în științe medicale, Om emerit al Republicii Moldova, membru activ al Academiei de Științe din New-York, s-a stins din viață în ziua de joi, 28 iulie 2005, în or. Netania (Israel), la cel de al 86-lea an de viață [1, 6].

Viorel Ion Prisacari (a.n. 1946) – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om emerit al Republicii Moldova, membru corespondent al Academiei Medicale din România, absolvent al primei promoții a Facultății de medicină preventivă, discipol al profesorului E. Șleahov, a participat activ la lichidarea epidemiei de holeră din anul 1995. Realizează numeroase cercetări în epidemiologia antraxului, rabiei, salmonelozelor, infecțiilor nosocomiale, infecției HIV/SIDA etc. De asemenea, de către profesorul V. Prisacari au fost elaborate conceptele „Supravegherea epidemiologică a sănătății publice la nivel național”, „Epidemiologia ecologică” și „Epidemiologia clinică”. V. Prisacari realizează primul studiu complex consacrat supravegherii epidemiologice cu tema: „Optimizarea supravegherii epidemiologice în zoonozose cu scuturarea influenței factorilor antropurgici și naturali”, care s-a finalizat cu susținerea tezei de doctor habilitat în anul 1990 (consultant științific – Prof. E. Șleahov). Studiul a cuprins mai multe aspecte ale supravegherii epidemiologice în antrax, leptospiroze și rabie pe modelul Republicii Moldova, cum ar fi: diagnosticul epidemiologic cu determinarea factorilor de risc, prognoșticarea temporară și spațială a situației epidemogene, elaborarea măsurilor de asanare și a sistemelor de supraveghere epidemiologică la nivel național. Este unul din primele studii în supravegherea epidemiologică aplicativă. Un element important al studiului este aspectul metodologic de realizare a compartimentelor menționate, în special, al diagnosticului epidemiologic și de prognoștare spațială și temporară, în baza utilizării metodelor matematice și calculatoarelor performante. Iar ciclul de lucrări „Epidemiologia, modelarea,

preventive medicine of Moldova, as well as in the *Nicolae Testemitanu* SUMPh. Thanks to the university professor E. Shleahov, at the Chair of epidemiology of *Nicolae Testemitanu* SUMPh, in 1970's epidemiological research was focused on various aspects of epidemiological surveillance, such as regional epidemiology, development and improvement of methods of diagnosis and prophylaxis in infectious diseases, as well as general epidemiology. Under the guidance of Professor E. Shleahov effectiveness of measles vaccine prophylaxis measures were studied (M. Barabas, 1970), epidemiological features and criteria for brucellosis eradication in Moldova (L. Andries, 1971), regional features of anthrax and prevention and eradication measures (V. Prisacari, 1973), epidemiological evaluation of anthrax vaccination with the use of immunostimulators with levamisole and tactivin (V. Chicu, 1984; V. Gilca, 1988), epidemiological argumentation of antihelmintiasis measures (M. Isac, 1983), elaboration and evaluation of the sanitation procedure of staphylococcal carriers (S. Buraciov, 1988) etc. Each of these studies presents particular but very important aspects in various compartments of scientific and practical epidemiology. University professor Eli Naum Shleahov, prominent figure in national and world science, talented epidemiologist and pedagogue, professor in medical sciences, Emeritus of the Republic of Moldova, active member of the New York Academy of Sciences, passed away on Thursday, July 28, 2005, in the town of Netanya (Israel), at the 86th year of his life [1, 6].

Viorel Ion Prisacari – PhD, university professor, Emeritus of the Republic of Moldova, corresponding member of the Romanian Medical Academy, graduate of the first class of the Faculty of Preventive Medicine, disciple of Professor E. Shleahov, actively participated to the liquidation of the cholera epidemic since 1995. He carries out numerous researches in the epidemiology of anthrax, rabies, salmonellosis, nosocomial infections, HIV / AIDS infection etc. Also, by Professor V. Prisacari, the concepts “*Epidemiological surveillance of public health at national level*”, “*Ecological epidemiology*” and “*Clinical epidemiology*” are elaborated. V. Prisacari carries out the first complex study dedicated to epidemiological surveillance with the topic: “*Optimizing epidemiological surveillance in zoonoses with the influence of anthropurgical and natural factors*”, which ended with the thesis post-doctorate in 1990 (scientific advisor Prof. E. Shleahov). The study included several aspects of epidemiological surveillance in anthrax, leptospirosis and rabies on the model of the Republic of Moldova, such as: epidemiological diagnosis with determination of risk factors, temporary and spatial prediction of the epidemic situation, development of sanitation measures and systems of epidemiological surveillance on national level. It is one of the first studies in applied epidemiological surveillance. An important element of the study is the methodological aspect of the mentioned compartments, especially of the epidemiological diagnosis and of spatial and temporary forecasting based on the use of mathematical methods and high-performance computers. And the cycle of works, epidemiology, modeling, prognosis and epidemiological surveillance for leptospirosis in the Republic of Moldova in 1996, is awarded the Prize of the Academy of Sciences of Moldova. This study served as a methodo-

pronosticarea și supravegherea epidemiologică la leptospiroze în Republica Moldova” a fost distins în anul 1996 cu Premiul Academiei de Științe a Moldovei. Acest studiu a servit drept suport metodologic în efectuarea mai multor cercetări în optimizarea supravegherii epidemiologice. Atât publicațiile, cât și seminarele petrecute cu medicii epidemiologi pe la începutul anilor 90 au contribuit mult la conștientizarea și familiarizarea cercetătorilor și medicilor practicieni cu noțiunea de „supraveghere epidemiologică” și realizarea ei practică [17].

În continuarea acestui studiu pot fi menționate lucrările de doctorat, efectuate sub îndrumarea Dl Viorel Priacari, cum ar fi: „Contribuții la optimizarea metodelor de apreciere a autenticității și calității dezinfectiei” (V. Turcan, 1997) – model serios de supraveghere calitativă a măsurilor de dezinfectie, „Contribuții la optimizarea supravegherii epidemiologice în boala diareică acută etiologic nedeterminată” (A. Cotelea, 1999), „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile intraspitalicești postoperatorii” (T. Plop), „Optimizarea supravegherii sanitaro-epidemiologice la nivel de teritoriu rural” (V. Sofronie, 2002), „Contribuții la optimizarea educației pentru sănătate în infecțiile și invaziile intestinale” (E. Malai, 2006), „Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană” (A. Paraschiv, 2006), „Epidemiologia osteitei posttraumatice și unele măsuri de combatere” (S. Stoleicov, 2007). Au fost efectuate studii ample de optimizare a supravegherii epidemiologice, inclusiv, în zooantroponoze (V. Prisacari, V. Chicu), boala diareică acută etiologic nedeterminată (A. Cotelea), hepatita virală B (V. Gilca), infecțiile aerogene (M. Barabaș), infecția HIV/SIDA (V. Prisacari, L. Guțu, T. Chiriac), infecțiile septico-purulente nosocomiale (V. Prisacari, S. Buraciov, T. Plop, V. Sava, S. Stoleicov, A. Paraschiv, E. Roic, A. Șova), studiate particularitățile epidemiologice ale infecțiilor și invaziilor intestinale la etapa contemporană, evaluat nivelul de pregătire al populației în prevenția infecțiilor și invaziilor intestinale, elaborate mijloace moderne de educație pentru sănătate a diferitor contingente de populație în prevenția infecțiilor și invaziilor intestinale (V. Prisacari, E. Malai), aspectele socio-economice în bolile infecțioase, inclusiv, în osteita posttraumatică și hepatite virale (V. Prisacari, V. Tabac). Rezultatele obținute au stat la baza ordinilor respective ale MS, iar studiile „Supravegherea epidemiologică în boala diareică acută” (A. Cotelea) și ciclul de lucrări „Optimizarea supravegherii epidemiologice și elaborarea preparatelor antibacteriene” (V. Prisacari) au fost distinse cu premiul AȘM (anii 1998 și 2006, respectiv). Sub conducerea profesorului V. Prisacari au fost realizate numeroase studii științifice în domeniul epidemiologiei, care au permis identificarea celor mai actuale probleme de sănătate publică, cu evidențierea particularităților de manifestare în Republica Moldova și, totodată, elaborate recomandări pentru soluționarea acelor provocări la nivel național. Printre acestea, sunt: „Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană (pe modelul mun. Chișinău)”, (A. Paraschiv, 2006); „Epidemiologia osteitei posttraumatice și unele măsuri de combatere” (S. Stoleicov, 2007); „Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale în secțiile de neurochirurgie” (E. Roic, 2009); „Aspecte epidemiologice și sociale ale infecției cu HIV/SIDA în Republica Moldova” (L. Guțu, 2009); „Optimizarea monitoringului antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție

logical support in conducting several studies in optimizing epidemiological surveillance. Both publications and seminars with epidemiologists in the early 1990s contributed much to the awareness and familiarization of researchers and practitioners with the notion of "epidemiological surveillance" and its practical realization [17]. Further studies of this doctoral dissertation, carried out under the guidance of Viorel Prisacari, such as: "Contributions to the optimization of methods for assessing the authenticity and quality of disinfection" (V. Turcan, 1997) – a serious model of qualitative supervision of disinfection measures, "Contributions to the optimization of epidemiological surveillance in etiologically indeterminate acute diarrheal disease" (A. Cotelea, 1999), "Optimization of epidemiological surveillance in postoperative in-hospital infections" (T. Plop), "Optimization of sanitary-epidemiological surveillance at the level of rural territory" (V. Sofronie, 2002), "Contributions to the optimization of health education in intestinal infections and invasions" (E. Malai, 2006), "Epidemiology of nosocomial septic-purulent infections at the contemporary stage" (A. Paraschiv, 2006), "The epidemiology of post-traumatic osteitis and some control measures" (S. Stoleicov, 2007). Extensive studies have been performed to optimize epidemiological surveillance, including in zooanthroponosis (V. Prisacari, V. Chicu), etiologically indeterminate acute diarrheal disease (A. Cotelea), viral hepatitis B (V. Gilca), airborne infections (M. Barabas), HIV / AIDS infection (V. Prisacari, L. Gutu, T. Chiriac), septic-purulent nosocomial infections (V. Prisacari, S. Buraciov, T. Plop, V. Sava, S. Stoleicov, A. Paraschiv, E. Roic, A. Sova), studied the epidemiological peculiarities of intestinal infections and invasions at the contemporary stage, evaluated the level of preparation of the population in the prevention of intestinal infections and invasions, elaborated modern means of health education of different population contingents in the prevention of infections and intestinal invasions (V. Prisacari, E. Malai), socio-economic aspects in infectious diseases, including post-traumatic osteitis and viral hepatitis (V. Prisacari, V. Tabac). The results were the basis of the respective orders of the Ministry of Health, and the studies "Epidemiological surveillance in acute diarrheal disease" (A. Cotelea) and the cycle of work "Optimization of epidemiological surveillance and development of antibacterial preparations" (V. Prisacari) were awarded the ASM award (1998 and 2006, respectively). Under the leadership of Professor V. Prisacari, numerous scientific studies were conducted in the field of epidemiology, which identified the most current public health problems by highlighting the particularities of manifestation in the Republic of Moldova and also developed recommendations for solving these challenges at the national level. Among them are: "Epidemiology of septic-purulent nosocomial infections at the contemporary stage (on the model of Chisinau)" (A. Paraschiv, 2006); "Epidemiology of post-traumatic osteitis and some control measures" (S. Stoleicov, 2007); "Epidemiology and prevention of nosocomial infections in neurosurgery departments" (E. Roic, 2009); "Epidemiological and social aspects of HIV / AIDS infection in the Republic of Moldova" (L. Gutu, 2009); "Optimizing the monitoring of microbial antibiotic resistance in septic-purulent infections at the level of medical institution" (I. Berdeu,

medicală” (I., Berdeu, 2015); „Optimizarea supravegherii epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septico-purulente în staționările de profil traumatologie și ortopedie” (I. Baranetchi, 2016); „Particularitățile etiologice ale infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic” (D. Spătaru, 2018); „Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, prognostic și strategie de combatere” (A. Paraschiv, 2019). Sub redacția Prof. V. Prisacari a fost editat „Ghidul de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale”, edițiile I și II, care constituie rezultatul unei munci asidue și îndelungate în studierea particularităților epidemiologice ale infecțiilor nosocomiale în staționările medicale de divers profil. Astăzi, Ghidul reprezintă un material informativ de mare valoare pentru toți medicii clinicieni, fiind un material metodic și de conduită în combaterea infecțiilor nosocomiale [15, 17, 18].

Este de menționat și activitatea prodigioasă a dlui Petru Iarovoi (Agenția Națională de Sănătate Publică), care a contribuit la includerea unităților de asistență medicală pentru vaccinare care, ulterior, au fost completate cu medici specializați în vaccinologie. Această acțiune a redus considerabil riscul de infectare a persoanelor din grupurile cu risc epidemiologic. Astfel, s-a redus considerabil morbiditatea prin tifos exantematic, poliomielită, tetanos, difterie, rujeolă, tuse convulsivă ș.a. Odată cu deschiderea porților în fosta Uniune Sovietică, a sporit pericolul importului infecțiilor deosebit de periculoase. Implicarea Dlui Petru Iarovoi în protejarea hotarelor republicii prin crearea punctului de carantină sanitară cu 3 unități: la trecerea peste Prut, în zona s. Leușeni, apoi altul – la stația feroviară Ungheni și, totodată, elaborarea Ordinului „Despre intensificarea măsurilor de prevenție a infecțiilor deosebit de periculoase și convenționale”, a contribuit la prevenirea infecțiilor de import în țară. Un aport considerabil pentru sănătatea populației a fost și acțiunea împotriva construcției la Cuciurgan a unei stații atomo-electrice, prevăzută pentru cincinalul al IX-lea. Intuitiv, Dl. Petru Iarovoi nu a acceptat nici măcar examinarea documentelor propuse, deși conducerea de vârf a republicii insista foarte mult. Astfel, a fost posibil de prevenit o eventuală catastrofă nucleară pe teritoriul țării. E de menționat și faptul că, rezultatele obținute în Laboratorul epidemiologia hepatitelor virale, care activează timp de 22 de ani, au stat la baza Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 507 din 02.06.97. Este principalul autor al acestui program, precum și al altor documente cu caracter de directivă și instructaj privind combaterea hepatitelor virale. Datorită eforturilor depuse și consacrării totale în cercetările orientate în direcția respectivă, în ultimii ani s-au redus considerabil cazurile de morbiditate prin hepatita virală B și hepatita virală A [14, 19, 20].

O activitate îndelungată, dedicație, perseverență și devotament față de profesiunea de medic, precum și o contribuție semnificativă la fortificarea sănătății populației a demonstrat-o și Dl Constantin Spînu, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician (Agenția Națională de Sănătate Publică) – Omul, care stă la straja sănătății populației Republicii Moldova de aproape cinci decenii. A realizat numeroase cercetări, precum „Studierea infecției herpetice cronice in vitro și in vivo”, „Circulația

2015); “Optimizing the epidemiological surveillance of septic-purulent nosocomial infections in Traumatology and Orthopedics hospitals” (I. Baranetchi, 2016); “The etiological peculiarities of nosocomial septic-purulent infections in orthopedic-traumatological patients” (D. Spataru, 2018); “Chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Moldova: epidemiology, prognosis and control strategy” (A. Paraschiv, 2019). Under his editorship, the *Surveillance and Control Guide in Nosocomial Infections* was published, the first and second editions, which is the result of hard and long work on studying the epidemiological features of nosocomial infections in medical hospitals of various profiles. Today, the Guide is a valuable informational material for all clinicians as a methodical and conductive material in combating nosocomial infections [15, 17, 18]. It is necessary to mention the prodigious activity of Petru Iarovoi (National Agency for Public Health), which contributed to the inclusion of medical care units for vaccination, which were later supplemented by doctors specializing in vaccinology. This action has significantly reduced the risk of infecting people in epidemiological risk groups. Thus, morbidity was significantly reduced by exanthematic typhus, polio, tetanus, diphtheria, measles, whooping cough etc. With the opening of the gates in the former Soviet Union, the danger of importing particularly dangerous infections increased. Involvement of Petru Iarovoi in protecting the borders of the republic by creating a health quarantine point with three units: crossing the Prut, in the area of Leușeni village, then another at the Ungheni railway station and also drafting the Order on intensifying measures to prevent particularly dangerous and conventional infections, has helped prevent the importation of infections into the country. A considerable contribution to the health of the population determined his action to oppose a nuclear power station, the construction of which was planned for the ninth five-year period, in Cuciurgan. Intuitively, Petru Iarovoi did not even accept the examination of the proposed documents, although the top leadership of the republic insisted on it. Thus, it was possible to prevent a possible nuclear catastrophe on the territory of the country. It should also be mentioned that the results obtained in the laboratory of epidemiology of viral hepatitis, in which he has been active for 22 years, were the basis of the National Program for combating viral hepatitis B, C and D, approved by Government Decision of the Republic of Moldova no. 507 from 02.06.97. He is the lead author of this program, as well as other directive and training documents on the fight against viral hepatitis. Due to the efforts made and the total consecration in the research oriented in the respective direction, in the last years the cases of morbidity by viral hepatitis B and viral hepatitis A have been considerably reduced [14, 19, 20].

A long activity, dedication, perseverance and devotion to the medical profession, as well as a significant contribution to strengthening the health of the population was demonstrated by Mr. Spînu Constantin, PhD, academician (National Agency for Public Health), the man who has been guarding the health of the population of the Republic of Moldova for almost five decades. He has conducted numerous studies, such as “Study

enterovirusurilor în mediul ambiant”, „Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova”, Programe naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D și combaterea poliomielitei, „Caracteristica clinico-epidemiologică și particularitățile molecular-genetice ale infecției rotavirale în Republica Moldova”, „Hepatita virală B la lucrătorii medicali din Republica Moldova”, „Depistarea infecțiilor hemotransmisibile la utilizatorii de droguri injectabile” și multe altele, care au servit drept bază pentru elaborarea diferitor strategii de prevenire și control a maladiilor transmisibile. În acest context, Republica Moldova este una dintre primele țări din Europa de Est, care a fost declarată în 2002 „țară liberă de poliomielită”. Astfel, performanțele domnului Profesor C. Spînu au fost apreciate de către OMS prin conferirea Certificatului de apreciere și Insignei de Aur; a fost desemnat coordonator național al OMS în problemele de supraveghere și control al poliomielitei, gripei și hepatitelor virale. O investiție valoroasă a dlui Profesor Constantin Spînu a fost realizată prin participarea lui la proiectul internațional „Măsurile de pregătire, control și răspuns în pandemia de gripă”, în comun cu Banca Mondială, CDC Atlanta (SUA) ș.a., care s-a încununat cu fondarea Centrului Național de Gripă, acreditat și recunoscut de OMS, și integrat în rețeaua europeană și globală de supraveghere a acestei infecții. Este de menționat și faptul că Profesorul C. Spînu, în comun cu specialiștii Institutului Francis Crick, Marea Britanie, Londra și colegii din republică, sunt implicați în argumentarea și definitivarea formulei vaccinului gripal care, fiind utilizat la scară mondială, contribuie în prevenirea acestei infecții. De asemenea, au fost obținute rezultate performante privind elaborarea noilor metode de diagnostic, tratament și profilaxie a infecțiilor de genă virală (hepatite, gripa, infecția cu virusurile hemotransmisibile, herpes simplex, citomegalovirus, infecția cu virusul leucemiei cu celule T, HTLV1, HTLV2) [2, 3].

Un aport considerabil în supravegherea sănătății publice a avut și Dna Victoria Bucov, doctor habilitat (Agenția Națională de Sănătate Publică), care, din anul 1969 până în prezent este consacrată cercetărilor științifice în domeniul profilaxiei specifice a bolilor infecțioase. Studiile realizate, precum „Materialele cercetărilor ale reacțiilor cutanate la alergenul tetanic”, „Particularitățile procesului epidemic al rujeolei și principiile vaccinoprofilaxiei”, au permis evidențierea și rezolvarea sarcinilor studiului, precum și de a organiza cercetări experimentale epidemiologice, a analiza și generaliza rezultatele cercetărilor efectuate, a formula concluzii și recomandări argumentate pentru implementare în practică. Doamna Victoria Bucov a contribuit fructuos la activitățile epidemiologiei aplicative prin elaborarea a numeroaselor documente normative și metodice, elaborarea și realizarea a 4 Programe Naționale de Imunizări și a 3 studii populaționale internaționale în țară, precum și la instruirea medicilor în domeniul imunizărilor, prevenirii și combaterii bolilor contagioase.

Oportunități, provocări, perspective

În pofida progreselor la care epidemiologia a contribuit pentru sănătatea publică, mass-media are un impact considerabil as-

of chronic herpes infection in vitro and in vivo”, “Circulation of enteroviruses in the environment”, “Influenza, acute upper respiratory tract infections and severe acute respiratory infections in the Republic of Moldova”, National programs to combat viral hepatitis B, C and D, and the fight against poliomyelitis, “Clinical-epidemiological feature and molecular-genetic peculiarities of rotaviral infection in the Republic of Moldova”, “Viral hepatitis B in medical workers in the Republic of Moldova”, “Detection of hemotransmissible infections in injecting drugs” and many others that have served as a basis for the development of various strategies for the prevention and control of communicable diseases. In this context, the Republic of Moldova is one of the first countries in Eastern Europe, declared in 2002 a „Country free of polio”. Thus, the performance of the professor was appreciated by the WHO by conferring the Certificate of Appreciation and the Gold Badge, designated and national coordinator of the WHO in matters of surveillance and control of polio, influenza and viral hepatitis. A valuable investment of Professor Constantin Spînu was made through his participation in the international project “Preparedness, control and response measures in the influenza pandemic” jointly with the World Bank, CDC, Atlanta, USA etc., which co-founded with the National Influenza Center, accredited and recognized by the WHO and integrated into the European and global surveillance network for this infection. It is also worth mentioning that Professor C. Spînu, together with the specialists of the Francis Crick Institute, Great Britain, London and his colleagues from the republic are involved in arguing and finalizing the influenza vaccine formula that is used worldwide contributes to preventing this infection. Also, high-performance results were obtained on the development of new methods for diagnosis, treatment and prophylaxis of viral genesis infections (hepatitis, influenza, infection with blood-borne viruses, herpes simplex, cytomegalovirus, T-cell leukemia virus infection, HTLV1, HTLV2) [2, 3].

Considerable contribution in the supervision of public health also had the doctor habilitatus Victoria Bucov (National Agency for Public Health) which from 1969 until now is dedicated to scientific research in the field of specific prophylaxis of infectious diseases. Studies such as “Research materials of skin reactions to tetanus allergen”, “Particularities of the measles epidemic process and the principles of vaccinoprofilaxis” allowed highlighting and solving the tasks of the study, to organize experimental epidemiological research, analyze and generalize research results, formulate conclusions and reasoned recommendations for implementation in practice. Victoria Bucov contributed fruitfully to the activities of applied epidemiology by developing numerous normative and methodical documents, developing and conducting four National Immunization Programs, and three international population studies in the country, as well as training physicians in the field of immunizations, prevention and control of contagious diseases.

Opportunities, challenges, perspectives

Despite the progress that epidemiology has contributed to public health, the mass media has a considerable impact on

upra implementării și realizării măsurilor de prevenire și control a morbidității [21]. Astfel, informațiile greșite și eronate, difuzate prin intermediul rețelelor de socializare și mass-media, au contribuit la scăderea considerabilă a acoperirii vaccinale nu doar în Republica Moldova, dar și în întreaga lume.

Este de menționat și faptul că lumea se confruntă cu amenințarea bioterorismului. Astfel, evenimentele din 11 septembrie 2001, precum și pulberea de antrax trimisă în calitate de armă prin intermediul scrisorilor către Congres și mass-media, au determinat guvernele occidentale să ofere finanțare agențiilor de sănătate publică pentru a îmbunătăți pregătirea și răspunsul la bioterorism. Cu toate acestea, sistemele de supraveghere a sănătății publice pentru a detecta și a răspunde la boli cu tipare clinice sau epidemiologice necunoscute sau neobișnuite, rămân subdezvoltate și subevaluate [21].

În aceeași ordine de idei, schimbările climatice pot modifica prevalența agenților cauzali a bolilor și vulnerabilitatea populației, determinând dezastre naturale și provocând capacitatea de sănătate publică pentru a măsura și aborda nevoile de sănătate ale populațiilor afectate, fapt evidențiat în urma Uraganul Katrina din New Orleans, Louisiana, în 2006. De exemplu, după uragane, tulburarea apei și ale sistemelor ecologice pot favoriza apariția focarelor de holeră și ale bolilor transmise de vector [4].

Un fenomen inevitabil, care menține riscul de răspândire al maladiilor infecțioase, este migrația intensă a populației. Astfel, infecțiile nu cunosc hotare, acestea atacă persoana vulnerabilă, receptivă și se transmit în populația umană în cazul lipsei măsurilor de prevenire și control. Un exemplu demonstrativ este pandemia COVID-19, care s-a răspândit, practic, în toate țările lumii din cauza fenomenului de migrație.

Epidemiologii sunt pregătiți să servească interesul public pe baza unei științe îmbunătățite și a metodologiei din ce în ce mai bune. Ei se confruntă cu o serie de provocări de sănătate care se desfășoară în populație, cum ar fi îmbătrânirea, infecțiile emergente, obezitatea, sărăcia și degradarea mediului. Pentru a dezvolta o bază de dovezi corespunzătoare, epidemiologii trebuie să aibă acces la date, sprijin public, integrare cu alte discipline științifice și oportunități sporite de formare [21].

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Printre marile succese ale sănătății publice și ale epidemiologiei, se numără reducerile majore ale bolilor infecțioase și transmisibile. Cu toate acestea, apariția rezistenței microbiene și a pandemiilor de la agenți patogeni noi, precum HIV, gripa pandemică [21], SARS, MERS, SARS-CoV-2, prezintă mari provocări și impune pregătirea continuă în consolidarea capacității de răspuns.

Progresele rapide ale metodelor biologice, genetice, moleculare și celulare, au permis oamenilor de știință să descopere și să perfecționeze cunoștințele despre agenții bolii, interacțiunile dintre boli și gazdă și susceptibilitatea gazdelor [4, 21]. Astfel, pandemia provocată de virusul SARS-CoV-2 a consolidat întreaga societate științifică în identificarea

the implementation and re-implementation of measures to prevent and control morbidity [21]. Thus, the wrong and erroneous information disseminated through social networks and mass media contributed to the considerable decrease in vaccine coverage not only in the Republic of Moldova but also worldwide.

It is also worth mentioning that the world is facing the threat of bioterrorism. Thus, the events of September 11, 2001 and the anthrax powder sent as a weapon through letters to Congress and the media, led Western governments to provide funding to public health agencies to improve preparedness and response to bioterrorism. However, public health surveillance systems to detect and respond to diseases with unknown or unusual clinical or epidemiological patterns remain underdeveloped and underestimated [21].

In the same manner, climate change can change the prevalence of disease-causing agents and the vulnerability of the population, causing natural disasters and causing public health capacity to measure and address the health needs of affected populations, as evidenced by Hurricane Katrina in New Orleans, Louisiana, in 2006. For example, after hurricanes, water disturbance and other ecological systems can favor outbreaks of cholera and vector-borne diseases [4].

An inevitable phenomenon, which maintains the risk of spreading infectious diseases is the intense migration of the population. Thus, infections know no borders, they attack the vulnerable, receptive person and are transmitted among the human population in the absence of measures to prevent and control them. A demonstrative example is the COVID-19 pandemic that has spread to virtually every country in the world due to the phenomenon of migration.

Epidemiologists are prepared to serve the public interest on the basis of improved and better methodological science. They face a number of health challenges facing the population, such as aging, emerging infections, obesity, poverty and environmental degradation. To develop an evidence base to overcome the health effects of these challenges and to take full advantage of opportunities, epidemiologists must have access to data, public support, integration with other scientific disciplines, and increased training opportunities [21].

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

Major successes in public health and epidemiology include major reductions in infectious and communicable diseases. However, the emergence of microbial resistance and pandemics from new pathogens, such as HIV, pandemic influenza [21], SARS, MERS, SARS-CoV-2 presents major challenges, and requires continued training to strengthen response capacity.

Rapid advances in genetic, molecular, and cellular biological methods have allowed scientists to discover and refine knowledge about disease agents, disease-host interactions, and host susceptibility [4, 21]. Thus, the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has strengthened the entire scientific society in identifying virologic and epidemiological features in terms of transmission, spread, clinical manifestations, thera-

particularităților virusologice și epidemiologice vis-a-vis de transmitere, răspândire, manifestările clinice, managementul terapeutic și măsuri de prevenire și control la nivel global și adaptarea acestora la nivel național. Aplicarea studiilor epidemiologice descriptive la prima etapă, ulterior – a celor analitice, au contribuit la înțelegerea mai bună a particularităților de manifestare a acestei boli în populația umană. La etapa actuală, s-a reușit reducerea morbidității prin COVID-19 în numeroase țări (Elveția, Germania, Țările de Jos, Norvegia, Suedia etc.). Totuși, riscul de răspândire și creșterea numărului de cazuri, atât în Republica Moldova, cât și în întreaga lume persistă din cauza migrației intense și, nu în ultimul rând, al ignoranței populației față de măsurile de protecție recomandate de specialiștii epidemiologi. Totodată, implicarea factorilor cu putere de decizie politică în gestionarea riscurilor biologice care amenință sănătatea publică, generează un impact nefavorabil asupra situației epidemiologice din țară.

Iar spre final, aș vrea să închei cu un citat relatat de Harold S. Kushner (2001): „*În analiza finală, întrebarea de ce se întâmplă lucruri rele oamenilor buni nu este oportună. Nu mai întreba de ce s-a întâmplat ceva, ci întreabă cum vom răspunde, ce intenționăm să facem acum, după ce s-a întâmplat*” [22].

peutic management and prevention and control measures globally and their adaptation to national level. The application of descriptive epidemiological studies at the first stage, later and the analytical ones contributed to the better understanding of the particularities of manifestation of this disease in the human population. At the current stage, it has been possible to reduce morbidity with COVID-19 in many countries such as Switzerland, Germany, the Netherlands, Norway, Sweden etc. However, the risk of spreading and increasing the number of cases both in the Republic of Moldova and around the world persists, due to intense migration, and last but not least the ignorance of the population towards the protection measures recommended by epidemiologists. At the same time, the involvement of political decision-makers in the management of biological risks with the threat of public health, generates an unfavorable impact on the epidemiological situation in the country.

And towards the end, I would like to end with a quote from Harold S. Kushner (2001): „*In the final analysis, the question of why bad things happen to good people is not appropriate, no longer ask why something happened, but ask how we will answer, what we intend to do now, after what has happened*” [22].

Referințe / references

1. Prisacari V. Epidemiologia generală. Bazele medicinei prin dovezi. Chișinău, 2012.
2. Duda Rene Corneliu. Sănătate publică și management. Iași, 1996, 216 p.
3. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. Clinical Epidemiology. Williams and Wilkins, a Waverly Company, Baltimore, 1996.
4. Gordis L. Epidemiology. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000.
5. Epidemiology: a problem-solving journey. *American Journal of Epidemiology*. [cited 2020 Jun 8]. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/169/2/127/96910>.
6. Jekel J., Elmore J., Katz D. Epidemiology, biostatistic and preventive medicine. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
7. Iarvoi Petru. Combaterea bolilor infecțioase în Republica Moldova. Chișinău, 2012.
8. Frumkin H., Hess J., Lubner G., Malilay J., McGeehin M. Climate change: the public health response. Vol. 98. *Am. J. Public Health*, 2008; 435-45.
9. Ivan A., Ionescu Tr., Teodorovici Gr. Epidemiologia bolilor ne-transmisibile. Editura medicală, București, 1981, 668 p.
10. Ivan Aurel. Medicina omului sănătos: probleme de epidemiologie modernă. București, 1993.
11. Czernichow P., Chaperon J., Le Coutour X. Epidemiologie. Ed. Masson, Paris, 2001.
12. Ivan Aurel. Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile. Editura Polirom, Iași, 2002, 837 p.
13. Șleahov Eli N. Un centenar de cercetări ale răspunsului imun în antrax: achiziții, paradoxuri, probleme. Alocuțiune aniversară la 80 de ani. Chișinău, 2000.
14. Iarvoi P. Un semicentenar de activitate în domeniul medicinei preventive. Alocuțiune aniversară la 75 de ani. Chișinău, 2007.
15. Prisacari Viorel. Realmentele epidemiologie. 70 ani de activitate. Chișinău, 2016.
16. Prisacari V. Catedra de epidemiologie la 50 de ani de la fondare. Chișinău, 2017.
17. Duca Gh., Ababii I. Paraschiv A. De strajă sănătății publice: membrul corespondent al AȘM Viorel Prisacari la 70 ani. *Academos*, 2016; 1: 182-3.
18. Prisacari V. Supravegherea epidemiologică: principiile și sistemul de funcționare la nivel național. Optimizarea supravegherii epidemiologice. Chișinău, 2006, p. 3-15.
19. Ababii I. Omagiu la 75 de ani. Petru Iarvoi – unul dintre patriarhii serviciului sanitaro-epidemiologic din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management*, 1996; 53-60.
20. Belâi L., Țopa T. Prisăcar în stupăria vieții. Chișinău, 2016.
21. Ness R., Andrews E., Gaudino J., Newman A., Soskolne C., Stürmer T. et al. The future of epidemiology. *Acad. Med.*, 2009; 84 (11): 1631-7. <http://journals.lww.com/00001888-200911000-00047>.
22. Kushner H. When bad things happen to good people: twentieth anniversary edition. New York, NY: Schocken Books, 2001.
23. Spînu C. Medici-savanți, pedagogi și manageri în Sănătate Publică. Constantin Spînu la 70 de ani. Chișinău, 2020.



ARTICOL SPECIAL

Incursiune în istoricul reumatologiei, de la origini la prezent

Lucia Mazur-Nicorici

Disciplina reumatologie și nefrologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Lucia Mazur-Nicorici, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina reumatologie și nefrologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: lucia.mazur@usmf.md

Introducere

Reumatologia este specialitatea medicală care se ocupă de diagnosticul și îngrijirea bolilor și tulburărilor funcționale ale țesutului conjunctiv și sistemului musculoscheletal [1]. Cuvântul reumatologie își are originea de la *rheuma* (greacă) – curent, curgere și este menționat încă în antichitate de Hippocrates (460-370 î.Hr.). Istoria reumatologiei poate fi urmărită din cele mai vechi timpuri. Boli precum guta și osteoartrita au fost predominante la oamenii antici. Multe schelete antice prezintă semne de gută și osteoartrită. Modificările găsite în mumia regelui egiptean Ramses al II (3300 de ani) sugerează o spondilită anchilozantă [2]. Charaka Samhita, un eminent medic din perioada antică în cartea sa despre medicina indiană oferă descrierea mai multor variante de artrită, inclusiv artrita reumatoidă (AR), pe care a denumit-o „*Vishkantha*”, adică articulații dureroase [3]. Medicul, scriitorul și filosoful Galen C. (130-210 î.Hr.) a descris tofii, depozitele de urat monosodic cristalizate prezente în gută [4]. Medicul francez Guillaume de Baillou (1538-1616) este cel care a introdus termenul „*rheumatism*” pentru afecțiunile articulare în cartea sa intitulată „*Cartea despre reumatism și dureri de spate*”, contribuție pentru care a fost recunoscut drept tatăl reumatologiei [5]. Thomas Sydenham (1624-1689), supranumit „*Hipocratul englez*” a descris caracteristicile clinice ale febrei reumatice și a dat o descriere clasică a coreei. Termenul sclerodermă provine din limba greacă – „*sclero*”, care înseamnă dur sau indurație și „*derma*” – piele. De asemenea, Hipocrates a fost primul care a descris boala drept „*piele îngroșată*”. Prima descriere detaliată a bolii aparține medicului italian Carlo Curzio – la mijlocul ani-

SPECIAL ARTICLE

Incursion in the history of rheumatology, from origins to the present

Lucia Mazur-Nicorici

Discipline of rheumatology and nephrology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Lucia Mazur-Nicorici, PhD, assoc. prof.

Discipline of rheumatology and nephrology

Department of internal medicine department

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: lucia.mazur@usmf.md

Introduction

Rheumatology is the medical specialty that helps in the diagnosis and care of diseases and functional disorders of the connective tissue and the musculoskeletal system [1]. The word rheumatology originates from “*rheuma*” (from Greek) – current, flow and is still mentioned in antiquity by Hippocrates (460-370 BC). The history of rheumatology can be traced back to ancient times. Diseases such as gout and osteoarthritis were prevalent in ancient people. Many ancient skeletons show signs of gout and osteoarthritis. Changes found in the mummy of Egyptian King Ramses II (3300 years) suggest ankylosing spondylitis [2]. Charaka Samhita, an eminent physician of ancient times in his book about Indian Medicine, describes several types of arthritis, including rheumatoid arthritis (RA), which he called “*vishkantha*”, meaning painful joints [3]. The physician, writer and philosopher Galen C. (130-210 BC) described tophi, crystallized monosodium urate deposits present in gout [4]. The French physician Guillaume de Baillou (1538-1616) introduced the term “*rheumatism*” for joint disease in his book “*The Book about Rheumatism and Back Pain*”, a contribution for which he was recognized as the father of rheumatology [5]. Thomas Sydenham (1624-1689), nicknamed the “*English Hippocrates*”, described the clinical features of rheumatic fever and gave a classical description of Chorea. The term scleroderma comes from the Greek – “*sclero*”, which means rough, or induration and “*dermis*” – skin. Hippocrates was also the first who described the disease as “*thickened skin*”. The first detailed description of the disease belongs to the Italian physician Carlo Curzio – In the mid-

lor 1700. În altă ordine de idei, William Heberden (1710-1801) a descris tumefierea nodulară a articulațiilor interfalangiene distale în osteoartrită, cunoscută ulterior ca nodulii Heberden [7, 8]. La mijlocul secolului XIX Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) a introdus termenul de artrită reumatoidă [6].

Mai târziu, Still G. a descris o variantă clinică a artritei reumatoide, numită după el în 1897 sindromul Still [7]. În 1924 Doctorul Felty A. a descris trăsăturile unei variante de artrită reumatoidă cunoscută în prezent ca sindromul Felty [8]. În anul 1838 Laurent-Theodore Biett (1881-1840) a descris lupusul ca fiind un eritem centrifug (*érythème centrifuge*), redenumit în 1850 drept lupus eritematos, iar în 1851 Pierre Louis Alphée Cazenave a descris primul caz al acestei boli [9]. Segregarea lupusului în formă discoidă și sistemică este efectuată de Kaposi în 1872 [10]. Ulterior – la 1895 – Sir William Osler a descris manifestările sistemice ale lupusului [11].

Descoperiri notorii internaționale

În secolul XX, Reumatologia s-a dezvoltat ca o bine recunoscută specialitate a medicinei. Medicii americani, Bernard Comroe și Joseph Lee Hollander au lansat termenul de reumatolog în 1940 [13], iar printre bolile tratate de medicii reumatologi se înscriu bolile autoimune, ce includ peste 200 de diferite afecțiuni, precum lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, sindromul Sjogren, miopatiile inflamatorii idiopatice. De asemenea, pe aceeași listă intră atât bolile inflamatorii – artrita reumatoidă și spondilita anchilozantă, cele degenerative ca artrozele periferice sau spondilozele, cât și bolile metabolice, precum guta.

La începuturile imunologiei (în 1906), Wassermann a dezvoltat un test de fixare a complementului prin o reacție de aglutinare pentru diagnosticul de sifilis – așa-numitul test Wassermann. Anul 1948 a fost un an de reper în reumatologie, deoarece au fost făcute trei descoperiri importante. Hargraves *et al.* au descoperit fenomenul lupic. Ei au demonstrat că fenomenul celulelor lupice a fost legat de un factor seric prezent la pacienții cu LES, care a reacționat cu materialul nuclear. Ulterior, acest factor a fost denumit factorul antinuclear, care este esențial pentru diagnosticul serologic al lupusului eritematos sistemic [14]. Harry Rose M. și Erik Waaler au descoperit factorul reumatoid, observând aglutinarea eritrocitelor de berbec sensibilizate de serurile pacienților cu AR, acesta devenind un test de diagnostic serologic [15]. Phillip Hench *et al.* au introdus corticosteroizii (cortisol) în tratamentul artritei reumatoide, succes pentru care au fost distinși în același an cu premiul Nobel [16].

În ultimii 50 de ani reumatologia a avansat extrem de prodigios, în special datorită diagnosticului îmbunătățit ca urmare a progreselor din imunologie, biologia moleculară, genetică și imagistică. În ultimele patru decenii pentru majoritatea afecțiunilor reumatice au fost dezvoltate criteriile de clasificare și diagnostic specific al diferitor entități, iar scopul principal al specialistului reumatolog este menținerea calității vieții pacientului, ajustarea tratamentului corespunzător și minimalizarea consecințelor și complicațiilor bolii. Deși este cunoscută din timpuri străvechi, prin prisma lui Hippocrates sau Sidenham, reumatologia traversează o continuă

1700s. In the same context, William Heberden (1710-1801) described nodular swelling of the distal interphalangeal joints in osteoarthritis, later known as Heberden's nodules [7, 8]. In the mid-19th century, Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) introduced the term rheumatoid arthritis.

Later, Still G. described a clinical variant of rheumatoid arthritis, named after him in 1897 Still syndrome [7]. In 1924, Dr. A. Felty described the features of one variant of rheumatoid arthritis nowadays known as Felty's syndrome. In 1838 Laurent-Theodore Biett (1881-1840) described lupus as a centrifugal erythema (*érythème centrifuge*), renamed lupus erythematosus in 1850, and in 1851 Pierre Louis Alphée Cazenave described the first case [9] of this disease. Division of lupus in discoid and systemic form was performed by Kaposi in 1872 [10]. Later – in 1895 – Sir William Osler, described the systemic manifestations of SLE.

Notorious international discoveries

In the twentieth century, Rheumatology developed as a well-known specialty of medicine. American physicians Bernard Comroe and Joseph Lee Hollander, launched the term rheumatologist in 1940, [13] and diseases treated by rheumatologists include autoimmune diseases, which include more than 200 different conditions, such as systemic lupus erythematosus, scleroderma, Sjogren's syndrome, idiopathic inflammatory myopathies. Also on the same list are inflammatory diseases – rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, degenerative diseases such as peripheral osteoarthritis or spondylosis and metabolic diseases such as gout.

At the beginning of immunology (in 1906) Wassermann developed a test for fixation of complement by an agglutination reaction for the diagnosis of syphilis – the so-called Wassermann test. The 1948 was a meaningful year in rheumatology, as three important discoveries were made. Hargraves *et al.* discovered the lupus phenomenon. They showed that the phenomenon of lupus cells was related to a serum factor present in patients with SLE, which reacted with the nuclear material. This factor was later called the antinuclear factor, which is essential for the serological diagnosis of systemic lupus erythematosus [14]. Harry M. Rose and Erik Waaler discovered the rheumatoid factor, observing the agglutination of ram erythrocytes sensitized by the sera of RA patients, which became a serological diagnostic test [15]. Phillip Hench *et al.* introduced corticosteroids (cortisol) in the treatment of rheumatoid arthritis, a success for which they were awarded in the same year as the Nobel Prize [16].

In the last 50 years, rheumatology has advanced extremely prodigiously, especially due to improved diagnosis as a result of advances in immunology, molecular biology, genetics and imaging. In the last four decades for most rheumatic diseases, the criteria for classification and specific diagnosis of different entities have been developed, and the main goal of the rheumatologist is to maintain the patient's quality of life, adjust appropriate treatment and minimize the consequences and complications of the disease. Although it has been known since ancient times, in accordance with Hippocrates or Sidenham, rheumatology goes through a continuous metamorphosis, be-

metamorfoză, fiind armonizată perfect la graniță dintre specialități și astfel beneficiază de progresele remarcabile ale științelor limitrofe medicinei [17]. Nu în zădar, în epoca contemporană, reumatologia este percepută ca artă și știință, profesiunea de reumatolog solicitând angrenarea în multiple domenii de cunoaștere.

În ultimele trei decenii s-au adus contribuții considerabile la înțelegerea etiopatogeniei, au fost elaborate criteriile de clasificare și diagnostic, în ritm intens s-a descifrat o paletă largă de anticorpi ale acestor afecțiuni, mai mult decât atât, s-au dezvoltat noi tehnici imagistice de performanță pentru diagnosticul precoce. O atenție deosebită a fost atribuită tratamentului patogenetic, fiind aplicat tot mai energic tratamentul personalizat cu posibilitatea utilizării preparatelor biologice și a terapiei genice. Acestea toate au generat strategii noi, performante în vederea prevenției, curăției și inducerea remisiunii pe timp prelungit a acestor maladii, cuantificând și valorificând rezultatele [18]. Toate acestea au fost obținute din rezultatul studiilor clinice din medicina bazată pe dovezi desfășurate pe larg pe tot globul pământesc, atribuidu-le noi tipuri de evidențe. Controlul exact al bolii impune o monitorizare atentă a activității bolii, a toleranței medicamentului, efectelor adverse ce rămân elemente importante ale studiilor clinice, cu importanță deosebită [19]. Totodată, se atrage atenție la modificările prezentate și de către pacient asupra severității durerii, funcționalității, calității vieții, statutului global completând chestionare autoadministrate. Pentru verificarea actului medical este important de identificat domeniile și de selectat cele mai eficiente instrumente de măsurare a răspunsului la tratament și calității lui. De altfel, povara economică a bolilor reumatologice este grea: costurile acestora sunt estimate la peste 200 de miliarde de euro pe an în Europa [20]. Conform studiilor recente, acestea sunt cele mai scumpe, dintre toate bolile, pentru sisteme de îngrijire în sănătatea europeană. Astfel, au fost dezvoltate diverse scale și indici precum Chestionarul de evaluare a calității vieții forma scurtă SF-36 și estimarea sănătății – HAQ, Scorul activității bolii în artrita reumatoidă – DAS-28 și SLEDAI pentru LES [10]. Aceste sunt elemente determinante pentru clinicieni în evaluarea în mod obiectiv a gravității bolii și răspunsului la tratament. HAQ s-a stabilit ca instrument valoros, eficient și sensibil pentru măsurarea stării de sănătate [21]. Colegiul American de Reumatologie a dezvoltat criteriile ACR, denumite în mod obișnuit ACR 20 / 50 / 70, pentru a evalua dinamica rezultatelor tratamentului, cum ar fi durerea, activitatea bolii și activitatea fizică, evaluarea globală de către medic asupra activității bolii.

Evoluția tratamentelor aplicate în bolile reumatologice din timpurile străvechi și până în cele moderne a fost una exemplară, abordările fiind judicioase începând cu primii mari mediciști. Hippocrates, de exemplu, a început prin a recomanda pentru tratamentul gutei terapia purgativă, terapia dietetică. De asemenea, Hippocrates, apoi Sydenham și Galen, au pledat pentru apă și pâinea de orz pentru gută. Antonius Musa, în anul 10 d.Hr, a folosit cu succes terapia dietetică pentru a-l trata de reumatism pe împăratul Augustus. Medicul creștin bizantin, Alexandru de Tralles, a folosit cu succes col-

ing perfectly harmonized at the border between specialties and thus benefits from the remarkable advances of sciences bordering on medicine [17]. Not in vain in the contemporary era, rheumatology is perceived as an art and science, the profession of rheumatologist requiring involvement in multiple fields of knowledge.

In the last three decades, considerable contributions have been made to the understanding of the etiopathogenesis, the criteria for classification and diagnosis have been developed, a wide range of antibodies of these diseases have been deciphered at an intense rate, moreover, new performance imaging techniques have been developed for early diagnosis. Particular attention was paid to pathogenetic treatment, being applied more and more vigorously the personalized treatment with the possibility of using biological preparations and gene therapy. All of these have generated new, high-performance strategies to prevent, cure and induce prolonged remission of these diseases, quantifying and capitalizing on the results [18]. All of this has been obtained from the results of clinical trials in evidence-based medicine widely conducted around the globe, assigning them new types of evidence. Exact control of the disease requires careful monitoring of disease activity, drug tolerance, adverse effects that remain important elements of clinical trials, of particular importance [19]. At the same time, attention is drawn to the changes presented by the patient on the severity of pain, functionality, quality of life, global status by completing self-administered questionnaires. In order to verify the medical act, it is important to identify the areas and to select the most effective instruments for measuring the response to treatment and its quality. In fact, the economic burden of rheumatic diseases is heavy: their costs are estimated at over € 200 billion a year in Europe [20]. According to recent studies, these are the most expensive of all diseases for European health care systems. Thus, various scales and indices were developed such as the SF-36 short form quality of life assessment questionnaire and the health estimate – HAQ, Rheumatoid arthritis disease activity score – DAS-28 and SLEDAI for SLE [10]. These are key elements for clinicians in objectively assessing the severity of the disease and the response to treatment. HAQ has been established as a valuable, effective and sensitive tool for measuring health [21]. The American College of Rheumatology has developed ACR criteria, commonly named as ACR 20 / 50 / 70, to assess the dynamics of treatment outcomes, such as pain, disease activity and physical activity, and the physician's overall assessment of disease activity.

The evolution of treatments applied in rheumatological diseases from ancient times to modern times has been exemplary, the approaches being judicious starting with the first great physicians. Hippocrates, for example, began by recommending purgative therapy, dietary therapy, for the treatment of gout. Also, Hippocrates, then Sydenham and Galen pleaded for water and barley bread for gout. Antonius Musa, in 10 AD, successfully used dietary therapy to treat Emperor Augustus for the rheumatism. The Byzantine Christian physician Alexander de Tralles successfully used colchicine, an alkaloid derived from autumn crocus (*Colchicum autumnale*), for the treatment of gout in the sixth century. Sydenham at one time

chicina, un alcaloid derivat din brândușă de toamnă (*Colchicum autumnale*), pentru tratamentul gutei în secolul al VI-lea. Sydenham a descurajat la un moment dat toate formele de terapie purgativă, întrucât considera toate purgativele ca fiind toxice, redescoperită în 1763. Mai târziu, Garrod a sugerat că hiperuricemia poate fi controlată prin reducerea aportului de alimente bogate în purine. Doctorul Alexander Haig a confirmat acest lucru prin efectuarea de experimente asupra lui însuși și a publicat rezultatele [23].

Diferite forme de terapie în spondilita anchilozantă (SA), cum ar fi baia cu apă caldă și terapia cu apă rece au fost folosite încă din cele mai vechi timpuri pentru tratamentul bolilor reumatologice. Alte terapii încercate pentru artrită au fost exfuzia de sânge și combaterea iritanților. Egiptenii antici și asirienii foloseau extract de salcie pentru a reduce roșeața și durerea articulațiilor inflamate. Utilizarea agenților antiinflamatori, în epoca modernă, a început în secolul al XVI-lea. Edward Stone a folosit cu succes scoarța de salcie pentru febră la 50 de pacienți pe baza doctrinei semnăturilor. Johann Andreas Buchner a fost cel care a preparat salicina în 1828 – un extract parțial purificat din scoarță de salcie, iar Hammond Kolbe a sintetizat în 1859 acidul salicilic. Mai târziu, în 1897 Felix Hoffman a sintetizat acidul salicilic pur stabil, cunoscut în mod obișnuit sub denumirea de aspirină, fiind utilizată la scară largă pentru tratamentul AR și în febră reumatică.

În 1948 Philip Showalter Hench, reumatolog în Armata SUA, a administrat glucocorticoizi unui pacient cu AR, succesul reușit marcând începutul unei etape de revoluție în reumatologie. Pentru munca depusă asupra ariei de utilizare a glucocorticoizilor acesta împreună cu Edward Calvin Kendall și Tadeus Reichstein au fost distinși în 1950 cu premiul Nobel. Allopurinol a fost primul inhibitor al xantinei oxidazei care a fost utilizat în tratamentul gutei în 1963 [17]. George Hitchings și Gertrude Elion au primit premiul Nobel pentru medicină din 1988 pentru activitatea lor în dezvoltarea allopurinolului, azatioprinei și a altor cinci medicamente.

Un alt punct de reper pentru reumatologie a devenit anul 1968, când Malaviya *et al.* au folosit metotrexatul în tratamentul dermatomiozitei [18]. Metotrexatul cu doze mici a devenit medicament pivot pentru tratamentul mai multor boli reumatologice datorită eficacității înalte și toxicității scăzute, fiind dezvoltat de Yellapragada Subbarao, un om de știință indian. Acesta a fost aprobat pentru tratamentul AR de către Agenția SUA pentru Alimente și Droguri în 1988 (FDA). Doctorul Vane J. *et al.* au descifrat mecanismul de acțiune al aspirinei în anul 1970, când au demonstrat că aspirina blochează sinteza prostaglandinei E. Astfel a fost deschisă calea dezvoltării altor agenți antiinflamatori.

În 1951 Page a folosit pentru prima dată medicamentul antimalaric, chinacrina, pentru tratamentul lupusului. Clorochina a fost utilizată de Bagnall în 1957 pentru tratamentul bolilor reumatice, iar hidroxichlorochina este utilizată astăzi pe scară largă pentru tratamentul principalelor maladii reumatologice, datorită eficacității și profilului său de siguranță mai bun.

Introducerea agenților biologici de modificare a evoluției bolilor, cum ar fi infliximab, a devenit un succes de reper în

discouraged all forms of purgative therapy, as he considered all purgatives to be toxic, rediscovered in 1763. Garrod later suggested that hyperuricemia could be controlled by reducing the intake of purine-rich foods. Dr. Alexander Haig confirmed this by conducting experiments on himself and published the results [23].

Various forms of therapy in ankylosing spondylitis (AS), such as hot water bath and cold water therapy, have been used since ancient times for the treatment of rheumatic diseases. Other therapies tried for arthritis were blood transfusion and fighting irritants. The ancient Egyptians and Assyrians used willow extract to reduce redness and pain in inflamed joints. The use of anti-inflammatory agents in the modern era began in the 16th century. Edward Stone successfully used willow bark for fever in 50 patients based on the signature doctrine. Johann Andreas Buchner was the one who prepared salicin in 1828 – a partially purified extract from willow bark, and in 1859 Hammond Kolbe synthesized salicylic acid. Later, in 1897, Felix Hoffman synthesized pure stable salicylic acid, commonly known as aspirin, and it was widely used to treat RA and rheumatic fever.

In 1948 Philip Showalter Hench, a rheumatologist in the USA Army, administered glucocorticoids to a patient with RA, the great success marked the beginning of a revolutionary stage in rheumatology. For his work on the area of glucocorticoid use, with Edward Calvin Kendall and Tadeus Reichstein were awarded the Nobel Prize in 1950. Allopurinol was the first xanthine oxidase inhibitor to be used in the treatment of gout in 1963 [17]. George Hitchings and Gertrude Elion received 1988 Nobel Prize in Medicine, for their work in the development of allopurinol, azathioprine and five other drugs.

Another reference point for rheumatology became 1968, when Malaviya *et al.* used methotrexate in the treatment of dermatomyositis [18]. Low-dose methotrexate has become a pivotal drug for the treatment of several rheumatic diseases due to its high efficacy and low toxicity, being developed by Yellapragada Subbarao, an Indian scientist. It was approved for AR treatment by the US Food and Drug Administration in 1988 (FDA). Dr. J. Vane *et al.* deciphered the mechanism of action of aspirin in 1970, when they demonstrated that aspirin blocks the synthesis of prostaglandin E. This paved the way for the development of other anti-inflammatory agents.

In 1951 Page first used the antimalarial drug, quinacrine, to treat lupus. Chloroquine was used by Bagnall in 1957 for the treatment of rheumatic diseases, and hydroxychloroquine is widely used today for the treatment of major rheumatic diseases, due to its efficacy and better safety profile.

The introduction of biological evolution-modifying disease agents, such as infliximab, has become a remarkable success in the treatment of rheumatic diseases. Sir Ravinder Maini and Marc Feldmann in their pioneering work reported the presence of large amounts of tumor necrosis factor (TNF) in the blood and tissues of patients with rheumatoid arthritis, demonstrating the blocking effect of TNF on animal models with RA in 1992 [21]. In 1993, Elliott and Maini tested TNF blockers for the first time and reported amazing results, introducing drugs already on the market in 1999 [22]. Research

tratamentul bolilor reumatologice. Sir Ravinder Maini și Marc Feldmann în lucrarea lor de pionierat au raportat prezența unor cantități mari de factor de necroză tumorală (TNF) în sângele și țesuturile pacienților cu artrită reumatoidă, demonstrând efectul de blocare a TNF pe modelele de animale cu AR în 1992 [21]. În 1993, Elliott și Maini au testat pentru prima dată blocanții TNF și au raportat rezultate uluitoare, medicamentele fiind introduse pe piață deja în 1999 [22]. Cercetările au continuat în trialuri clinice pentru tratamentul de bază al principalelor maladii reumatologice invalidizante.

De-a lungul timpului, sarcina la pacientele cu lupus eritematos sistemic a reprezentat o provocare, atât pentru medicul curant, cât și pentru paciente. La ora actuală urmărirea pacientelor cu sarcină și boli autoimune necesită echipe de reumatologi și ginecologi bine instruiți. Așa se face că în ultimii ani, avem din ce în ce mai mulți copii sănătoși născuți de paciente cu lupus eritematos sistemic sau cu alte boli autoimune. Este extrem de importantă alegerea momentului de procreare, în funcție de activitatea bolii și terapiile urmate de pacientă. De regulă pentru a nu avea probleme nici mama, nici copilul, boala trebuie să fie inactivă și monitorizarea extrem de strictă, atât a bolii cât și a sarcinii. Dacă în trecut sarcina avea un deznodământ nefavorabil la aproximativ 43% dintre aceste paciente, în prezent, datorită progreselor terapeutice, procentul este de aproximativ 17%. Primul pas în obținerea acestui deziderat este planificarea sarcinii în colaborare cu medicul curant, precondiție pentru o rată mai mare de reușită. Având în vedere faptul, că boala și sarcina se influențează reciproc, este necesară evaluarea activității LES și identificarea situațiilor cu risc major atât pentru mamă, cât și pentru făt. Prezența anticorpilor antifosfolipidici crește riscul de avort spontan sau de preeclampsie, iar pozitivitatea pentru anticorpii anti-Ro și anti-La se poate asocia cu apariția lupusului neonatal. Una din cele mai rare complicații, dar și cea mai de temut, o reprezintă blocul atrio-ventricular, care poate să survină între săptămâna 18 și 24 de sarcină, motiv pentru care continuarea tratamentului cu hidroxiclorochină și evaluarea ecocardiografică între săptămânile 16 și 26 de sarcină sunt esențiale.

Privind modul cum sarcina influențează evoluția LES, nu există anumite particularități, însă riscul de exacerbare este de trei până la șase ori mai mare în ultimul trimestru de sarcină. Conform literaturii de specialitate, continuarea medicației admise în sarcină, precum hidroxiclorochina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina și tacrolimusul, este recomandată. O sarcină dusă cu succes până la capăt este posibilă la pacienta lupică și se bazează pe relația bună medic-pacient, pe complianța la tratament și colaborarea multidisciplinară.

Contribuții autohtone

Pe parcursul anilor doctorii și cercetătorii, absolvenți ai Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au tratat și au analizat eficiența diferitor formule curative în maladiile reumatologice. Stabilirea diagnosticului de lupus începe cu anii 50 ai secolului XX (Poliuhov M., Corovina T., Gurchina M., Babiuc C.). Administrarea intraarticulară a fost practică din anii 70 ai secol XX (Coșciug R., Doba V., Kovnațki V.). Preparatele imunosupresive au început a fi

has continued in clinical trials for the basic treatment of major disabling rheumatic diseases.

Over time, pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus has been a challenge for both physicians and patients. At present, the follow-up of patients with pregnancy and autoimmune diseases requires teams of well-trained rheumatologists and gynecologists. This is why in recent years we have more and more healthy children born by patients with systemic lupus erythematosus or other autoimmune diseases. It is extremely important to choose the time of procreation, depending on the activity of the disease and the therapies followed by the patient. Usually in order not to have problems neither mother nor child, the disease must be inactive and extremely strict monitoring of both the disease and the pregnancy. If in the past the pregnancy had an unfavorable outcome in about 43% of these patients, now, due to therapeutic advances, the percentage is about 17%. The first step in achieving this goal is to plan the pregnancy in collaboration with the attending physician, a precondition for a higher success rate. Given that the disease and pregnancy influence each other, it is necessary to assess the activity of SLE and identify situations of major risk for both mother and fetus. The presence of antiphospholipid antibodies increases the risk of miscarriage or preeclampsia and the positivity for anti-Ro and anti-La antibodies may be associated with neonatal lupus. One of the rarest complications, but also the most feared, is the atrioventricular block, which can occur between week 18 and 24 of pregnancy, which is why the continuation of hydroxychloroquine treatment and echocardiographic evaluation between weeks 16 and 26 of pregnancy are essential.

Regarding how pregnancy influences the evolution of SLE, there are no particular features, but the risk of exacerbation is three to six times higher in the last trimester of pregnancy. According to the literature, the continuation of medication admitted in pregnancy, such as hydroxychloroquine, sulfasalazine, azathioprine, cyclosporine and tacrolimus, is recommended. A successful pregnancy is possible in the lupus patient and is based on the good doctor-patient relationship, treatment compliance and multidisciplinary collaboration.

Native contributions

Over the years, doctors and researchers, graduates of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, have treated and analyzed the effectiveness of various curative formulas in rheumatic diseases. The diagnosis of lupus begins in the 50's of the twentieth century (Poliuhov M., Corovina T., Gurchina M., Babiuc C.). Intraarticular administration has been practiced since the 70's of the twentieth century (Coșciug R., Doba V., Kovnatski V.). Immunosuppressive drugs began to be widely used in the 70's of the twentieth century (Mazur M., Juc V., Mosneaga M., Groppa L.). The first pulse intravenous therapy with Prednisolone of 1000 mg each was performed in 1981 in a patient with acute systemic lupus erythematosus with a fascinating effect (Mazur M., Coșciug R., Neghină G.). Pulse oral therapy was introduced in 1995 (Mazur M., Stirbul A.).

Over time, the particularities of antiphospholipid syn-

folosite pe larg din anii 70 ai secolului XX (Mazur M., Juc V., Moșneaga M., Groppa L.). Prima puls terapie intravenoasă cu prednisolon a câte 1000 mg fost efectuată în 1981 la o pacientă cu lupus eritematos sistemic acut cu efect fascinant (Mazur M., Coșciug R., Neghină G.). Puls terapia perorală a fost introdusă în 1995 (Mazur M., Știrbul A.).

În timp, au fost descrise particularitățile sindromului antifosfolipidic la pacienții cu lupus eritematos sistemic și s-a inițiat tratamentul personalizat al diverselor forme de acest sindrom. Cu referire la tratamentul artritei reumatoide abordările au evoluat și s-au modificat esențial în ultimii 30 de ani: de la terapiile clasice dominate de medicamentele imunosupresoare de tip metrotexat, leflunomide s-a trecut la terapiile biologice, anticorpi monoclonali ce acționează țintit pe molecule și celule implicate în procesul inflamator (Groppa L., Popa S.). Ulterior, au fost descoperite și puse în aplicare medicamente sintetice îndreptate spre interiorul celulei, unde este blocată transmiterea semnalelor extracelulare. Este cazul inhibitorilor de Janus kinaze (JAK), iar avantajul noilor medicamente este administrarea lor orală, dar și eficacitatea clinică și siguranța, care sunt similare terapiilor biologice [23].

Terapia biologică în artrita reumatoidă, psoriazică și lupusul eritematos sistemic la adulți, dar și în practica pediatrică se administrează de la începutul secolului XXI (Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Sadovici-Bobeica V., Șalaru V., Garabajiu M., Loghin – Oprea N., Rotaru T.). Echipa autohtonă ce a evaluat aceste remedii în studii clinice multicentrice a adus contribuții valoroase pentru necesitatea utilizării inhibitorilor JAK în tratamentul artritei reumatoide, rezultatele fiind raportate în reviste de notorietate mondială (Mazur-Nicorici L., Vetrilă S., Mazur M., Sadovici V., Șalaru V., Rotaru T.).

Astfel în practica reumatologică din Republica Moldova au fost implementate principalele instrumente clinice de măsurare a activității bolii, a lezării organice, de estimare a calității vieții, a complianței la tratament, evaluarea comorbidităților, satisfacția de actul medical.

Elaborarea Registrului principalelor maladii reumatologice a fost inițiată în 2011, acesta fiind dezvoltat ulterior (Mazur M., Revenco N., Groppa L., Mazur-Nicorici L., Popa S.). Au fost publicate în reviste naționale și de peste hotare peste 500 de lucrări științifice consacrate principalelor maladii reumatologice, au fost editate monografiile, manuale, capitole de reumatologie. Au fost elaborate și susținute peste 30 teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale, dedicate domeniului reumatologiei, iar pentru principalele maladii reumatologice au fost gândite și editate protocoale clinice naționale. Au fost organizate congrese și conferințe cu tematică reumatologică, cu participarea a numeroși savanți din țară și de peste hotare. Peste 50 de specialiști reumatologi au participat la diferite congrese și conferințe internaționale, comunicările lor fiind apreciate de savanți versați în probleme de reumatologie.

A fost organizată „Școala pacientului cu lupus”, cursurile cărora sunt ținute în timp real și online din 2014, instruirea antrenând peste 300 de subiecți cu lupus sau membri ai familiilor lor.

drome in patients with systemic lupus erythematosus have been described and personalized treatment of various forms of this syndrome has been initiated. With regard to the treatment of rheumatoid arthritis, approaches have evolved and changed significantly in the last 30 years: from conventional therapies dominated by metrotexate and leflunomide-type immunosuppressive drugs, has moved to biological therapies, monoclonal antibodies that act on molecules and cells involved in the inflammatory process (Groppa L., Popa S.). Subsequently, synthetic drugs directed to the inside of the cell were discovered and applied, where the transmission of extracellular signals is blocked. This is the case with Janus kinase (JAK) inhibitors, and the advantage of the new drugs is their oral administration, but also their clinical efficacy and safety, which are similar to biological therapies [23].

Biological therapy in rheumatoid arthritis, psoriasis and systemic lupus erythematosus in adults, but also in pediatric practice is administered since the beginning of the XXIst century (Mazur M., Revenco N., Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Sadovici-Bobeica V., Șalaru V., Garabajiu M., Loghin-Oprea N., Rotaru T.). The local team that evaluated these remedies in multicenter clinical trials made valuable contributions to the need to use JAK inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis, the results being reported in world-renowned journals (Mazur-Nicorici L., Vetrila S., Mazur M., Sadovici V., Șalaru V., Rotaru T.).

Thus, in rheumatological practice in the Republic of Moldova were implemented the main clinical instruments for measuring disease activity, organic damage, estimating quality of life, treatment compliance, comorbidity assessment, satisfaction with medical treatment.

The elaboration of the Register of the main rheumatological diseases was initiated in 2011, this being developed later (Mazur M., Revenco N., Groppa L., Mazur-Nicorici L., Popa S.). More than 500 scientific papers dedicated to the main rheumatological diseases have been published in national and foreign journals, monographs, manuals, rheumatology chapters have been edited. Over 30 theses of doctor and doctor in medical sciences, dedicated to the field of rheumatology, were elaborated and defended, and for the main rheumatological diseases national clinical protocols were conceived and edited. Congresses and conferences on rheumatology were organized, with the participation of many scientists from the country and abroad. Over 50 rheumatologists have participated in various international congresses and conferences, their communications being appreciated by versed scientists in rheumatology problems.

The "Lupus Patient School" was organized, its courses have been held in real time and online since 2014, the training involving over 300 subjects with lupus or members of their families.

Opportunities, challenges, perspectives

The prevalence and high burden of rheumatic diseases (MR) presents a number of global challenges for the practice of rheumatology and more generally – for chronic diseases. Issues related to access to clinical care services, rheumatology education and research are particularly pressing in developing countries and rural areas, and the challenges facing these healthcare systems are hampering the progress of healthcare

Oportunități, provocări, perspective

Prevalența și povara ridicată a maladiilor reumatologice (MR) prezintă o serie de provocări globale pentru practicarea reumatologiei și mai general – pentru bolile cronice. Problemele referitoare la accesul serviciilor de îngrijire clinică, la educația și cercetarea reumatologică sunt deosebit de stricte în țările în curs de dezvoltare și în zonele rurale, iar provocările cu care se confruntă aceste sisteme medicale împiedică progresul asistenței medicale la nivel mondial. Cele mai importante probleme cu care se confruntă reumatologia în Republica Moldova este statutul social-economic (SES) inferior, suportul social insuficient, pacienții cu venituri joase, profesiile sub-remunerate, costurile înalte ale tratamentelor moderne, asigurarea insuficientă cu medicamente compensate, familiile incomplete, dezvoltarea asteniei și depresiei în primii ani de boală, invalidizarea frecventă.

În premieră au fost cercetați multidimensional, pacienții cu lupus eritematos sistemic, la care s-a estimat impactul bolii și povara acesteia asupra persoanei afectate, studiul făcând uz de metode moderne de investigare clinică, imunologică și de imunofenotipare a limfocitelor. Drept rezultat a fost emisă o viziune nouă asupra mecanismelor imunopatogenetice ale LES. O inițiativă inedită a fost și compararea evoluției lupusului cu debut în copilărie și la vârsta de adult cu evidențierea unor subtipuri de evoluție a bolii. Una dintre provocările investigaționale a constat în evaluarea suportului social, a bunăstării și satisfacției pacientului cu lupus prin chestionare autoadministrate. Au fost calculate costurile directe reale ale bolii din perspectiva pacientului și cele indirecte – prin pierderea productivității de muncă, absenteismul și prezentismul persoanei afectate în activitățile cotidiene. Au fost evidențiați factorii riscului de acutizare și spitalizare ce majorează cheltuielile de îngrijire a pacientului cu lupus eritematos sistemic.

A fost identificat un prototip inedit de management clinic, social și economic personalizat al pacientului cu LES, prin care s-a ameliorat efectiv monitorizarea pacienților, s-a elaborat și un model de abordare holistică a acestor pacienți pentru utilizare în practica clinică. S-au adus contribuții și la conturarea verigii patogenetice prin imunofenotiparea limfocitară, care a conjugat CD cu inflamația autoimună. Rezultatele cercetării au relevat importanța unei atenții sporite pentru accesul pacienților la servicii de sprijin conexe ca și suport social și economic pentru gestionarea corectă și eficientă a LES. Analiza legăturilor existente între variabilele socio-demografice, psihologice, medicale și satisfacția pacienților cu LES, extinde aria cunoașterii privind impactul acestor variabile pentru particularul afecțiunii autoimune. Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „*Lupusul eritematos sistemic la adult*”, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica clinică a secției IV a Institutului de Cardiologie și la clinica de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Bolile reumatologice reprezintă un grup de suferințe cu mecanisme patogene variate de tip imuno-inflamator sau

worldwide. The most important problems faced by rheumatology in the Republic of Moldova are lower socio-economic status (SES), insufficient social support, low-income patients, underpaid professions, high costs of modern treatments, insufficient insurance with reimbursed drugs, incomplete families, the development of fatigability and depression in the first years of illness, frequent disability.

For the first time, patients with systemic lupus erythematosus were multidimensionally researched, in which the impact of the disease and its burden on the affected person was estimated, the study using modern methods of clinical, immunological investigation and immunophenotyping of lymphocytes. As a result, a new vision was issued on the immunopathogenetic mechanisms of SLE. A unique initiative was the comparison of the evolution of lupus with onset in childhood and adulthood with the highlighting of subtypes of disease evolution. One of the investigative challenges was to assess the social support, well-being and satisfaction of the lupus patient through self-administered questionnaires. The real direct costs of the disease from the patient's perspective and the indirect ones were calculated – by losing labor productivity, absenteeism and the presence of the affected person in daily activities. The risk factors of exacerbation and hospitalization that increase the care costs of the patient with systemic lupus erythematosus were highlighted.

An original prototype of personalized clinical, social and economic management of the patient with SLE was identified, through which the monitoring of patients was effectively improved, and a model of holistic approach of these patients for use in clinical practice was developed. Contributions were also made to the shaping of the pathogenetic linkage by lymphocyte immunophenotyping, which conjugated CD with autoimmune inflammation. The results of the research revealed the importance of increased attention for patients' access to related support services as social and economic support for the correct and efficient management of SLE. The analysis of the existing links between socio-demographic, psychological, medical variables and the satisfaction of patients with SLE, expands the area of knowledge on the impact of these variables for the particular autoimmune disease. The results of the study were included in the National Clinical Protocol “*Systemic lupus erythematosus in adults*”, is applied in the teaching process of the Department of Internal Medicine, in the clinical practice of the Institute of Cardiology and at the Primary Health Care Clinic of Nicolae Testemițanu SMUPh.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

Rheumatological diseases represent a group of sufferers with various pathogenic mechanisms of immuno-inflammatory or degenerative type and frequent systemic manifestations, which in the context of the SARS-CoV-2 pandemic require a complex evaluation and individualized therapeutic approach. Patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases are considered to fall into a category of increased potential risk for infections in general [40, 41], both due to the patho-

degenerativ și frecvente manifestări sistemice, care în contextul pandemiei cu SARS-CoV-2 necesită o evaluare complexă și abordare terapeutică individualizată. Se consideră că pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun se încadrează într-o categorie de risc potențial crescut față de infecții în general [40, 41], atât din cauza mecanismului patogenetic al bolii, care presupune o disfuncție a sistemului imunitar, cât și din cauza tratamentelor imunosupresive frecvent utilizate pentru controlul acestor boli [22, 23]. Prezența unor factori de risc și a unor comorbidități sau complicații viscerale ale bolilor reumatice [24], poate crește suplimentar riscul de imunosupresie la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun: LES, Sclerodermia sistemică, MII, BMȚC, Boala Still. Este de reținut că pe cohorte publicate până în prezent nu există date care să demonstreze o creștere a riscului de infecție cu SARS-CoV-2 la pacienții cu boli reumatice de tip inflamator / autoimun, inclusiv la cei tratați cu terapii remisive. Excepție fac pacienții tratați cu doze de peste 10 mg de prednison pe zi, la care a fost identificat un risc mai mare de spitalizare pentru COVID-19.

Se consideră că un control corespunzător al activității bolii, obținut prin continuarea unei scheme terapeutice cu eficacitate confirmată, poate contribui la o reducere a riscului de apariție a unei boli infecțioase [24]. Din acest motiv recomandarea general acceptată în prezent este ca la pacienții care nu au semne clinice de COVID-19 să se continue fără modificări terapia remisivă sau imunosupresoare utilizată, fără a fi necesară testarea prealabilă pentru SARS-CoV-2. Concomitent, pe cohorte de bolnavi cu COVID-19 publicate nu există date care să arate că la pacienții care necesită tratament cronic cu imunosupresoare, întreruperea profilactică a acestuia ar reduce riscul de îmbolnăvire cu SARS-CoV-2. Mai mult, date recent publicate arată că la pacienții cu artropatii cronice tratați cu biologice sau sintetice țintite nu s-a constatat o creștere a riscului de complicații respiratorii sau amenințătoare de viață prin SARS-CoV-2, comparativ cu populația generală. În schimb, la pacienții care au o boală reumatică inflamatoare și dezvoltă COVID-19, la fel ca în orice infecție severă, este necesară întreruperea temporară a medicației remisive sau imunosupresoare, aceasta putând fi reluată după vindecarea infecției. Decizia de întrerupere a terapiei trebuie luată pe baza unei evaluări individuale, care să aprecieze raportul între riscul potențial de agravare a infecției cu SARS-CoV-2 și riscul de reactivare a bolii reumatice de bază. Ca regulă generală, glucocorticoizii, indiferent de expunerea sau infecția cu SARS-CoV-2, pot fi utilizați, dacă au indicație în tratamentul bolii reumatice, însă în cea mai mică doză care permite controlul bolii reumatice; pentru pacienții aflați sub corticoterapie și care necesită scăderea dozei sau oprirea tratamentului, întreruperea nu se face niciodată brusc.

Concluzii

Oportunitățile de pe acest tronson presupun: fortificarea asistenței sociale, socializarea pacientului cu boli reumatologice, dezvoltarea școlilor de instruire a pacientului și a membrilor familiei.

genetic mechanism of the disease, which involves a dysfunction of the immune system, and because of the immunosuppressive treatments commonly used to control these diseases [22, 23]. The presence of risk factors and visceral comorbidities or complications of rheumatic diseases [44] may further increase the risk of immunosuppression in patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases: SLE, Systemic Scleroderma, IBD, BMTC, Still's Disease. It should be noted that in the cohorts published so far there are no data demonstrating an increased risk of SARS-CoV-2 infection in patients with inflammatory / autoimmune rheumatic diseases, including those treated with remission therapies. Exceptions are patients treated with doses above 10 mg of prednisone per day, in which a higher risk of hospitalization for COVID-19 has been identified.

Proper control of disease activity, achieved by continuing a regimen with confirmed efficacy, is thought to contribute in reducing the risk of infectious disease [24]. For this reason, the currently accepted recommendation is that in patients who do not have clinical signs of COVID-19, the remission or immunosuppressive therapy used should be continued without changes, without the need for prior testing for SARS-CoV-2. At the same time, there are no published data on cohorts of patients with COVID-19 showing that in patients requiring chronic immunosuppressive therapy, its prophylactic discontinuation would reduce the risk of SARS-CoV-2 disease. Moreover, recently published data show that in patients with chronic arthropathy treated with targeted biological or synthetic drugs, there was no increase in the risk of respiratory or life-threatening complications with SARS-CoV-2, compared to the general population. In contrast, in patients who have inflammatory rheumatic disease and develop COVID-19, as in any severe infection, temporary discontinuation of remissive or immunosuppressive medication is required, and may be resumed after the infection has healed. The decision to discontinue therapy should be made on the basis of an individual evaluation that assesses the relation between the potential risk of worsening SARS-CoV-2 infection and the risk of reactivation of the underlying rheumatic disease. As a general rule, glucocorticoids, regardless of exposure or infection with SARS-CoV-2, may be used, if indicated in the treatment of rheumatic disease, but in the lowest dose that allows the control of rheumatic disease; for patients undergoing corticosteroid therapy who require a dose reduction or discontinuation of treatment, discontinuation is never abrupt.

Conclusions

The opportunities on this section include: strengthening social care, socializing the patient with rheumatological diseases, developing training schools for the patient and family members.

The development perspectives of the specialty are oriented towards:

- improving early diagnosis through modern immunological and genetic research, strengthening socio-economic status, ensuring social support and compensated drugs in the country;

Perspectivile de dezvoltare ale specialității se orientează spre:

- îmbunătățirea diagnosticului precoce prin cercetări imunologice și genetice moderne, fortificarea statutului social-economic, asigurarea suportului social și a medicamentelor compensate în țară;
- gestionarea eficientă a MR depinde de îngrijirea integrată, multidisciplinară, centrată pe nevoile pacientului, prin urmare, este indispensabilă continuitatea întregului spectru de servicii de sănătate care să cuprindă toate nivelurile de diagnostic și îngrijire în timp util a pacienților de către profesioniștii din domeniul sănătății cu competențele corespunzătoare;
- dezvoltarea instrumentelor clinice de măsurare a indicilor de activitate, lezare, cei funcționali care surprind diferite incertitudini și sugerează oportunități de monitorizare sistematică a pacientului pentru optimizarea tratamentului și menținerea calității vieții, eforturi de extindere a medicamentelor biologice compensate, evidențierea factorilor de risc și protectivi;
- dezvoltarea instruirii pacienților cu principalele maladii reumatologice, educația terapeutică și majorarea complianței la tratamentul de bază, crearea oportunităților de socializare;
- aplicarea intervențiilor cu referire la complianța în tratament prin factorii identificați cu impact important asupra sănătății populației;
- dezvoltarea Registrului Național al bolilor difuze ale țesutului conjunctiv;
- susținerea proiectelor științifice pentru prevenția maladiilor sistemice în familiile cu anamneză ereditară grevată;
- acordarea suportului social pacientului cu maladii sistemice prin consiliere psihologică;
- asigurarea finanțării adecvate, extinderea listei de medicamente compensate pentru tratamentul bazat pe dozezi, planificarea anuală în bugetul național consolidat a cotei pentru pacienții cu boli autoimune.
- effective management of MR depends on integrated, multidisciplinary care, focused on patient needs, therefore, it is essential to continue the full spectrum of health services covering all levels of diagnosis and timely care of patients by health professionals with the appropriate skills;
- development of clinical instruments for measuring activity indices, injury, functional ones that capture various uncertainties and suggest opportunities for systematic patient monitoring to optimize treatment and maintain quality of life, efforts to expand compensated biological drugs, highlight risk and protective factors;
- developing the training of patients with the main rheumatic diseases, therapeutic education and increasing compliance with basic treatment, creating opportunities for socialization;
- application of interventions with reference to compliance in treatment through the factors identified with an important impact on the health of the population;
- development of the National Register of diffuse connective tissue diseases;
- supporting scientific projects for the prevention of systemic diseases in families with a heavy hereditary history;
- providing social support to patients with systemic diseases through psychological counseling;
- ensuring adequate funding, expanding the list of reimbursed medicines for evidence-based treatment, annual planning in the consolidated national budget of the quota for patients with autoimmune diseases.

Referințe / references

1. Shiel W. home/medterms medical dictionary a-z list / rheumatology definition, 2016.
2. Rogers J., Watt I., Dieppe P. Arthritis in Saxon and mediaeval skeletons. *Br Med J. (Clin Red Ed)*, 1981; 283: 1668-7016.
3. Chopra A. Ayurvedic medicine and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000; 26: 133-144.
4. Galen C. Claudii Galeni Opera Omni. *Leipzig: CG Kühn*, 1821-1833.
5. Copeman W. A short history of the gout and the rheumatic diseases. Los Angeles, CA: *University of California Press*; 1964.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1580-1588.
7. Lian T., Lim K. The legacy of William Heberden the Elder (1710-1801). *Rheumatology*, 2004; 43: 664-665.
8. Garrod A. Observations on certain pathological conditions of the blood and urine in gout, rheumatism and Bright's disease. *Med. Chir. Trans.*, 1848; 31: 83-97.
9. Felty A. Chronic arthritis in adults associated with splenomegaly and leucopenia: a report of five cases of an unusual clinical syndrome. *Bull John Hopkins Hosp.*, 1924; 35: 16-209.
10. Holubar K. History of lupus erythematosus, 2006; www.acta-apa.org.
11. Kaposi M. Neue Beitrage zur kentbiss des lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syphil.*, 1872; 4: 36-78.
12. EULAR. *Ten facts about rheumatic & musculoskeletal diseases*, 2017.
13. Hench P., Kendall E., Slocumb C., Polley H. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.*, 1949; 24: 181-197.

14. Ionescu R. O viziune contemporană asupra reumatologiei. *Rev. Rom. Reum.*, 2007; 16 (4): 207-208.
15. Boloșiu H. Serendipitate și tratamentul reumatologic. *Rev. Rom. Reum.*, 2008; 17 (4): 185-86.
16. Panopalis P, Yazdany J, Gillis J, Julian L. *et al.* Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2008; 59: 1788-1795.
17. Mazur-Nicorici L. Interrelația clinică evolutivă și impactul medico-social al LES., 2018; 54.
18. Lipsky P, van der Heijde D., St Clair E. *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of RA. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 343: 1594.
19. Saulescu I, Ionescu R. How to monitor SLE in daily practice. *Rom. J. Reum.*, 2020; 29 (1): 5-7.
20. Frederic A Houssiau, Aikaterini Thanou, Minodora Mazur, Edgar Ramiterre *et al.* IFN- α Kinoid in Systemic Lupus Erythematosus: Results From a Phase IIb, Randomised, Placebo-Controlled Study. *Ann Rheum Dis.*, 2020 March; 79 (3): 347-355.
21. Mustafa Al Maini, Yousef Al Weshahi, Helen E. Foster. A global perspective on the challenges and opportunities in learning about rheumatic and musculoskeletal diseases in undergraduate medical education. *Clinical Rheumatology*, 2020; 39: 627-642.
22. Heijde D. *et al.* Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis.*, 2018; 77 (6): 829-832.
23. Woolf A. Healthcare services for those with musculoskeletal conditions: a rheumatology service. Recommendations of the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 66 (3): 293-301.
24. Groppa L. Reumatologia Românească în an centenar. *Medica Academica. Suppl.*, 2018; 22-25.



ARTICOL SPECIAL

Concepte de suport în boala arterială coronariană și pandemia COVID-19

Natalia Caproș

Disciplina de sinteze clinice, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Natalia Caproș, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de sinteze clinice

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chișinău, Republica Moldova, MD-2068

e-mail: natalia.capros@usmf.md

SPECIAL ARTICLE

Concepts of support in coronary artery disease and COVID-19 pandemic

Natalia Capros

Discipline of clinical synthesis, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Natalia Capros, PhD, assoc. prof.

Discipline of clinical synthesis

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si sfant bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.capros@usmf.md

Introducere

Bolile cardiovasculare (BCV) prezintă o problemă de sănătate majoră în întreaga lume, fiind cauză principală de deces, de morbiditate, de internare în spital și incapacitate de muncă în populația adultă. În structura acestor afecțiuni boala arterială coronariană (BAC) se plasează pe primul loc și după numărul de decese cardiovasculare (CV) [1].

Mileniul trei se caracterizează printr-o evoluție vertiginoasă a conceptelor, privind patogenia aterosclerozei – cauză primară a BAC, care se definește ca fiind un proces multifactorial, cronic, multifocal, imunoinflamator, fibroproliferativ, cu afectarea arterelor mari și de calibru mediu, ce se datorează primordial acumulării de lipide. Marele succes în scăderea ratelor mortalității CV din ultimele decenii ale secolului XX sunt secundare pașilor extraordinari făcuți în înțelegerea științelor fundamentale CV și în dezvoltarea de noi tehnici diagnostice și terapeutice [2].

Descoperiri notorii internaționale făcute în domeniul BAC

Cele mai mari descoperiri ale cardiologiei din secolul XX includ: (1) ipotezele lipidice în ateroscleroză; (2) cardiologia preventivă și studiul Framingham; (3) unitățile de îngrijire coronariană; (4) ecocardiografia; (5) terapia trombolitică; (6) cateterism cardiac și angiografia coronariană; (7) operațiile pe cord deschis; (8) defibrilatoarele cardiace automat implantabile; (9) angioplastia coronariană; (10) secvențierea geno-

Introduction

Cardiovascular disease is a major health problem worldwide, being the leading cause of death, morbidity, hospitalization and incapacity for work in the adult population. In the structure of these diseases, coronary artery disease (CAD) ranks first and by the number of CV deaths [1].

The third millennium is characterized by a dizzying evolution of opinions on the pathogenesis of atherosclerosis – the primary cause of BAC, which is defined as a multifactorial, chronic, multifocal, immunoinflammatory, fibroproliferative process affecting large and medium-sized arteries due primarily to the accumulation of lipids. The great success in lowering cardiovascular mortality rates during the last decades of the 20th century is secondary to the extraordinary strides made in the understanding of basic cardiovascular science and in the development of new diagnostic and therapeutic techniques [2].

Notorious international discoveries made in CAD

Cardiology's 10 Greatest Discoveries of the 20th Century include (1) lipid hypotheses in atherosclerosis; (2) preventive cardiology and the Framingham Study; (3) coronary care units; (4) echocardiography; (5) thrombolytic therapy; (6) cardiac catheterization and coronary angiography; (7) open-heart surgery; (8) automatic implantable cardiac defibrillators; (9) coronary angioplasty; (10) human genome sequencing; (11) development of angiotensin converting enzyme inhibitors [3].

mului uman; (11) dezvoltarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei [3].

1. Ipoteze lipidice în ateroscleroză

În timpul secolului al XIX-lea, arterioscleroza a fost bine recunoscută, însă semnificația etiologică și patologică nu a fost stabilită.

Cel mai important studiu pentru identificarea nivelului de colesterol din sânge ca factor de risc pentru BAC a fost Studiul Framingham, inițiat în 1951, care a arătat că riscul dezvoltării bolii coronariene semnificative clinic era o funcție curbilină continuă de colesterol din sânge.

Studiul a arătat că factorii de risc ai mediului inconjurător (hipertensiunea arterială, fumatul și nivelul ridicat de colesterol) și profilul genetic sunt factori majori în BAC. Din acest raport, a apărut conceptul factorilor de risc și, odată cu elaborarea suplimentară de-a lungul anilor, studiul a oferit profiluri multifactoriale de risc pentru BAC [4].

Premiul Nobel pentru medicină din 1964 a fost acordat pentru doi chimiști germani, Konrad Bloch și Feodor Lynen. Chiar și fără a efectua o adevărată lucrare comună, ambii cercetători au efectuat descoperiri importante în universitățile lor cu privire la mecanismul de reglare a colesterolului și la metabolismul acizilor grași [5].

În anii '70, Michael Brown și Joseph Goldstein au descoperit receptorii pentru LDL și au împărțit Premiul Nobel pentru medicină din 1985. O altă descoperire majoră în managementul farmacologic al hipercolesterolemiei a fost descoperirea statinelor (inhibitori de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază). Akira Endo, din Japonia a descoperit cea mai timpurie statină, compactina, în 1976 [3, 6].

2. Unitățile de îngrijire coronariană

La începutul anilor '60, tehnica resuscitării cardiopulmonare și monitorizarea continuă a telemetriei cu sistem de alarmă a pus bazele unităților de îngrijire coronară – unități de terapie intensivă specializată pentru pacienții cu infarct miocardic (IM). Aceste evoluții au fost combinate cu o strategie simplă – gruparea pacienților cu IM într-o singură unitate spitalicească, în cazul în care echipamentele și medicamentele necesare sunt disponibile cu ușurință și unde personalul instruit ar putea fi accesibil în permanență [7].

3. Ecocardiografia

În timpul celui de-al II-lea Război Mondial, domeniul ultrasonografiei a avansat rapid, datorită utilizării sale pentru detectarea submarinelor. Pionierii ecocardiografiei au fost Inge Edler, cardiolog la Universitatea Lund din Suedia, și Hellmuth Hertz, fizician suedez. Edler și Hertz au împrumutat un dispozitiv sonic de la un șantier naval local, l-au îmbunătățit și au înregistrat ecouri cardiace din inima lui Hertz. Odată cu dezvoltarea acestui „reflectoscop” ultrasonic, a apărut noul domeniu al ecocardiografiei. În 1977, Edler și Hertz au fost destinatari comuni ai premiului Lasker, care este echivalentul american al Premiului Nobel pentru medicină [8].

4. Terapia trombolitică

Una dintre cele mai interesante evoluții ale secolului trecut în domeniul cardiologiei a fost introducerea terapiei trombolitice pentru a fi utilizată la pacienții cu IM. În 1933, Tillet W. și Garner R. au descoperit că streptococii β -hemolitici din grupa

1. Lipid hypotheses in atherosclerosis

During the 19th century, arteriosclerosis was well recognized, but its etiologic and pathologic significance had not been established. The most important study to identify blood cholesterol level as a risk factor for coronary artery disease was the Framingham Study in 1951, which showed that the risk of developing clinically significant coronary artery disease was a continuous curvilinear function of blood cholesterol levels. The study showed that environmental (high blood pressure, smoking, and high cholesterol levels) and genetics were major factors in heart disease. From this report, the concept of risk factors emerged, and, with further elaboration through the years, the study provided health professionals with multifactorial risk profiles for CAD [4].

The Nobel Prize in Physiology or Medicine of 1964 was awarded jointly to two German chemists, Konrad Bloch and Feodor Lynen. Even without performing a real joint work, both researchers carried out important discoveries in their universities on the cholesterol regulation mechanism and the fatty acid metabolism [5].

During the 1970s, Michael Brown and Joseph Goldstein found the LDL receptor and the LDL pathway and shared the 1985 Nobel Prize in Medicine. Another major breakthrough in the pharmacologic management of hypercholesterolemia was the discovery of the statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors). Akira Endo, in Japan discovered the earliest statin, compactin, in 1976 [3, 6].

2. Coronary Care Units

In the early 1960s, the technique of closed-chest cardiopulmonary resuscitation and continuous telemetry monitoring with an alarm system laid the groundwork for coronary care units (CCUs), specialized intensive care units for patients with acute myocardial infarctions (MI). These developments were combined with simple strategy: the clustering of patients with MI on a single hospital unit, where necessary equipment and drugs were readily available and where trained personnel could be in continuous attendance [7].

3. Echocardiography

During World War II, the field of sonar ultrasonography advanced rapidly, because of its use for detecting submarines. The pioneers of echocardiography were Inge Edler, a cardiologist at Lund University in Sweden, and Hellmuth Hertz, a Swedish physicist. Edler and Hertz borrowed a sonar device from a local shipyard, improved it, and recorded cardiac echoes from Hertz's own heart. With the development of this ultrasonic “reflectoscope,” the new field of echocardiography emerged. In 1977, Edler and Hertz were joint recipients of the Lasker Prize, which is the American equivalent of the Nobel Prize in Medicine [8].

4. Thrombolytic therapy

One of the last century's most exciting developments in the field of cardiology was the introduction of thrombolytic therapy for use in patients experiencing MI. In 1933, William Tillet and R.L. Garner discovered that Group A β -hemolytic streptococci produced a fibrinolytic substance, which they called streptococcal fibrinolysin [9].

The importance of thrombolysis in such patients was high-

Au produs o substanță fibrinolică, pe care au numit-o fibrinolizina streptococică [9].

Importanța trombolizei la astfel de pacienți a fost evidențiată atunci când Marcus De Wood a furnizat dovezi angiografice ale unei incidențe foarte mari a ocluziei totale coronariene în perioada precoce a infarctului [10].

5. Cateterismul cardiac și angiografia coronariană

În 1844, Claude Bernard, fiziolog francez de cercetare, a folosit catetere pentru a înregistra presiunile intracardice la animale și a inventat termenul „*cateterism cardiac*” [11].

În 1929, un tânăr rezident chirurg, Werner Forssmann, a efectuat prima cateterizare cardiacă umană documentată pe sine în Eberswald, Germania. El și-a anesteziat cotul stâng, a introdus un cateter în vena antecubitală și a confirmat poziția vârfului cateterului în atriu drept prin utilizarea radiografiei. Scopul său a fost să găsească un mod sigur și eficient de a injecta medicamente pentru reanimarea cardiacă [12].

Forssmann și-a extins curând experimentele pentru a include injecția intracardică cu contrast printr-un cateter plasat în atriu drept. Pentru munca lor de reper au împărțit un premiu Nobel de medicină, în 1956. Contribuțiile sale, împreună cu dezvoltarea mediilor de contrast nontoxice și progresele constante în tehnicile radiologice au pregătit calea pentru dezvoltarea angiografiei coronariene [13].

6. Chirurgia pe cord deschis

Întemeietorul chirurgiei cardiovasculare pe cord deschis este recunoscut C.Walton Lillehei din Minneapolis (SUA), care, în anul 1954, a realizat cu succes o serie de operații în malformațiile cardiace congenitale la copil, folosind circulația extracorporală încrucișată de la părinte la copil (ulterior, aplicând eficace aparatul de circulație extracorporală). În 1964, Vasiliu Kolessov, chirurg cardiac rus, a efectuat prima anastomoza coronariană cu arteră mamară internă. Astăzi, by-passul arterelor coronare a devenit una dintre cele mai comune operații și este efectuată în întreaga lume [14].

7. Defibrilatoarele cardiace automate implantabile

Michel Mirowski, Morton Mower și William Staewen din Baltimore au colaborat la defibrilatorul cardiac automat implantabil (AICD), în 1969. Conceptul defibrilatorului cardiac a generat multe critici, însă echipa lui Mirowski a tratat cu succes 50 de pacienți, rata mortalității fiind mai mică de 10%. În curând, defibrilatorul cardiac automat implantabil a devenit tratamentul de elecție pentru pacienții cu taharitmii ventriculare, depășind constant cele mai bune medicamente disponibile pentru acești pacienți [15].

8. Angioplastia coronariană

La Zurich, Andreas Gruentzig, după ce a obținut succesul cu angioplastia coronariană la animale, a efectuat prima angioplastie cu balon intraoperator pe inima umană. Curând, Gruentzig a realizat prima angioplastie coronariană transluminală percutanată la un pacient. Tehnica Gruentzig (1986) a luat comunitatea cardiologică prin surprindere, astfel, s-a născut epoca cardiologiei intervenționale. Această realizare extraordinară nu s-ar fi putut realiza fără dezvoltarea anterioară a angiografiei coronariene, a chirurgiei de by-pass coronarian și a dilatării vasculare periferice [16].

lighted when Marcus DeWood provided angiographic evidence of a very high incidence of total occlusion of infarct-related arteries during the early period of infarction [10].

5. Cardiac catheterization and coronary angiography

In 1844, Claude Bernard, a noted French research physiologist, used catheters to record intracardiac pressures in animals and coined the term “*cardiac catheterization*” [11].

In 1929, a young surgical resident, Werner Forssmann, performed the 1st documented human cardiac catheterization on himself in Eberswald, Germany. He anesthetized his left elbow, inserted a catheter into his antecubital vein, and confirmed the position of the catheter tip in the right atrium by use of radiography. His goal was to find a safe and effective way to inject drugs for cardiac resuscitation [12].

Forssmann soon extended his experiments to include the intracardiac injection of contrast material through a catheter placed in the right atrium. For their landmark work, they shared a Nobel Prize in Medicine with Forssmann in 1956. His contributions, along with the development of nontoxic contrast media and the steady advances in radiological techniques, prepared the way for the development of coronary angiography [13].

6. Open-heart surgery

The founder of open heart cardiovascular surgery is C.Walton Lillehei of Minneapolis (USA), who, in 1954, successfully performed a series of operations on congenital heart malformations in children, using cross-body circulation from parent to child (later effectively applying the extracorporeal circulation apparatus). In 1964, Vasiliu Kolessov, a Russian cardiac surgeon, performed the 1st internal mammary artery – coronary artery anastomosis. Today, coronary artery bypass grafting has become one of the most common operations and is performed all over the world [14].

7. Automatic implantable cardiac defibrillators

Michel Mirowski, Morton Mower, and William Staewen at Sinai Hospital of Baltimore collaborated on the automatic implantable cardiac defibrillator (AICD) in 1969. The concept of the AICD generated a lot of criticism, but Mirowski’s team successfully treated their 50 patients, the mortality rate was less than 10%. Soon the AICD became the treatment of choice for patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias by consistently outperforming the best medications available for these patients [15].

8. Coronary angioplasty

In Zurich, Andreas Gruentzig after achieving success with coronary angioplasty in animals, performed the 1st intraoperative balloon angioplasty on the human heart. Soon, Gruentzig accomplished the 1st percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient who was awake. The Gruentzig technique (1986) took the cardiologic community by storm, and the era of interventional cardiology was born. This extraordinary achievement could not have been accomplished without the previous development of coronary angiography, coronary bypass surgery and peripheral vascular dilatation [16].

9. Development of angiotensin converting enzyme inhibitors

In addition to the research on prostaglandins, English chemist and pharmacologist John Robert Vane is also consid-

9. Dezvoltarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei

Chimistul și farmacologul englez John Robert Vane este considerat descoperitorul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), în plus față de cercetările efectuate asupra prostaglandinelor. În anii 60-70, cu participarea brazilianului Sergio Ferreira, Vane și colegii săi au demonstrat pașii cheie în sinteza angiotensinei și bradikininei, iar în 1982, au culminat cu lansarea primului IECA – captopril [17].

10. Proiectul genomului uman

Proiectul genomului uman fost un efort internațional de cercetare pentru a determina succesiunea genomului uman și pentru a identifica genele pe care le conține, a fost coordonat de Institutul Național de Sănătate și Departamentul de Energie al SUA și finalizat în 2003. Proiectul genomului uman a permis cercetătorilor să înțeleagă funcțiile genelor și proteinelor cu un impact major în domeniile medicinei și biotehnologiei [18].

Contribuții autohtone

Realizările savanților autohtoni din RM în domeniul cardiologiei, înregistrate atât în sfera disciplinelor fundamentale, cât și a celor clinice, au oferit posibilitatea de a face față tuturor provocărilor mileniului.

Academicianul Nicolae Anestiadi, personalitate științifică și medicală remarcabilă, a determinat recunoașterea și impunerea necesității organizării secției de chirurgie cardiovasculară în RM, în 1964. Pe 20 noiembrie 1961, (doar peste 7 ani după prima operație cu circulație extracorporeală, realizată în SUA), profesorul Nicolae Anestiadi, a efectuat, cu succes prima comisurotomie mitrală. Prin cercetările sale științifice în domeniul patologiei cardiace, academicianul Vasile Anestiadi a dezvoltat teoria aterosclerozei incipiente, introducând noțiuni fundamentale în geneza acestui fenomen [19].

Cercetările ghidate de către academicianul Mihail Popovici și colaboratorii Institutului de Cardiologie: profesorii Valeriu Revenco, Aurel Grossu, Eleonora Vataman, nu puteau să ocolească problemele deosebite ale cardiologiei și a medicinei în general – dislipidemiile, hipertensiunea arterială, aritmiile și insuficiența cardiacă [20].

Realizarea Proiectelor ce țin de domeniul medicinei preventive: Lăpușna, sub auspiciile Programului CINDI (2000) în Institutul de Cardiologie, STEPS (2013) în Centrul Național de Sănătate Publică al Ministerului Sănătății, cu sprijinul tehnic al Organizației Mondiale a Sănătății și financiar al Uniunii Europene în cadrul proiectului „Asistență tehnică în cadrul suportului bugetar pentru sectorul sănătății”, au constituit puncte de pornire pentru RM de a iniția activități de supraveghere și control a bolilor cronice netransmisibile de prevalență majoră [21].

Evaluarea diferitelor tehnici de revascularizare chirurgicală în BAC, profilaxia și tratamentul insuficienței cardiace acute în operațiile pe cord deschis, problemele actuale de tratament chirurgical al complicațiilor mecanice după infarct miocardic, problemele protecției fiziologice a miocardului în timpul circulației extracorporeale sunt proiecte științifice de valoare consacrate problemelor actuale în cardiochirurgie, îndeplinite

ered one of the discoverer of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). During the 1960s and 1970s, and with the participation of Brazilian Sergio Ferreira, Vane and his colleagues demonstrated key steps in the synthesis of angiotensin and bradykinin, which, in 1982, culminated in the launching of the first ACEI, captopril [17].

10. Human Genome Project

Was an international research effort to determine the sequence of the human genome and identify the genes that it contains. The Project was coordinated by the National Institutes of Health and the US Department of Energy. The work of the Human Genome Project was completed in 2003 and has allowed researchers to begin to understand the functions of genes and proteins, this knowledge will have a major impact in the fields of medicine and biotechnology [18].

Indigenous contributions

The achievements of local scientists from the Republic of Moldova (RM) in the field of cardiology, registered in both the fundamental and clinical disciplines, offered the opportunity to face all the challenges of the millennium.

Academician Nicolae Anestiadi, a remarkable scientific and medical personality, determined the recognition and imposition of the need to organize the cardiovascular surgery department in the RM in 1964. On November 20, 1961 (just over 7 years after the first extracorporeal operation in the USA) successfully the first mitral commissurotomy. Through his scientific research in the field of cardiac pathology, academician Vasile Anestiadi developed the theory of incipient atherosclerosis, introducing fundamental notions in the genesis of this phenomenon [19].

Research led by academician M. Popovici and collaborators of the Institute of Cardiology: professors Valeriu Revenco, Aurel Grossu, Eleonora Vataman, could not avoid the special problems of cardiology – dyslipidemia, hypertension, arrhythmias and heart failure. Another project of caliber guided with scrupulousness and deep commitment by academician Mihail Popovici focused on an alert problem in interventional cardiology from the beginning of the third millennium – the mechanisms of occurrence and predictors of intra-stent restenosis [20].

Realization of Projects related to the field of preventive medicine: Lăpușna, under the auspices of the CINDI Program (2000) in the Institute of Cardiology, STEPS (2013) in the National Center for Public Health of the Ministry of Health with the technical support of the World Health Organization and the European Union within the project “Technical assistance within the budget support for the health sector”, were a starting points for RM to initiate activities of surveillance and control of chronic non-communicable diseases of major prevalence [21].

Evaluation of various surgical revascularization techniques in ischemic heart disease, prophylaxis and treatment of acute heart failure in open heart surgery; current problems of surgical treatment of mechanical complications after myocardial infarction, the problems of the physiological protection of the myocardium during the extracorporeal circulation are

de Centrul de Chirurgie a Inimii (2003), condus de directorul Anatol Ciubotaru, cu colaboratorii Gheorghe Manolache, Aureliu Batrinac, Vitalie Moscalu, Oleg Repin. Realizările științifice obținute de Centrul de Chirurgie a Inimii sunt apreciate ca pioner științific în domeniul ingineriei tisulare pe plan mondial [22].

Pe parcursul anilor în Laboratorul științific Genetica (fondat în anul 1998) al USMF „Nicolae Testemițanu”, condus de profesorul Valeriu Istrati, în prezent de profesorul Gh. Curocichin s-au efectuat cercetări axate pe stabilirea markerilor molecular-genetici în prevenirea patologiilor cardio-vasculare, întruchipate în proiectele: studii de asociere la populația tinerilor din RM, identificarea locilor genetice asociate cu obezitatea, nivelul de colesterol, modificări metabolice legate de diabetul de tip 2, precum și factori de risc cardiovasculari. La această conotație s-a demonstrat riscul CV genetic înalt al populației RM și prezența locilor noi identificate prin studii de asociere, ale căror mecanisme funcționale rămân încă necunoscute [23, 24].

În studiul propriu pe un lot de 400 pacienții cu BC reparția predominantă a frecvențelor genotipurilor de risc implicate în BC s-a asociat cu concentrații circulante majorate de inhibitori ai fibrinolizei și contribuie la crearea stărilor prothrombotice și evenimentelor CV majore recurente la o vârstă de până la 50 de ani [25].

Oportunități, provocări, perspective

1. Încărcarea globală a BCV

În 2016, au murit de BCV 17,9 milioane de oameni, ceea ce a făcut-o, astfel, cauza principală a decesului la nivel global [1]. La nivel global, prevalența brută a BCV a fost de 485,6 milioane de cazuri (95CI: 468,0 – 505,0 milioane) în 2017, o creștere de 28,5% (95CI: 27,7% – 29,4%) față de 2007. Rata prevalenței în cazul ajustării la vârstă a fost de 6081,6 (95CI: 5860,8 – 6320,8) la 100.000, o creștere de 0,2% (95CI: 0,4% – 0,80%) din 2007. În 2017, 17,8 milioane decese au fost atribuite la BCV la nivel global, ceea ce a însemnat o creștere de 21,1% (95CI: 19,7% – 22,6%) din 2007 [26].

Cele mai mari rate de mortalitate atribuite BCV datează în Europa de Est și Asia Centrală. Prevalența BCV este ridicată în Statele Unite, Europa Centrală, Africa de Nord și Orientul Mijlociu. CVD este principala cauză globală de deces și este de așteptat să reprezinte >22,2 milioane de decese până în 2030 [26].

În 2013, ≈70% din decesele cu BCV au avut loc în țările cu venituri mici sau medii. În mai 2012, în cadrul Asambleei Mondiale a Sănătății, miniștrii sănătății au convenit să adopte un obiectiv global de reducere a mortalității prin boală noncomunicabilă prematură (30-70 de ani) cu 25% până în 2025 [27].

Obiectivele pentru 6 factori de risc (consumul de tutun și alcool, aportul de sare, obezitate, hipertensiune și glucoză) au fost convenite pentru a aborda acest obiectiv. S-a proiectat că, dacă obiectivele sunt îndeplinite, decesele premature atribuite BCV în 2025 vor fi reduse cu 34%, cu 11,4 milioane și 15,9 milioane de decese amânate sau prevenite la vârsta cuprinsă între 30 și 69 de ani și respectiv 70 de ani [28].

valuable scientific projects dedicated to the current problems in cardiac surgery, fulfilled by the collaborators of the Heart Surgery Center (2003): director Anatol Ciubotaru, Gheorghe Manolache, Aureliu Batrinac, Vitalie Moscalu. The scientific achievements obtained by the Heart Surgery Center are appreciated as a scientific pioneer in the field of tissue engineering worldwide [22].

Over the years in the Genetics Scientific Laboratory (founded in 1998) of USMF „Nicolae Testemitanu” led by professor Valeriu Istrati, currently by professor Gh. Curocichin research has been conducted focused on establishing molecular-genetic markers in the prevention of cardiovascular diseases, embodied in projects: association studies in the young population of the RM, identification of genetic sites associated with obesity, cholesterol levels, metabolic changes related to type 2 diabetes, as well as cardiovascular risk factors. At this connotation was demonstrated the high CV genetic risk of the population of the RM and the presence of new loci identified by association studies, whose functional mechanisms remain unknown [23, 24].

In our own study on a group of more than 400 patients with BC, the predominant frequency distribution of risk genotypes involved in CAD was associated with increased circulating concentrations of fibrinolysis inhibitors and contributes to the creation of prothrombotic states and major CV recurrent events up to the age of 50 years [25].

Opportunities, challenges, perspectives

1. Global burden of CVD

In 2016, ≈17.9 million people died of CVD, thus making it the predominant cause of death globally [1]. Overall, the crude prevalence of CVD was 485.6 million cases (95CI: 468.0 to 505.0 million) in 2017, an increase of 28.5% (95CI: 27.7% to 29.4%) compared with 2007. However, the age-adjusted prevalence rate was 6081.6 (95CI: 5860.8 to 6320.8) per 100 000, an increase of 0.2% (95CI: 0.4% to 0.80%) from 2007. In 2017, ≈17.8 million deaths were attributed to CVD globally, which amounted to an increase of 21.1% (95CI: 19.7% to 22.6%) from 2007 [26].

The highest mortality rates attributable to CVD were in Eastern Europe and Central Asia. CVD prevalence is high in the United States, Central Europe, North Africa, and the Middle East. CVD is the leading global cause of death and is expected to account for >22.2 million deaths by 2030 [26].

In 2013, ≈70% of CVD deaths occurred in low- to middle-income countries. In May 2012, during the World Health Assembly, ministers of health agreed to adopt a global target to reduce premature (30-70 years of age) non-communicable disease mortality by 25% by 2025 [27].

Targets for 6 risk factors (tobacco and alcohol use, salt intake, obesity, and raised BP and glucose) were also agreed on to address this goal. It was projected that if the targets are met, premature deaths attributable to CVD in 2025 will be reduced by 34%, with 11.4 million and 15.9 million deaths delayed or prevented in those 30 to 69 years of age and ≥70 years of age, respectively [28].

Conform datelor din Anuarul statistic al Republicii Moldova, numărul persoanelor cu BCV din 2017 au constituit 680,8, ceea ce reprezintă o creștere de 4,3% față de 2015, iar incidența a crescut cu 12,5%. Numărul persoanelor în vârstă de peste 18 ani, recunoscute ca având un handicap primar, a scăzut cu 2,34%, atât în sat, cât și în oraș [29].

2. Conceptele noi / revizuite în 2019 în clasificarea BAC

Spectrul prezentărilor clinice al BAC include 2 clastere mari – sindromul coronarian acut (SCA) și sindromul coronarian cronic (SCC). Categoriile de pacienți cu IM cu supradenivelare de segment ST (STEMI), IM fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI) sau angină instabilă sunt incluse în mod obișnuit în conceptul de SCA. Conceptele noi / revizuite în 2019 redefinesc a patra definiție universală a IM, în loc de a treia definiție universală a IM. Ghidul actual reflectă considerațiile, conform cărora leziunile miocardice detectate de biomarkerii anormali în setarea ischemiei miocardice acute ar trebui să fie etichetate ca IM. Principiul a fost perfecționat în continuare de către grupul global de experți în IM, rezultând consensul definiției universale a infarctului miocardic apărut în 2007, care introduce un nou sistem de clasificare a IM cu 5 subcategorii [30].

Dacă ischemia miocardică este prezentă clinic sau identificată prin modificări ale ECG însoțite de injurie miocardică, manifestată prin creșterea și / sau scăderea valorilor cTn, atunci diagnosticul de IM este adecvat. Pacienții cu suspiciune de SCA, la care se exclude diagnosticul de IM, cu biomarkeri cardiaci în limite normale (LS a percentilei 99), pot prezenta angina instabilă sau un diagnostic alternativ. Pentru implementarea cât mai precoce a strategiilor de tratament, cum este terapia de reperfuție, este o practică uzuală stabilirea diagnosticului de IM la pacienții care prezintă disconfort toracic sau alte simptome ischemice, care dezvoltă supradenivelare de segment ST în două derivații concordante sau un bloc de ramură nou, cu tipar ischemic de repolarizare ca un STEMI. Pe lângă aceste categorii, IM poate fi clasificat în mai multe subtipuri în funcție de modificările fiziopatologice, prezentarea clinică și diferențele de prognostic și strategiile terapeutice care pot fi aplicate [30].

3. Conceptele noi / revizuite în 2019 se concentrează pe SCC în loc de BAC stabilă

BAC este un proces dinamic de acumulare a plăcii aterosclerotice și modificări funcționale ale circulației coronariene, care pot fi modificate prin stilul de viață, terapiile farmacologice și revascularizare, care duc la stabilizarea sau regresia bolii. Probabilitatea pre- test a BAC pe baza vârstei, sexului și naturii simptomelor au suferit revizii majore, care au inclus „*Probabilitatea clinică a BAC*” care utilizează diferiți factori de risc ai BAC ca modificatori ai probabilității înainte de testare [31].

Evaluarea diagnostică ulterioară a pacienților cu BAC obstructivă este critică pentru a identifica pacienții și a selecta leziunile specifice care ar putea beneficia de revascularizare miocardică, în plus față de terapia medicală optimă. Imagistica de stres non-invazivă (Rezonanța magnetică cardiacă, ecocardiografia de stres, scintigrafia miocardică de perfuzie, tomografia cu emisie de pozitroni CT: SPECT sau PET) poate fi considerată pentru evaluarea ischemiei miocardice și a viabi-

According to the data from the Statistical Yearbook of the Republic of Moldova Diseases of the circulatory system in 2017 listed 680.8 which is an increase of 4.3% compared to 2015, and the incidence increased by 12.5%. The number of people aged 18 and over, recognized as having a primary disability, decreased by 2.34%, both in the village and in the city [29].

2. New/ revised concepts in 2019 in the CAD classification

The spectrum of clinical presentations of CAD includes 2 large clusters – acute coronary syndrome (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS). The categories of patients with STEMI, NSTEMI, or unstable angina are customarily included in the concept of ACS. The current Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document reflects considerations that myocardial injury detected by abnormal biomarkers in the setting of acute myocardial ischemia should be labeled as MI. The principle was further refined by the Global MI Task Force, leading to the Universal Definition of Myocardial Infarction Consensus Document in 2007, introducing a novel MI classification system with five subcategories [30].

If myocardial ischaemia is present clinically or detected by ECG changes together with myocardial injury, manifested by a rising and/or falling pattern of cTn values, a diagnosis of acute MI is appropriate. Patients with suspected acute coronary syndrome (ACS) that are ruled out for MI with normal cardiac biomarker values (≤ 99 th percentile URL) may have CCS or an alternative diagnosis. For the sake of immediate treatment strategies such as reperfusion therapy, it is usual practice to designate MI in patients with chest discomfort or other ischaemic symptoms, who develop new ST-segment elevations in two contiguous leads or new bundle branch blocks with ischaemic repolarization patterns as an ST-elevation MI (STEMI). In contrast, patients without ST-segment elevation at presentation are usually designated non-ST-elevation MI (NSTEMI). In addition to these categories, MI may be classified into various types based on pathological, clinical, and prognostic differences, along with different treatment strategies [30].

3. New/ revised concepts in 2019 focus on CCS instead of stable CAD

CAD is a dynamic process of atherosclerotic plaque accumulation and functional alterations of coronary circulation that can be modified by lifestyle, pharmacological therapies, and revascularization, which result in disease stabilization or regression. The pre-test probability of CAD based on age, gender and nature of symptoms have undergone major revisions, that in addition, included Clinical likelihood of CAD that utilizes also various risk factors of CAD as pre-test probability modifiers [31].

The diagnostic assessment of patients with obstructive CAD is critical in order to identify patients and select specific lesions that are likely to benefit from myocardial revascularization, in addition to optimal medical therapy. Non-invasive stress imaging (CMR, stress echocardiography, single-photon emission CT: SPECT or PET) may be considered for the assessment of myocardial ischaemia and viability in patients with

lității la pacienții cu BAC și insuficiență cardiacă (considerate adecvate pentru revascularizarea coronariană) înainte de decizia privind revascularizarea [31, 32].

Evaluarea diagnostică non-invazivă a pacienților cu BAC care sunt luați în considerare pentru revascularizarea miocardică cuprinde evaluarea ischemiei și a viabilității la pacienții cu tulburări de cinetică regională sau fracție de ejeție (FE) redusă [31, 32].

La pacienții cu tulburare regională de cinetică parietală sau disfuncție ventriculară, insuficiența cardiacă (IC) poate fi cauzată de miocardul siderat sau hibernant, care poate fi recuperat prin revascularizare. Evaluarea viabilității miocardice se poate face pentru a selecta pacienții ce sunt mai susceptibili de a beneficia de revascularizarea miocardică și poate fi realizată cu mai multe metode imagistice: ecocardiografia miocardică cu contrast, CT cu emisie de un singur foton (SPECT) și rezonanța magnetică cu gadolinium (LGE-CMR) toate acestea, evaluând integritatea celulară; tomografia cu emisie de pozitroni (PET) evaluează metabolismul celular; și tehnicile cu dobutamină evaluează rezerva contractilă [32, 33].

Utilizarea rezervei fracționale de flux (FFR) la pacienți cu stenoză coronariană de grad intermediar inclusiv stenoză de trunchi comun stâng derivat din presiunea coronariană este standardul actual de îngrijire pentru evaluarea funcțională a severității leziunii [33].

Ecografia intravasculară (IVUS) este o metodă imagistică de ecografie intravasculară cu o rezoluție axială de 150 μm. IVUS permite evaluare tomografică în timp real a dimensiunii vasului, aria lumenului, compoziția plăcii și volumul [33].

Revascularizarea miocardică este cea mai bună strategie de management pentru un pacient individual coronarian. Atât PCI, cât și CABG sunt opțiuni în egală măsură fezabile și echipa cardiacă va elabora concepte de tratament individualizate, respectându-se preferințele pacientului, care a fost informat despre rezultatele pe termen scurt și lung. Revascularizarea promptă prin PCI a leziunii „culprit” rămâne un element de bază în tratamentul SCA. CABG pe cord bătând și tehnici fără manipularea aortei sunt recomandate la pacienții cu risc înalt atunci când există expertiza. Deși, se recomandă, în general 6 luni de DAPT după PCI, în boala coronariană aterosclerotică stabilă și 12 luni de DAPT după sindrom coronarian acut, tipul și durata DAPT trebuie individualizate în funcție de riscul ischemic și riscul de sângerare, și adaptate corespunzător în timpul urmăririi [33].

Pandemia generată de virusul SARS-COV-2 și maladia COVID-19

Pandemia COVID-19 reprezintă probabil cea mai mare amenințare cu care se confruntă societățile în secolul XXI și are multiple consecințe medicale, psihologice și socio-economice. Sistemul cardiovascular pare să aibă interacțiuni complexe cu COVID-19. Rapoarte publicate, medRxiv, bioRxiv, comunicările personale și experiența coautorilor detaliază dovezi ale prezenței comorbidităților, cele mai frecvente – hipertensiunea (57%), obezitatea (42%) diabetul (34%) și leziunii miocardice în 20-40% din cazurile spitalizate, care se manifestă ca

HF and CAD (considered suitable for coronary revascularization) before the decision on revascularization [31, 32].

Non-invasive diagnostic assessment of patients with CAD being considered for myocardial revascularization comprises the assessment of ischaemia and the evaluation of viability in patients with regional wall motion abnormalities or reduced ejection fraction (EF) [31, 32].

In patients undergoing coronary computed tomography (CT), both CT-derived fractional flow reserve (CT-FFR) and CT perfusion represent possible approaches to evaluate lesion-specific ischaemia. In patients with regional wall motion abnormalities or ventricular dysfunction, heart failure (HF) can be caused by stunned or hibernating myocardium and may be reversed by revascularization. Assessment of myocardial viability may be done in order to select patients that are more likely to benefit from myocardial revascularization and can be achieved with several imaging modalities: myocardial contrast echocardiography, single-photon emission CT (SPECT), and late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance (LGE-CMR) all assess cellular integrity; positron emission tomography (PET) assesses cellular metabolism; and dobutamine techniques assess contractile reserve [31, 32].

Use of fractional flow reserve in patients with intermediate-grade coronary stenosis including left main stenosis. Coronary pressure-derived FFR is the current standard of care for the functional assessment of lesion severity in patients with intermediate-grade stenosis (typically around 40-90% stenosis) without evidence of ischaemia in non-invasive testing, or in those with multivessel disease [33].

IVUS is an ultrasound-based modality of intravascular imaging with an axial resolution of about 150 μm. IVUS imaging allows real-time tomographic assessment of vessel size, lumen area, and plaque composition and volume [33].

Myocardial revascularization is the best management strategies for an individual patient with a given condition, taking into account the impact on outcome as well as the risk-benefit ratio of particular diagnostic or therapeutic means. In some instances, both PCI and CABG are equally reasonable, or sometimes even equally problematic, options. This calls for the Heart Team to be consulted to develop individualized treatment concepts, with respect for the preferences of the patient who has been informed about early and late outcomes. Timely PCI of the culprit lesion remains the mainstay of treatment of ACS. Even though 6 months of DAPT is generally recommended after PCI in SAD and 12 months of DAPT after ACS, the type and duration of DAPT should be individualized according to the ischaemic and bleeding risks, and appropriately adapted during followup [33].

Pandemy generated by SARS-COV-2 virus and COVID-19 disease

The pandemic of COVID-19 has multiple medical, psychological, and socio-economic consequences. COVID-19 represents probably the greatest threat that societies will face in the 21st century. The cardiovascular system appears to have complex interactions with COVID-19. Published reports, medRxiv,

durere toracică, insuficiență cardiacă fulminantă, aritmii cardiace și moarte cardiacă [34].

Patobiologia infecției cu coronavirus implică legarea SARS-CoV-2 la enzima 2 de conversie a angiotensinei (ACE2) a receptorului gazdă, pentru a media intrarea în celule. ACE2, care este exprimat în plămâni, inimă și vase, este un membru cheie al sistemului renin angiotensin (RAS), important în fiziopatologia BCV. BCV asociată cu COVID-19, implică o disfuncție a sistemului RAS/ACE2 din cauza infecției SARS-CoV-2 și din cauza comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea [35].

Leziunile miocardice pot fi un fenomen primar în COVID-19, dar poate fi secundar unei leziuni pulmonare acute, ceea ce duce la creșterea volumului de muncă cardiac, potențial problematic la pacienții cu IC preexistentă. Furtuna de eliberare a citokinelor, care provine din dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea interleukinei (IL) -6, IL-17 și a altor citokine, poate contribui la BCV în COVID-19. Activarea sistemului imunitar împreună cu modificările metabolismului imun pot duce la instabilitatea plăcii, contribuind la dezvoltarea evenimentelor coronariene acute. Expresia genei ACE2 ar putea influența atât sensibilitatea la infecția cu SARS-CoV-2, cât și rezultatul bolii COVID-19 [36].

Concluzii

Creșterea sarcinii globale a BAC subliniază importanța necesității evaluării și tratamentului multidisciplinar, inclusiv evaluarea și terapia CV, pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea prin CV. Explorarea ulterioară a relației dintre virus, funcția peptidazei ACE2 și nivelurile de angiotensină II la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ar trebui să contribuie la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei bolii și a insuficienței multiorganice, observate în cazurile severe de COVID-19.

Referințe / references

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet No. 317. World Health Organization (WHO) website. <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets>. [Accesat 2020].
2. Weissberg P. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*, 2000; 83: 247-52.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014 [Accesat 2020].
4. Kannel W., Dawber T., Kagan A., Revotskie N. *et al.* Factors of risk in the development of coronary heart disease – six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961; 55: 33-50.
5. Raju T. The Nobel chronicles. 1964: Konrad Bloch (b. 1912) and Feodor Lynen (1911-79). *Lancet*, 1999; 354 (9175): 347.
6. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA inhibitors. *J. Lipid Res.*, 1992; 33: 1569-82.
7. Braunwald E. Thirty-five years of progress in cardiovascular research. *Circulation*, 1984; 70 (5 Pt 2): III, 8-25.
8. Edler L, Hertz C. Use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Kungl Fysiogr Sallsk Lund Forh*, 1954; 24:40.
9. Tillet W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1933; 58: 485-502.
10. De Wood M., Spores J., Notske R., Mouser L. *et al.* Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1980; 303: 897-902.
11. Mueller R., Sanborn T. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am. Heart J.*, 1995; 129: 146-72.

bioRxiv, and personal communications and experience of the co-authors detailed evidence of the most common comorbidities: hypertension (57%), obesity (42%), diabetes (34%) and myocardial injury in 20-40% data of hospitalized cases manifesting as cardiac chest pain, fulminant heart failure, cardiac arrhythmias, and cardiac death [34].

The pathobiology of coronavirus infection involves SARS-CoV-2 binding to the host receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to mediate entry into cells. ACE2, which is expressed in the lungs, heart and vessels, is a key member of the renin angiotensin system (RAS) important in the pathophysiology of CVD. CVD associated with COVID-19, likely involves dysregulation of the RAS/ACE2 system due to SARS-CoV-2 infection and due to comorbidities, such as hypertension [35].

CVD may be a primary phenomenon in COVID-19, but may be secondary to acute lung injury, which leads to increased cardiac workload, potentially problematic in patients with pre existing HF, cytokine release storm, originating from imbalance of T cell activation with dysregulated release of interleukin (IL)-6, IL-17 and other cytokines, may contribute to CVD in COVID-19. Immune system activation along with immunometabolism alterations may result in plaque instability, contributing to development of acute coronary events. ACE2 gene expression and/or polymorphism could influence both the susceptibility of people to SARS-CoV-2 infection and the outcome of the COVID-19 disease [36].

Conclusions

The increased global burden of CVD emphasize the importance of the need for multidisciplinary assessment and treatment, including CV evaluation and therapy, to reduce CV morbidity and mortality. Further exploration of the relationship between the virus, the peptidase function of ACE2 and the levels of angiotensin II in SARS-CoV-2 infected patients should help to better understand the pathophysiology of the disease and the multiorgan failures observed in severe COVID-19 cases.

12. Forssmann W. Experiments on myself. Memoirs of a surgeon in Germany. New York, *St. Martin's Press*, 1974.
13. Abrams H. Angiocardiology and thoracic aortography. Bruwer A., editor: Classic descriptions in diagnostic roentgenology. Vol 1. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1964. p. 492-501.
14. Kolessov V. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1967; 54: 535-44.
15. Kastor J., Mirowski M. and the automatic implantable defibrillator. *Am. J. Cardiol.*, 1989; 63: 977-82. 78.
16. Hurst J. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am. J. Cardiol.*, 1986; 57: 185-6.
17. Chast F. [John Vane, 1927-2004, the pharmacologist of the vascular endothelium]. *Ann. Pharm. Fr.*, 2006; 64 (6): 416-24.
18. <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/hgp/description>. [Accesat 2020].
19. [old.usmf.md ›in-visit-at-usmf› rector-gallery](http://old.usmf.md/in-visit-at-usmf/rector-gallery). [Accesat 2020].
20. [asm.md › uploads › Acad_M_Popovici](http://asm.md/uploads/ Acad_M_Popovici) [Accesat 2020].
21. <http://mednews.md/> [Accesat 2020].
22. Manolache Gh. Istoricul chirurgiei cardiovasculare in Republica Moldova. *Arta Medica*, 2012; 2 (49): 51-54.
23. <https://labgenetica.usmf.md> [Accesat 2020].
24. Istrati V., Manea D., Barbacar N. *et al.* Corelația unor marcheri polimorfi ai genelor enzimei de conversie a angiotensinei 1 și a receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 cu extinderea procesului aterosclerotic în arterele coronariene. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2006; 1 (5): 64-69.
25. Caproș N., Barbacar N., Istrati V. *et al.* Molecular-genetic profile in patients with ischemic cardiopathy. *Revista Medico-Chirurgicală*, 2013; 1 (117): 78-83.
26. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2018. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. [Accesat 2020].
27. Smith S., Collins A., Ferrari R. *et al.* Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *Circulation.*, 2012; 126: 2769-2775.
28. Kontis V., Mathers C., Rehm J., Stevens G. *et al.* Contribution of six risk factors to achieving the 25×25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet.*, 2014; 384: 427-437.
29. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. Anuarul Statistic al Republicii Moldova. <https://statistica.gov.md/newsview>. (vizitat 2020).
30. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. *et al.* Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* (2019) 40, 237-269. Expert consensus document. doi:10.1093/eurheartj/ehy462.
31. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 2020; 41: 407477.
32. Ponikowski P., Voors A., Anker S. *et al.* ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.*, 2016; 37: 2129-2200.
33. Neumann F-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J.*, 2019; 40: 87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
34. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.*, 2020; 395: 497-506.
35. Richardson S., Hirsch J., Narasimhan M. *et al.* COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.6775.
36. Delanghe J., Speeckaert M., De Buyzere M. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clinica Chimica Acta*, 2020; 505: 192-193. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031>.

ARTICOL SPECIAL

Tulburările de anxietate – problema acută de sănătate mintală

Jana Chihai

Catedra de psihiatrie, narcologie, psihologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Jana Chihai, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de psihiatrie, narcologie, psihologie medicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Str. Costiujeni, 3, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: jana.chihai@usmf.md

Introducere

Tulburările de anxietate și depresia sunt printre cele mai frecvente tulburări mintale din întreaga lume și sunt printre cele mai răspândite tulburări mintale raportate și sunt asociate cu o povară mare de boală [1]. Anxietatea a fost definită de către Janet, ca fiind o „*teamă fără obiect*”, apoi de Delay ca o „*trăire penibilă a unui pericol iminent și nedefinit, ca o stare de așteptare încordată*”.

Anxietatea se caracterizează printr-o senzație difuză, neplăcută, vagă, de teamă sau neliniște, însoțită de simptome vegetative: cefalee, transpirație, palpitații, tahicardie, disconfort gastric etc. Este, deci, constituită din două componente, una fiziologică și alta psihologică, individul fiind conștient de existența ambelor. Anxietatea afectează gândirea, percepția și învățarea și poate produce distorsionarea percepțiilor, scăzând puterea de concentrare, memoria asociativă și de evocare. Un alt aspect important este efectul său asupra selectivității atenției. Astfel, o persoană anxioasă va selecta anumite lucruri sau evenimente din jur și va exagera importanța altora, în încercarea de a-și justifica anxietatea ca răspuns la o situație înfricoșătoare.

În 2014, o revizuire sistematică a literaturii de epidemiologie a anxietății, a sugerat o prevalență mondială cuprinsă între 3,8% și 25% și o prevalență de 12 luni cuprinsă între 3,3 și 20,4%, la nivel mondial [2]. Atunci când este ajustată pentru diferențe metodologice, prevalența actuală (3 luni) este estimată la 7,3% la nivel mondial (4,8-10,9%), variind de la 5,3% (3,5-8,1%) în mediile africane la 10,4% [3]. Cu o prevalență de 12 luni de 10,3%, fobiile specifice (izolate) sunt

SPECIAL ARTICLE

Anxiety disorders – an acute mental health problem

Jana Chihai

Chair of psychiatry, narcology and medical psychology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Jana Chihai, assoc. prof.

Chair of psychiatry, narcology and medical psychology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

3, Costiujeni str, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: jana.chihai@usmf.md

Introduction

Anxiety disorders and depression are among the most common psychic disorders worldwide and among the most wide-spread psychic disorders reported and they are associated with a high burden of diseases [1]. Anxiety was defined by Janet as an “*objectless fear*”, then by delay as “*a penible experience of an imminent and indefinite danger, as a state of tense expectation*”.

Anxiety is characterized by a diffuse, unpleasant, vague, fearful or anxious feeling, accompanied by vegetative symptoms: headaches, sweating, palpitations, tachycardia, gastric discomfort etc. Thus, it consists of two components, a physiological and a psychological one, the individual being aware of the existence of both of them. Anxiety affects the thinking, the perception and the learning and it can cause the distortion of perceptions, decreasing the power of concentration, the associative and evocation memory. Its effect on the selectivity of attention is another important issue. Thus, an anxious person would select certain things or events around him/her and would exaggerate the importance of others while trying to justify his / her anxiety in response to a fearful situation.

In 2014, a systematic review of the literature on anxiety epidemiology suggested a world prevalence of 3.8% to 25% and a 12-month prevalence of 3.3 to 20.4% worldwide [2]. When adjusted for methodological differences, the current prevalence (3 months) is estimated at 7.3% worldwide (4.8-10.9%), ranging from 5.3% (3.5-8.1%) in African areas to 10.4% [3]. With a 12-month prevalence of 10.3%, the specific (isolated) phobias are the most common anxiety disorders [4], although

cele mai frecvente tulburări de anxietate [4], deși persoanele care suferă de fobii izolate, rareori caută tratament. Tulburarea de panică, cu sau fără agorafobie, este următorul tip cel mai frecvent cu o prevalență de 6,0%, urmată de tulburarea de anxietate socială (numită și fobie socială – 2,7%) și tulburarea de anxietate generalizată (2,2%). Lipsesc dovezi, cu privire la faptul, că aceste tulburări au devenit mai frecvente în ultimele decenii [5]. Femeile au de 1,5 până la două ori mai multe șanse decât bărbații să primească un diagnostic de tulburare de anxietate. Împreună, tulburările de anxietate reprezintă peste 50% din povara globală a bolii, în ceea ce privește anii de viață ajustați pentru dizabilitate, atribuibili tulburărilor de sănătate mintală și consumului de substanțe [6].

Vârsta de debut pentru tulburările de anxietate diferă între tulburări. Tulburarea de anxietate de separare și fobia specifică, încep în timpul copilăriei, cu o vârstă medie de debut de 7 ani, urmată de anxietatea socială (13 ani), agorafobie fără atacuri de panică (20 de ani) și tulburare de panică (24 de ani), mai târziu în viață. Tulburările de anxietate tind să aibă o evoluție cronică, fluctuantă în severitate între perioadele de recidivă și remisie în tulburarea de anxietate generalizată și tulburarea de panică cu sau fără agorafobie și o evoluție mai cronică în anxietatea socială. După vârsta de 50 de ani, s-a observat o scădere semnificativă a prevalenței tulburărilor de anxietate în studiile epidemiologice. Tulburarea de anxietate generalizată este singura tulburare de anxietate, care este încă frecventă la persoanele cu vârsta de 50 de ani sau mai mult [7].

Diagnosticul diferențial al tulburărilor de anxietate include tulburări mentale comune, cum ar fi alte tulburări de anxietate, depresie majoră și tulburări ale simptomelor somatice, precum și boli fizice, cum ar fi boli coronariene sau pulmonare, hipertiroidism și altele. Tulburările de anxietate coincid adesea cu alte tulburări de anxietate, depresie majoră, tulburări ale simptomelor somatice, tulburări de personalitate și tulburări de abuz de substanțe [8]. De exemplu, depresia majoră sa dovedit a fi foarte corelată cu toate tulburările de anxietate într-un sondaj european amplu (de exemplu, cu tulburarea de anxietate generalizată, raportul de probabilități a fost de 33,7; cu tulburarea de panică, a fost de 29,4). Tulburările de anxietate au fost, de asemenea, puternic corelate: GAD a fost puternic asociat cu agorafobia (25,7), tulburarea de panică (20,3) și SAD (13,5) [9].

Descoperiri notorii internaționale

Tulburările de anxietate este o povară de aproximativ o jumătate din populația generală. Gama largă de estimări se datorează probabil unei multitudinea de factori, inclusiv diferențe metodologice în studiile epidemiologice și diferențe potențiale reale între țări în prevalența tulburărilor de anxietate. Cu datele din Studiul Național de Comorbiditate al SUA, prevalența tulburărilor de anxietate pe viață este estimată la 16% [10]. Unele tulburări de anxietate, în special fobiile, anxietatea socială și anxietatea de separare, au o vârstă de debut foarte timpurie (vârste medii cuprinse între 5-10 ani, în timp ce altele (tulburare de anxietate generalizată, tulburarea de

people suffering from isolated phobias rarely seek treatment. The panic disorder with or without agoraphobia is the next most common type with a prevalence of 6.0%, followed by social anxiety disorder (also called social phobia – 2.7%) and generalized anxiety disorder (2.2%). There is no evidence that these disorders have become more common over the past decades [5]. Women are 1.5 to twice as likely to be diagnosed with an anxiety disorder as men. Altogether, anxiety disorders account for more than 50% of the global burden of the disease in terms of disability-adjusted life years, attributable to mental health disorders and substance use [6].

The age of onset of anxiety disorders differs depending on the disorder. Separation anxiety disorder and specific phobia begin in childhood, with the average onset at 7 years of age, followed by social anxiety (13 years of age), agoraphobia without panic attacks (20 years of age) and panic disorder (24 years of age) later in life. Anxiety disorders tend to have a chronic course, with fluctuating symptoms in terms of severity between the relapse and remission periods in generalized anxiety disorder and panic disorder with or without agoraphobia and a more chronic course in social anxiety. The epidemiological studies revealed a significant decrease in the prevalence of anxiety disorders after the age of 50. Generalized anxiety disorder is the only anxiety disorder that is still common in people aged 50 or older [7].

The differential diagnosis of anxiety disorders includes common mental disorders, such as other anxiety disorders, major depression and somatic symptom disorders, as well as physical illnesses, such as coronary or pulmonary diseases, hyperthyroidism and others. Anxiety disorders often coincide with other anxiety disorders, major depression, somatic symptom disorders, personality disorders and substance abuse disorders. [8]. For example, major depression was found to be highly correlated with all anxiety disorders in a large European survey (for example, the odds ratio was 33.7, for generalized anxiety disorder; and 29.4 – for panic disorder). Anxiety disorders were also highly correlated: GAD was highly associated with agoraphobia (25.7), panic disorder (20,3) and SAD (13,5) [9].

Notorious international findings

Anxiety disorders are a burden of about half of the general population. The wide range of estimates is probably due to a multitude of factors, including methodological differences in epidemiological studies and potential real differences between the countries in terms of prevalence of anxiety disorders. Based on the data of the US National Comorbidity Study, the prevalence of lifelong anxiety disorders is estimated at 16% [10]. Certain anxiety disorders, especially phobias, social anxiety and separation anxiety, have a very early onset age (average age between 5 and 10, while others (generalized anxiety disorder, panic disorder and post-traumatic stress disorder) tend to have a later onset age (averagely, at 24-50 years of age), with much wider transnational variations [11]. Due to their relatively high prevalence, to their tendency to chronicity and substantial comorbidity, anxiety disorders are associated with significant disabilities [12].

panică și tulburarea de stres post-traumatic), tind să aibă o distribuție mai târzie a vârstei de debut (mediană 24-50), cu variații transnaționale mult mai largi [11]. Datorită prevalenței lor relativ ridicate, a tendinței lor către cronicitate și comorbiditate substanțială, tulburările de anxietate sunt asociate cu dizabilități semnificative [12].

Tulburările de anxietate cauzează 10,4% din anii de viață ajustați cu dizabilități (DALY) pierduți din cauza tulburărilor neurologice, mentale, consumului de substanțe și reprezintă 1,1% din povara globală a bolilor la nivel mondial, adică un total de 26.800.000 DALY la nivel mondial [13]. Totodată, tulburările de anxietate sunt adesea comorbide cu tulburări psihiatrice și condiții medicale și asociate cu un impact negativ asupra calității vieții și o povară individuală și economică semnificativă [14]. Ele reprezintă o povară financiară semnificativă asupra sistemelor de sănătate. Singure, tulburările de anxietate din Statele Unite au costuri indirecte cuprinse între 109 milioane USD și 615 milioane USD pe milion de locuitori, iar costurile bolilor cronice tind să fie ridicate în majoritatea țărilor dezvoltate [15]. S-a estimat că în 2010 costurile totale ale tulburărilor de anxietate au fost de 74,4 miliarde EUR pentru 30 de țări europene din UE [16].

În timp ce Manualul de diagnostic și statistic al tulburărilor mintale (ediția a 5-a; DSM-5) organizează tulburările de anxietate în 12 categorii distincte (inclusiv generalizate și nespecificate), acesta definește în general tulburările de anxietate ca „tulburări care împărtășesc trăsături ale fricii și anxietății excesive și tulburări de comportament” [17]. Mai clarifică faptul că „frica este răspunsul emoțional la o amenințare iminentă reală sau percepută, în timp ce anxietatea este anticiparea unei amenințări viitoare”. Este important să subliniem că atât frica, cât și anxietatea nu sunt inerent patologice; într-adevăr, ambele pot fi răspunsuri fiziologice sau psihologice adaptive (de exemplu, în contextul „luptei sau fugii” sau al răspunsului la stres acut). Punctul în care anxietatea devine „dezordonată” este extrem de individualizat și poate fi afectat de mulți factori, reflectând provocarea asociată cu diagnosticarea și tratarea cazurilor de prag. Recunoașterea simptomelor tulburării de anxietate la un pacient nu se traduce adesea într-un diagnostic de tulburare de anxietate [18]. Deși simptomele de anxietate sunt adesea detectate, există diferențe în ceea ce privește semnificativitatea clinică a acestor simptome pentru practician. Anxietatea în contextul afecțiunilor medicale generale poate complica și mai mult diagnosticul, în sensul că profesioniștii din domeniul sănătății pot atribui simptomatologia anxietății (de exemplu, dificultăți de respirație), ca fiind legată de sănătatea compromisă.

Relevanța deosebită a diagnosticării și descrierii precise a persoanelor cu tulburări de anxietate și afecțiuni medicale generale comorbide, devine mai evidentă în contextul rezultatelor pacientului. Literatura din domeniul urgențelor sugerează că, așa cum ne putem aștepta, rezultatele sunt mult mai slabe în rândul pacienților cu anxietate și cu o afecțiune generală comorbidă, în comparație cu cei cu anxietate singură sau cu o afecțiune medicală singură. Un alt aspect referitor la comorbiditate este sinuciderea, cercetările sugerează că persoanele cu tulburări de anxietate și afecțiuni medicale gene-

Anxiety disorders cause 10.4% of disability-adjusted life years (DALY) lost due to neurological, psychic, substance use disorders and account for 1.1% of the global burden of disease worldwide, a total of 26.800.000 DALY worldwide [13]. At the same time, anxiety disorders are often comorbid with psychiatric disorders and medical conditions and are associated with a negative impact on the quality of life and with a considerable individual and economic burden [14]. They represent a considerable financial burden for health systems. Alone, anxiety disorders in the United States have indirect costs ranging from \$ 109 million to \$ 615 million per million inhabitants and the costs of chronic diseases tend to be high in most developed countries [15]. It was estimated that, in 2010, the total costs of anxiety disorders in 30 countries of the EU were EUR 74.4 billion [16].

While the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition; DSM-5) organizes anxiety disorders into 12 distinct categories (including generalized and unspecified), it generally defines anxiety disorders as “disorders that share features of excessive fear and anxiety and behavioural disturbances” [17]. It also clarifies that “fear is the emotional response to a real or perceived imminent threat, while anxiety is the anticipation of a future threat”. It is important to emphasize that neither fear nor anxiety are inherently pathological, indeed, both of them can be adaptive physiological or psychological responses (for example, in the context of the “fight or flight” or the response to acute stress). The point at which anxiety becomes “disordered” is extremely individualized and can be affected by many factors, reflecting the challenge associated with diagnosing and treating the threshold cases. Recognizing the symptoms of anxiety disorder in a patient does not always translate into a diagnosis of anxiety disorder [18]. Although the anxiety symptoms are often detected, there are differences in the clinical significance of these symptoms for the practitioner. Anxiety in the context of general medical conditions can further complicate the diagnosis, in the sense that health professionals may attribute the symptoms of anxiety (for example, breathing difficulty) to a compromised health.

The particular relevance of accurately diagnosing and describing people with anxiety disorders and comorbid general medical conditions becomes, even more evident in the context of patient outcomes. The literature on emergencies suggests that, as we might expect, the outcomes are much poorer among the patients with anxiety and with a comorbid general condition, compared to those with only anxiety or only a medical condition. Another issue related to comorbidity is suicide; research suggests that people with anxiety disorders and general medical conditions are more likely to experience symptoms of suicidal ideation [20]. Finally, the combination of general medical conditions and anxiety disorders results in a poorer functioning than it would be seen if only a general medical condition was detected [21].

The analysis of global mental health surveys conducted in 2015 [22], revealed that the presence of any major anxiety disorder increased the risk of chronic general medical conditions, including of arthritis, chronic pain, heart disease, stroke, hypertension, asthma and peptic ulcers. Various biological

rale sunt mai susceptibile de a experimenta simptome de idei suicidare [20]. În cele din urmă, combinația dintre condițiile medicale generale și tulburările de anxietate are ca rezultat o funcționare mai slabă decât s-ar vedea dacă starea medicală generală ar fi găsită singură [21].

O analiză a sondajelor mondiale de sănătate mintală din 2015 [22], a arătat că prezența oricărei tulburări de anxietate majoră, a crescut riscul unor afecțiuni medicale generale cronice, inclusiv artrită, durere cronică, boli de inimă, accident vascular cerebral, hipertensiune arterială, astm și ulcere peptice. Diverse modele biologice și neurofiziologice pot ajuta la explicarea modului, în care tulburările de anxietate și condițiile medicale generale, se intensifică reciproc. Se știe că anxietatea scade pragul durerii și reduce toleranța la durere. Regiunile creierului care sunt responsabile pentru răspunsurile emoționale și de stres sunt considerate de obicei importante, inclusiv hipotalamusul, amigdala, hipocamul și regiunile striatale [31]. Se consideră că modificări ale comportamentului acestor regiuni, inclusiv modificări ale nivelurilor neurotransmițătorilor, contribuie la dezvoltarea și exacerbarea anxietății. Cauza acestor modificări neurologice este probabil o contribuție a factorilor genetici și de mediu și a experienței. Asocierea dintre depresie și mortalitate este acum bine stabilită, au fost raportate rate deosebit de mari de sinucidere în rândul persoanelor diagnosticate cu depresie, dar riscul excesiv de mortalitate se extinde la cauze naturale. Mai mult decât atât, doar câteva studii au evaluat riscul de mortalitate în rândul pacienților cu diferite tulburări de anxietate specifice. Studii prospective ample, luând în considerare astfel de factori, lipsesc în acest domeniu [32].

Rata mortalității pentru diferite cauze de decese, au fost semnificativ crescute în rândul persoanelor cu tulburări de anxietate în timp ce controlează depresia comorbidă. Pentru a explica heterogenitatea tulburărilor de anxietate, s-a evaluat individual impactul a șapte tulburări de anxietate specifice asupra riscului de mortalitate. Riscurile de mortalitate pentru tulburările de anxietate specifice au fost în general destul de similare, indicând faptul că nu doar un tip specific de tulburare de anxietate a condus toate asociațiile. Au fost observate mai multe tulburări de anxietate specifice pentru a crește riscul de cauze naturale și nenaturale de deces. Reacția acută la stres, tulburarea de anxietate generalizată, tulburarea de stres post-traumatică și fobia socială au dublat riscul de a muri din cauza unei cauze nenaturale de deces. Studiile anterioare au raportat mai multe tulburări de anxietate specifice care trebuie asociate cu mortalitatea prin toate cauzele, precum și cu idei suicidare și tentative de sinucidere, dar alte cauze de deces nu au fost studiate până acum. În plus, s-a observat un risc mai mare de mortalitate în rândul persoanelor diagnosticate cu tulburări de anxietate multiple [34].

Comorbiditatea a afectat puternic riscul de sinucidere în tulburările de anxietate, persoanele cu tulburări de anxietate comorbidă și depresie au avut un risc semnificativ mai mare de a muri prin sinucidere decât cele cu un singur tip de tulburare. Riscul de sinucidere în rândul pacienților psihiatrici a fost studiat pe larg, în timp ce s-a acordat mai puțină atenție riscului și prevenirii morții accidentale, chiar dacă acesta din urmă este

and neurophysiological models can help explain how anxiety disorders and general medical conditions intensify each other. It is known that anxiety decreases the pain threshold and reduces pain tolerance. The brain's areas that are responsible for the emotional and stress responses are usually considered as important, including the hypothalamus, the amygdala, the hippocampus, and the striatal regions [31]. Changes in the behaviour of these regions, including changes in neurotransmitter levels, are considered as susceptible to contribute to the development and exacerbation of anxiety. The cause of such neurological changes is probably a contribution of genetic and environmental factors and of experience. The association between depression and mortality is now well established and particularly high suicide rates have been reported among people diagnosed with depression, but the excessive risk of mortality extends to natural causes. Moreover, only a few studies have assessed the risk of mortality among the patients with various specific anxiety disorders. Extensive prospective studies that would take into account such factors are lacking in this area [32].

The mortality rates for various causes of death, were considerably higher among people with anxiety disorders, while controlling the comorbid depression. To explain the heterogeneity of anxiety disorders, the impact of seven specific anxiety disorders on the risk of mortality was individually assessed. The mortality risks in specific anxiety disorders were generally quite similar, indicating that not only one specific type of anxiety disorder has led to all associations. It has been noticed that several specific anxiety disorders increase the risk of natural and unnatural causes of death. The acute reaction to stress, the generalized anxiety disorder, the post-traumatic stress disorder and the social phobia have doubled the risk of death as a result of an unnatural cause. Previous studies have reported several specific anxiety disorders that should be associated with all-cause mortality, as well as with suicidal ideation and suicide attempts, but no other causes of death have been studied so far. In addition, a higher risk of mortality was noticed among people diagnosed with multiple anxiety disorders [34].

The comorbidity has strongly affected the risk of suicide in anxiety disorders; people with comorbid anxiety disorders and depression had a considerably higher risk of dying from suicide than those with a single type of disorder. The risk of suicide among the psychiatric patients has been extensively studied, but less attention has been given to the risk and prevention of accidental death, although the latter is more common. The highest mortality rates were found among people with anxiety disorders in case of accidental death, particularly among those with a dual diagnosis of anxiety disorders and depression. Moreover, a higher risk of homicide was found among people diagnosed with anxiety disorders. Severe psychiatric disorders have been shown to be associated with an increased risk of somatic comorbidity, and psychiatric patients may be underdiagnosed and undertreated for medical conditions, which may use drugs or alcohol as a form of self-medication. Other dangerous health styles, such as physical inactivity, high smoking rates, unhealthy eating patterns and

mai frecvent. S-a observat cele mai ridicate rate de mortalitate la persoanele cu tulburări de anxietate în caz de deces prin accidente, mai ales în rândul celor cu un diagnostic dublu de tulburări de anxietate și depresie. În plus, s-a constatat un risc crescut de omucidere în rândul persoanelor diagnosticate cu tulburări de anxietate. S-a demonstrat că tulburările psihiatrice severe sunt asociate cu un risc crescut de comorbiditate somatică, iar pacienții psihiatrici ar putea fi subdiagnosticați și subtratați pentru afecțiuni medicale, ar putea apela la droguri sau alcool ca formă de automedicație. Alte stiluri de sănătate periculoase, cum ar fi inactivitatea fizică, rate crescute de fumat, modele alimentare nesănătoase și lipsa tratamentului, precum și stresul și dereglarea biologică, ar fi putut contribui în continuare la excesul observat mortalitatea la persoanele cu tulburări de anxietate [35].

O constatare majoră a unui studiu, realizat în 2018 (în baza sondajelor mondiale de sănătate mintală din 21 de țări privind tratamentul tulburărilor de anxietate), a fost că în 21 de țări din întreaga lume, doar aproximativ o pătrime (27,6%) dintre persoanele care îndeplinesc criteriile unei tulburări de anxietate, au primit tratament în anul precedent. Un factor determinant important al acestei lacune de tratament, este că indivizii nu percep necesitatea tratamentului (mai puțin de jumătate dintre persoanele cu o tulburare de anxietate de 12 luni au raportat necesitatea tratamentului). Dar pot exista și alte bariere, deoarece doar aproximativ două treimi dintre cei care au perceput nevoia de tratament l-au primit de fapt.

O a doua constatare majoră este că calitatea tratamentului primit de indivizii cu tulburări de anxietate pare suboptimă, deoarece doar aproximativ o treime din cazurile tratate au îndeplinit criteriile pentru definirea tratamentului posibil adecvat. Astfel, mai puțin de 1 din 10 persoane cu tulburări de anxietate au primit tratament adecvat într-un anumit an. Decalajul de tratament a fost mult mai mare pentru țările mai puțin bogate. Persoanele cu tulburări mentale comorbide au avut o percepție mai mare a necesității de îngrijire și o probabilitate mai mare de a primi un tratament adecvat. Rezultatele acestui studiu sunt în concordanță cu studiile anterioare din mediul de îngrijire primară și cu rapoartele de subtratere a tulburărilor depresive și a tulburărilor mentale comune în general [37]. Constatările oferă o perspectivă globală asupra decalajului de tratament pentru tulburările de anxietate și indică necesitatea îmbunătățirii accesului la îngrijire în toate țările, în special în țările cu venituri mici / medii.

Există dovezi din ce în ce mai mari că tehnicile de medicină minte-corp, cum ar fi meditația *mindfulness* și relaxarea, pot fi eficiente. Terapiile minte-corp pot îmbunătăți o gamă largă de afecțiuni medicale generale, inclusiv dureri cronice, boli coronariene, dureri de cap și insomnie, printre altele. Dintre cei cu tulburări de anxietate din Statele Unite, aproape jumătate consideră că terapiile minte-corp sunt „foarte utile” pentru starea lor [38]. O altă considerație de tratament potențial eficientă este exercițiul. Cercetările au arătat că exercițiile fizice prescrise pot fi eficiente în reducerea simptomelor de anxietate și, potențial, chiar și în tratamentul tulburărilor de anxietate [39], pe lângă beneficiile sale bine recunoscute pentru sănătatea fizică. Literatura sugerează că utilizarea terapiei

the lack of treatment, as well as stress and biological disturbance could have further contributed to the excessive mortality found in people with anxiety disorders [35].

A major finding of a study conducted in 2018 (based on global mental health surveys conducted in 21 countries on the treatment of anxiety disorders) was that, in 21 countries around the world, only about a quarter (27.6%) of people who meet the criteria for an anxiety disorder had been given treatment in the previous year. An important determinant of this treatment gap is that the individuals do not perceive the need for treatment (less than half of people with a 12-month anxiety disorder reported the need for treatment). On the other hand, there may also be other barriers, as only about two-thirds of those who perceived the need for treatment had actually received it.

The second major finding is that the quality of treatment received by individuals with anxiety disorders seems to be suboptimal, as only about one-third of treated cases met the criteria for defining the possible appropriate treatment. Thus, less than 1 in 10 people with anxiety disorders received appropriate treatment within a given year. The treatment gap was much larger in less wealthy countries. People with comorbid mental disorders had a higher perception of the need for care and a higher probability to receive appropriate treatment. The results of this study are consistent with previous studies conducted in primary healthcare setting and with the reports on undertreatment of depressive disorders and of common psychic disorders, in general [37]. The findings provide an overview of the treatment gap in anxiety disorders and indicate the need for improving the access to care in all countries, especially in low- / middle-income countries.

There is growing evidence that mind-body medicine techniques, such as mindfulness meditation and relaxation, can be effective. Mind-body therapies can improve a wide range of general medical conditions, including chronic pain, coronary heart disease, headaches and insomnia, among others. Nearly half of people with anxiety disorders in the United States believe that mind-body therapies are “very helpful” for their condition [38]. Exercises are another potentially effective treatment consideration. Research has shown that the prescribed physical exercises can be effective in reducing the anxiety symptoms and, potentially, even in the treatment of anxiety disorders [39], in addition to their well-recognized benefits for physical health. The literature suggests that the use of cognitive-behavioural therapy can improve the physical capacity of people with pain-related anxiety, independently of any physical treatment modality [40].

A lower share of individuals with anxiety disorders perceive the need for treatment (41.3%), compared to those with depression (56.7%) [41]. Moreover, the share of people receiving treatment is lower among people with anxiety disorders, than among those with depression. The average delay between the onset of the disorder and the request for treatment is much longer for anxiety disorders than for major depressive disorder [42]. Finally, the share of people who receive appropriate treatment is also lower among those with anxiety disorders (9.8%) and considerably lower than among people

cognitiv-comportamentale poate îmbunătăți capacitatea fizică a celor cu anxietate legată de durere, independent de orice modalități de tratament fizic [40].

O proporție mai mică de indivizi cu tulburări de anxietate percep o nevoie de tratament (41,3%) în comparație cu cei cu depresie (56,7%) [41]. De asemenea, proporția celor care primesc tratament este mai mică în rândul persoanelor cu tulburări de anxietate, decât în rândul celor cu depresie. Și întârzierea medie între debutul tulburării și solicitarea tratamentului este mult mai lungă pentru tulburările de anxietate decât pentru tulburarea depresivă majoră [42]. În cele din urmă, proporția care primește un tratament adecvat este, de asemenea, mai mică pentru cei cu tulburări de anxietate (9,8%) și considerabil mai mică decât pentru cei cu tulburare depresivă majoră (16,5%) [43]. Diferențele de severitate a simptomelor pot contribui la diferențe în ratele de utilizare. Comorbiditatea tulburărilor mentale arată o asociere importantă cu percepția necesității de îngrijire. Acest lucru se datorează probabil unei severități mai mari a simptomelor în rândul persoanelor cu anxietate comorbidă.

Oportunități, provocări, perspective

Anxietatea și tulburările asociate sunt, în general, definite prin caracteristicile anxietății excesive, fricii, îngrijorării și evitării. În timp ce anxietatea poate fi o parte normală a vieții de zi cu zi, tulburările de anxietate sunt asociate cu afectarea funcțională și provoacă suferință sau tulburări semnificative, din punct de vedere clinic, în domeniile sociale, profesionale sau în alte domenii importante de funcționare. Tulburările de anxietate constituie o problemă majoră clinică și de sănătate publică, fiind asociate cu un risc semnificativ crescut de mortalitate, iar co-apariția acestor tulburări a dus la un risc crescut de deces. Datorită prevalenței ridicate a tulburărilor de anxietate, excesul de mortalitate asociat are un impact imens asupra sănătății publice. O meta-analiză recentă a indicat că aproximativ cinci milioane de decese la nivel mondial, se pot atribui tulburărilor de dispoziție și anxietate în fiecare an [45]. Pentru clinicieni este, de asemenea, important să ne dăm seama că tulburările de anxietate și depresia sunt asociate cu o mortalitate crescută atât din cauze naturale, cât și nenaturale și că evaluarea sănătății fizice la acești pacienți este întotdeauna importantă. Ratele scăzute de recunoaștere a tulburărilor de anxietate au fost descrise la nivelul asistenței primare [46].

Alegerea tratamentului psihologic sau farmacologic depinde de factori precum preferința și motivația pacientului, capacitatea pacientului de a se angaja în tratament, severitatea bolii, abilitățile și experiența clinicienilor, disponibilitatea tratamentelor psihologice, răspunsul anterior al pacientului la tratament și prezența tulburărilor medicale sau psihiatrice comorbide. Eficacitatea terapiei cognitiv comportamentale pentru toate tulburările de anxietate a fost demonstrată într-un număr mare de studii controlate care au demonstrat superioritate acestei terapii [49]. Terapia cognitiv comportamentală poate fi administrată eficient ca terapie individuală sau de grup pentru majoritatea anxietății și tulburărilor conexe. În plus, o varietate de formate de intervenție auto-direcționate

with major depressive disorder (16.5%) [43]. Differences in symptom severity may determine differences in the utilization rates. The comorbidity of psychic disorders shows an important association with the perception of the need for care. This fact is probably due to a higher severity of symptoms among people with comorbid anxiety.

Opportunities, challenges, prospects

Anxiety and the associated disorders are generally characterized by excessive anxiety, fears, worries and avoidance. While anxiety can be a normal part of daily life, anxiety disorders are associated with functional impairment and cause suffering or clinically significant disturbances in social, occupational or other important areas of functioning. Anxiety disorders are a major clinical and public health problem and are associated with a significantly high risk of mortality and the co-occurrence of these disorders has led to an increased risk of death. Due to the high prevalence of anxiety disorders, the associated excessive mortality has a huge impact on public health. A recent meta-analysis has showed that approximately five million deaths worldwide can be attributed to mood and anxiety disorders each year [45]. For the clinicians, it is also important to realize that anxiety disorders and depression are associated with a high mortality for both natural and unnatural causes, and that assessing the physical health of such patients is always important. The low rates of recognition of anxiety disorders have been described at the level of primary healthcare [46].

The choice of the psychological or pharmacological treatment depends on such factors as patient preference and motivation, the patient's capacity to engage in treatment, the severity of the disease, the skills and experience of the clinicians, the availability of psychological treatments, the patient's previous response to treatment and the presence of comorbid medical or psychiatric disorders. The effectiveness of cognitive-behavioural therapy for all anxiety disorders has been proved in a large number of controlled studies that revealed the superiority of this therapy [49]. The cognitive-behavioural therapy can be efficiently administered as an individual or a group therapy for most anxiety and related disorders. Moreover, a variety of self-directed or minimal intervention formats have shown significant improvements in symptoms.

The low level of the perceived need for care among people with anxiety disorders may be due to the low level of mental health literacy [47]. Efforts are needed in both areas (for example, enhancing the detection rates in primary healthcare and raising the public awareness about the potential benefits of the existing therapies). Health literacy and awareness should be promoted in countries with a low perception of the needs, particularly in low- / middle-income countries.

SARS-CoV-2 virus pandemic and mental health

The COVID-19 pandemic crisis that has alerted the world is a new challenge, full of uncertainty for each of us. Awareness of the various studies conducted in this field and conducting our own research will increase our capacity to successfully

sau minime au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale simptomelor.

Nivelul scăzut al nevoii percepute de îngrijire în rândul persoanelor cu tulburări de anxietate se poate datora nivelurilor scăzute de alfabetizare a sănătății mintale [47]. Sunt necesare eforturi în ambele domenii (de exemplu, creșterea ratelor de detectare în îngrijirea primară și în conștientizarea beneficiilor potențiale ale terapiilor existente în rândul publicului). Alfabetizarea și conștientizarea în materie de sănătate ar trebui promovate în țările cu percepție redusă a nevoilor, în special în țările cu venituri medii mici / mici.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și sănătatea mintală

Criza pandemică COVID-19, care a alarmat întreaga lume, este o nouă provocare, plină de incertitudine pentru fiecare dintre noi. Conștientizarea diferitelor studii efectuate în acest domeniu și efectuarea propriilor noastre cercetări, ne vor spori disponibilitatea de a depăși cu succes problemele psihosociale create de pandemia COVID-19.

Având în vedere propagarea sa rapidă, pandemia COVID-19 provoacă dezechilibre majore, tulburări sociale și, respectiv, psihologice care influențează direct sau indirect asupra fiecăruia dintre noi. Astfel, pe măsură ce pandemia de coronavirus se răspândește rapid în întreaga lume, provoacă un nivel considerabil de frică și îngrijorări în rândul populației, în special în rândul anumitor grupuri, cum ar fi vârstnicii, îngrijitorii și persoanele cu condiții de sănătate subiacente.

Identificarea problemelor psihosociale cauzate de pandemia COVID-19 și discuțiile despre acestea ne vor spori cunoștințele despre impactul pandemiei COVID-19 asupra vieții personale și sociale a oamenilor.

Conform datelor furnizate de Centrul de Resurse Coronavirus de la Universitatea Johns Hopkins din SUA, începând cu 13 mai 2020, aproximativ 1,39 milioane de cazuri de infecție COVID-19, au fost raportate în Statele Unite (de către Centers for Disease Control and Prevention) și peste 4,3 milioane de cazuri de COVID-19 au fost raportate de 188 de țări [32].

În ceea ce privește sănătatea mintală publică, principalul impact psihologic al pandemiei COVID-19 constă în creșterea ratelor de stres și / sau anxietate în rândul populației generale. Pe măsură ce se introduc noi măsuri de protecție, în special autoizolarea, efectele lor asupra activității și stilului de viață al multor persoane vor fi singurătatea crescută, depresia, consumul de alcool și droguri, comportamentul auto-vătămător și tendințele de sinucidere. Persoanele cu vulnerabilități preexistente la tulburări psihiatrice vor fi afectate în mod deosebit de exacerbarea simptomelor legate de stresul cauzat de pandemia COVID-19.

În plus, este necesar să se dezvolte o serie de scenarii COVID-19 pentru elaborarea de politici comunitare în domeniul sănătății publice și să se dezvolte timpuriu și târziu, precum și intervenții temporare, pe termen scurt și permanente pentru a elimina efectele pandemiei.

Pe fonul crizei economice din ce în ce mai evidente, cu numeroase dificultăți și claritate legate de această pandemie,

overcome the psychosocial problems created by the COVID-19 pandemic.

Given its rapid spread, the COVID-19 pandemic causes major imbalances, social and, respectively, psychological disturbances which directly or indirectly influence on each of us. Thus, as the coronavirus pandemic rapidly spreads around the world, it causes a considerable level of fear and concern among the population, especially among certain groups, such as the elderly, caregivers and people with underlying health conditions.

Identifying and discussing the psychosocial problems caused by the COVID-19 pandemic will increase our knowledge about the impact of the COVID-19 pandemic on people's personal and social lives.

According to the data provided by the Coronavirus Resource Centre at Johns Hopkins University in the United States, since the 13th of May 2020, approximately 1.39 million cases of COVID-19 infection have been reported in the United States (by the Centres for Disease Control and Prevention) and over 4.3 million cases of COVID-19 have been reported by 188 countries [32].

As far as public mental health is concerned, the main psychological impact of the COVID-19 pandemic is the increase in stress and / or anxiety rates among the general population. The effects of establishing new protection measures, especially self-isolation, will increase loneliness, depression, alcohol and drug use, self-harming behaviour and suicidal tendencies in the activity and the lifestyle of many people. People with pre-existing vulnerabilities to psychiatric disorders will be particularly affected by the exacerbation of stress-related symptoms caused by the COVID-19 pandemic.

In addition, it is necessary to develop a set of COVID-19 scenarios for drafting community policies in the field of public health and to develop early and late, as well as temporary, short-term and permanent interventions to eliminate the effects of the pandemic. In the context of the increasingly obvious economic crisis, with many difficulties and unclarity related to this pandemic, suicidal ideas can appear especially in sensitive people, with a low mental resistance. Such people require immediate consultation by a mental health professional or a referral for a possible emergency psychiatric hospitalization.

Conclusions

The current conceptualization of the etiology of anxiety disorders includes an interaction of psychosocial factors, for example, person adversity, stress or trauma, and a genetic vulnerability, which shows itself in neurobiological and neuropsychological dysfunctions. The evidence related to the potential biomarkers of anxiety disorders in the field of neuroimaging, genetics, neurochemistry, neurophysiology and neurocognition has been summarized in two recent consensus papers [48]. Despite the comprehensive and high-quality neurobiological research in the field of anxiety disorders, reviews show that no specific biomarkers of anxiety disorders have been identified yet. Thus, it is difficult to make recommendations for any specific biomarkers (for example, genetic

ideile sinucigașe se pot contura în special la persoanele sensibile, cu o rezistență mintală scăzută. Astfel de persoane necesită consultarea imediată de către un profesionist din domeniul sănătății mintale sau o recomandare pentru o posibilă spitalizare psihiatrică de urgență.

Concluzii

Conceptualizarea actuală a etiologiei tulburărilor de anxietate include o interacțiune a factorilor psihosociale, de exemplu, adversitatea persoanei, stresul sau trauma și o vulnerabilitate genetică, care se manifestă în disfuncții neurobiologice și neuropsihologice. Dovezile pentru potențiali biomarkeri pentru tulburările de anxietate în domeniile neuroimagingului, geneticii, neurochimiei, neurofiziologiei și neurocogniției au fost rezumate în două lucrări de consens recente. [48]. În ciuda cercetărilor neurobiologice cuprinzătoare și de înaltă calitate în domeniul tulburărilor de anxietate, recenziile indică faptul că biomarkerii specifici pentru tulburările de anxietate nu au fost încă identificați. Astfel, este dificil să se dea recomandări pentru biomarkeri specifici (de exemplu, polimorfisme genetice), care ar putea ajuta la identificarea persoanelor cu risc de tulburare de anxietate.

Dezvoltarea unei abordări adecvate a pacienților cu tulburări de anxietate și condiții medicale generale comorbide necesită implicarea unei echipe multidisciplinare, cu accent pe recunoașterea timpurie a factorilor de risc și tratamentul adecvat. Factorii personali, sociali și bolii pot interveni fiecare pentru a întârzia sau complica tratamentul.

Toți pacienții cu tulburări de anxietate necesită discuții de susținere și atenție la problemele emoționale asociate cu tulburarea de anxietate. Psihoeducația include informații despre fiziologia simptomelor corporale ale reacțiilor de anxietate și justificarea posibilităților de tratament disponibile. Mulți pacienți pot necesita intervenții formale de tratament psihologic, care se fac mai ales în ambulatoriu. Este o opinie comună că pacienții cu tulburări de anxietate tratați cu medicamente prezintă recidivă imediată după oprirea medicației, în timp ce câștigurile de terapii psihologice sunt menținute luni sau ani de la întreruperea tratamentului. Acest lucru ar oferi terapii psihologice un avantaj considerabil față de tratamentul medicamentos de anxietate.

Referințe / references

1. Pedersen C., Mors O., Bertelsen A. *et al.* A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*, 2014; 71: 573-81.
2. Remes O., Brayne C., van der Linde R. *et al.* A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain and Behavior*, 2016; 6: e00497.
3. Baxter A., Scott K., Vos T., Whiteford H. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.*, 2013; 43: 897-910.
4. Jacobi F., Hofler M., Strehle J. *et al.* Mental disorders in the general population: study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH). *Nervenarzt*. 2014; 85 (1): 77-87.
5. Kessler R., Demler O., Frank R. *et al.* Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352 (24): 2515-2523.
6. Whiteford H., Degenhardt L., Rehm J. *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013; 382: 1575-86.
7. Rubio G., Lopez-Ibor JJ Jr. What can be learnt from the natural history of anxiety disorders? *Eur Psychiatry*, 2007; 22 (2): 80-86.
8. Kessler R., Chiu W., Demler O. *et al.* Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62 (6): 617-627.
9. Alonso J., Angermeyer M., Bernert S. *et al.* 12-Month comorbidity

polymorphisms) that could help identify the people at risk of an anxiety disorder.

In order to develop an appropriate approach to patients with anxiety disorders and with comorbid general medical conditions, it is necessary to involve a multidisciplinary team, with an emphasis on early recognition of risk factors and on the appropriate treatment. Personal, social and disease factors can intervene to delay or complicate the treatment.

All patients with anxiety disorders need supportive discussions and attention should be paid to the emotional issues associated with anxiety disorder. Psychoeducation includes information about the physiology of bodily symptoms of anxiety reactions and a rationale for the available treatment options. Many patients may need formal psychological treatment interventions, which are mainly performed in an outpatient setting. There is a common opinion that patients with anxiety disorders treated with medication have a relapse immediately after stopping the medication, while the gain from the psychological therapies are maintained for months or years after stopping the treatment. This fact would mean a considerable advantage of psychological therapies over drug treatment of anxiety.

- patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2004; 420: 28-37.
10. Whiteford H., Degenhardt L., Rehm J. *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013; 382: 1575-86.
 11. Kessler R., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J. *et al.* The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 2009; 18: 23-33.
 12. Saha S., Stedman T., Scott J. The co-occurrence of common mental and physical disorders within Australian families: A national population-based study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2013; 47: 754-761.
 13. Whiteford H., Ferrari A., Degenhardt L. *et al.* The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the global burden of disease study 2010. *PLoS One*, 2015; 10: e0116820.
 14. Bandelow B., Baldwin D., Abelli M. *et al.* Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J. Biol. Psychiatry*, 2017; 18: 162-214. doi: 10.1080/15622975.2016.1190867.
 15. Zhao F-L., Xie F., Hu H. *et al.* Transferability of indirect cost of chronic disease: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoeconomics*, 2013; 31: 501-508.
 16. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011; 21: 718-779.
 17. Anxiety disorders; inb Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.dsm05.
 18. Wilk J., West J., Narrow W. *et al.* Comorbidity patterns in routine psychiatric practice: is there evidence of underdetection and underdiagnosis? *Compr Psychiatry*, 2006; 47: 258-264.
 19. El-Gabalawy R., Mackenzie C., Shooshtari S. *et al.* physical health conditions and anxiety disorders: a population-based exploration of prevalence and health outcomes among older adults. *Gen Hosp Psychiatry*, 2011; 33: 556-564.
 20. Raposo S., El-Gabalawy R., Erickson J. *et al.* Associations between anxiety disorders, suicide ideation, and age in nationally representative samples of Canadian and American adults. *J. Anxiety Disord*, 2014; 28: 823-829.
 21. Norman S., Lang A. The functional impact of anxiety sensitivity in the chronically physically ill. *Depress Anxiety*, 2005; 21: 154-160.
 22. Scott K., Lim C., Al-Hamzawi A. *et al.* Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: World Mental Health surveys from 17 countries. *JAMA Psychiatry*, 2016; 73: 150-158.
 23. El-Gabalawy R., Mackenzie C., Pietrzak R. *et al.* A longitudinal examination of anxiety disorders and physical health conditions in a nationally representative sample of US older adults. *Exp Gerontol*, 2014; 60: 46-56.
 24. Härter M., Conway K., Merikangas K. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2003; 253: 313-320.
 25. Wittauer C., Ajdacic-Gross V., Meyer A. *et al.* Associations of specific phobia and its subtypes with physical diseases: an adult community study. *BMC Psychiatry*, 2016; 16: 155.
 26. Black P. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2002; 16: 622-653.
 27. Lupien S., McEwen B., Gunnar M. *et al.* Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009; 10: 434-445.
 28. McEwen B. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1032: 1-7.
 29. Smith J., Randall C. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alcohol Res*, 2012; 34: 414-431.
 30. Chartier-Otis M., Perreault M., Bélanger C. Determinants of barriers to treatment for anxiety disorders. *Psychiatr Q*, 2010; 81: 127-138.
 31. Nieto S., Patriquin M., Nielsen D. *et al.* Don't worry; be informed about the epigenetics of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016; 146-147: 60-72.
 32. Cuijpers P., Vogelzangs N., Twisk J. *et al.* Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry*, 2014; 171: 453-62.
 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082973/>
 34. Nock M., Hwang I., Sampson N. *et al.* Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med*, 2009; 6: e1000123.
 35. Lack D., Holt R., Baldwin D. Poor monitoring of physical health in patients referred to a mood disorders service. *Ther. Adv. Psychopharmacol*, 2015; 5: 22-5.
 36. Maron E., Nutt D. Biological predictors of pharmacological therapy in anxiety disorders. *Dialog. Clin. Neurosci*, 2015; 17: 305-317.
 37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008788/#R21>
 38. Wolsko P., Eisenberg D., Davis R. *et al.* Use of mind-body medical therapies. *J. Gen. Intern. Med*, 2004; 19: 43-50.
 39. Asmundson G., Fetzner M., Deboer L. *et al.* Let's get physical: a contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. *Depres. Anxiety*, 2013; 30: 362-373.
 40. McCracken L., Gross R., Eccleston C. Multimethod assessment of treatment process in chronic low back pain: comparison of reported pain-related anxiety with directly measured physical capacity. *Behav. Res. Ther*, 2002; 40: 585-594.
 41. Thornicroft G., Chatterji S., Evans-Lacko S. *et al.* Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *British Journal of Psychiatry*, 2017; 210: 119-124.
 42. Wang P., Angermeyer M., Borges G. *et al.* Delay and failure in treatment seeking after first onset of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*, 2007; 6: 177-185.
 43. Saris I., Aghajani M., van der Werff S. *et al.* Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2017; 136: 352-361.
 44. Hinton D., Lewis-Fernandez R. The cross-cultural validity of post-traumatic stress disorder: implications for DSM-5. *Depress. Anxiety*, 2011; 28: 783-801.
 45. Olariu E., Forero C., Castro-Rodriguez J. *et al.* Detection of anxiety disorders in Primary Care: a meta-analysis of assisted and unassisted diagnoses. *Depress. Anxiety*, 2015; 32: 471-484.
 46. Hoffman S., Smits J. Cognitive behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008; 69: 621-632.
 47. Somers J., Goldner E., Waraich P. *et al.* Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can. J. Psychiatry*, 2006; 51: 100-113.
 48. Bandelow B., Baldwin D., Abelli M. *et al.* Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*, 2017; 18 (3): 162-214.
 49. Bandelow B., Reitt M., Rover C. *et al.* Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 2015; 30 (4): 183-192.
 50. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766293?g_uestAccessKey=ad172da2-98b0-4429-8a82_f5b83af6ecf6&utm_source=silverchair&utm_medium=email&-utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=051520

ARTICOL SPECIAL

Metodă alternativă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior

Sergiu Ungureanu

Catedra de chirurgie nr 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Sergiu Ungureanu, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie nr. 4

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: sergiu63@gmail.com

SPECIAL ARTICLE

Alternative method of treatment of lower esophageal sphincter incompetence

Sergiu Ungureanu

Chair of surgery no. 4, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Sergiu Ungureanu, PhD, assoc. prof.

Chair of surgery no. 4

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfiant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: sergiu63@gmail.com

Introducere

Chirurgia cu etosul său de acțiune radicală și rafinamentul perfecționist, a înregistrat progrese importante în evoluție și a definit esențial cultura medicală de la sfârșitul secolului XX. Transplantul de organe și chirurgia miniminvasivă, au constituit epicentrul valoros al revoluției medicale. Iar implantarea de celule și organe obținute și crescute în condiții de laborator încorporează succesele transplantologiei moderne. Astfel, chirurgia traversează actualmente frontiere de neimaginat cândva.

Totuși, semnificativ pentru chirurgia ultimelor decenii, este faptul, că a devenit un instrument esențial în a-i ajuta pe oameni să-și amelioreze calitatea vieții. Actualmente, au devenit obișnuite operațiile corective în cataractă sau alte afecțiuni oculare, coxoartroza sau alte afecțiuni osteoarticulare invalidizante, care impun înlocuirea integrală sau parțială a organului cu un dispozitiv artificial cu o funcționalitate impecabilă.

Minimizarea efectului invaziv al procedurilor chirurgicale este o prerogativă importantă, cu o conotație reală de progres. Apariția și dezvoltarea tehnicilor chirurgicale prin orificiile naturale, precum și realizarea intervențiilor pe cale endoluminală (endourologice, endobronșice) și endovasculare, au adus la implementarea noțiunii de chirurgie „fără incizii”.

Creșterea siguranței actului chirurgical și minimizarea efectului invaziv al intervenției chirurgicale, au produs o creștere esențială a numărului de operații realizate, în spectrul intervențiilor chirurgicale funcționale, metabolice, estet-

Introduction

Surgery with its radical ethos and perfectionist refinement registered an important progress in its evolution and defined essentially medical culture at the end of 20th century. Organ transplantation and minimally invasive surgery, were at the center of medical revolution. And the implantation of cells and organs obtained and grown in laboratory conditions crowns the successes of modern transplantology. Thus, surgery is currently crossing unimaginable frontiers.

However, significant for surgery in recent decades, is the fact, that it has become an essential tool in helping people improve their quality of life. Currently, corrective operations have become common in cataracts or other eye diseases, coxoarthrosis or other disabling osteoarticular diseases, which require the complete or partial replacement of the organ with an artificial device with impeccable functionality.

The minimization of the invasiveness of surgical procedures is a prerogative and a tendency towards progress. The development of techniques through natural openings, endoluminal, (endourological, endobronchial) and endovascular approach led to the notion of “no incision” surgery.

Increasing the safety of the surgical act and minimizing the invasive effect of the surgery, produced an essential increase in the number of performed operations, in the spectrum of functional, metabolic, aesthetic and corrective surgeries. This

ice și corective. Această evoluție a chirurgiei aduce cu sine noi preocupări ale chirurgilor, dar și o modificare a vieții sociale în general. Este vorba despre modul în care se poate asigura calitatea și siguranța procedurilor efectuate, despre accesul neîngrădit, dar judicios al pacienților la intervențiile chirurgicale necesare la nivel național și internațional, și despre gestionarea corectă a potențialului uman.

Deși, este greu să fie făcute predicții asupra viitorului, foarte probabil se va vorbi despre tehnici robotizate, care vor constitui o combinație a modurilor non-invasive, de a pătrunde în corp prin manipularea unor dispozitive extrem de mici, care pot fi injectate sau introduse prin orificiile naturale ale corpului uman.

Descoperiri notorii internaționale

Evoluția chirurgiei este legată de evoluția societății umane, precum a fost din cele mai vechi timpuri și până în prezent, precum și de evoluția înțelegerii anatomiei și fiziologiei corpului uman și a progresului tehnologic în general. Istoricul chirurgiei toracice și al celei esofagiene, nu face o excepție [1].

Refluxul gastroesofagian, manifestat prin pirozismul caracteristic, este cunoscut demult, dar adevărata înțelegere a fiziopatologiei sale, cu consecințe foarte importante asupra tratamentului, începe cu anul 1956, când Fyke și Code, bazați pe studii manometrice, au descris existența sfincterului esofagian inferior sau „*high pressure zone*” al autorilor anglosaxoni, care reprezintă mecanismul intrinsec esențial de contenție (până la acest an, tipurile de intervenție se adresau strict mijloacelor extrinseci de contenție). Primele date referitoare la patologia jonctiunii esogastrice se regăsesc în manuscrisele lui Ambroise Pare, Rivierus Lazari, Giovanni Batista Morgagni și Vincent Alexander Bockdalek, încă din secolul al XVI-lea [2]. Hernia gastrică transhiatală a fost descrisă la începutul secolului al XX-lea, odată cu apariția investigațiilor radiologice cu substanță de contrast.

Primul autor, care comunică despre o intervenție chirurgicală de corecție a defectului hiatal al herniei, este Angelo Soresi (1919), și anume, modalitatea de tratament prin abord abdominal. Stuart Harrington în 1929, în urma unui studiu retrospectiv, propune pentru soluționare terapeutică a pacienților cu hernie hiatală – aplicarea visceropexiei, cu sau fără secționarea nervului frenic la nivel cervical. Tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian a fost înțeles abia în anii '50 ai secolului trecut. Philip Allison și Rudolf Nissen sunt considerați părinții chirurgiei moderne antireflux și atribuie simptomatologia esofagitei de reflux incompetenței jonctiunii esogastrice.

În 1952, Rovelstad a introdus electrodul de sticlă pentru pH, ceea ce a permis studiul Ph-metriei esofagiene, indicația chirurgicală pentru corecția bolii de reflux gastroesofagian, bazându-se deja pe criterii științifice. În 1956, Nissen revoluționează tehnica antireflux propunând o fundoplicatură gastrică de manșon în jurul esofagului la 360 de grade, mai târziu, asistentul său Mario Rossetti, în 1965, descrie utilizarea doar a peretelui anterior pentru fundoplicatură. Donahue a introdus conceptul de „*floppy Nissen*”, secționând vasele scurte și reducerea înălțimii fundoplicaturii la 2 cm. Pentru aceleași considerente Goldsmith și Alday au modificat procedeul Nissen, propunând fundoplicațiile doar pe 270 grade. Hill, în 1967, efectuează gastropexia la ligamentul arcuat median combinată cu valvuloplastie, realizată pe cale abdominală.

evoluția a adus noi preocupări și o schimbare în viața socială în general, în ceea ce privește modul în care sunt efectuate, calitatea și siguranța, și accesul la procedurile necesare la nivel național și internațional, precum și gestionarea corectă a potențialului uman.

Deși, este greu să fie făcute predicții asupra viitorului, foarte probabil se va vorbi despre tehnici non-invasive, care vor constitui o combinație de tehnici care pot fi ingerate sau injectate prin deschiderile naturale ale corpului uman.

International notorious discoveries

The evolution of surgery is linked to the evolution of human society, anatomy and physiology knowledge, from the earliest times till nowadays and the technological progress. The history of thoracic and esophageal surgery is not an exception [1]. The gastroesophageal reflux, that manifests with pyrosis, is characteristic and known for a long time, but a true understanding of the pathology of the disease came in 1956, when Fyke and Code, based on manometric studies, described the existence of the inferior esophageal sphincter or, "*high pressure zone*", that represents the intrinsic mechanism essential for retention (before this year, types of operations were strictly addressed to extrinsic means). First data, addressed to the esophagogastric junction appear in the manuscripts by Pare, Rivierus Lazari, Giovanni Batista Morgagni and Vincent Alexander Bockdalek in the 16th century [2]. Transhiatal gastric hernia was first described at the beginning of the 20th century alongside with the radiological investigation with contrast substances.

The first author that wrote about a surgical procedure to correct the hiatal hernia defect was Angelo Soresi (1919), namely, the method of treatment by abdominal approach. In 1929 Stuart Harrington, with his retrospective study, proposes for therapeutic solution of patients with hiatal hernia – the application of visceropexy, with or without sectioning of the phrenic nerve at the cervical level. The treatment for gastroesophageal reflux was understood only in the 50s, of the last century. Philip Allison and Rudolf Nissen are considered the founders of modern antireflux surgery and attributes the symptoms of reflux esophagitis to the incompetence of the esogastric junction.

In 1952, Rovelstad inserted the glass electrode for the study of pH-metry, which allowed the study of esophageal pH-metrics, the surgical indication for the correction of gastroesophageal reflux disease, already based on scientific criteria. In 1956, Nissen revolutionized the anti-reflux technique, by proposing a gastric sleeve fundoplication around the esophagus at 360 degrees, later, his assistant Mario Rossetti, in 1965, described the use of only the anterior wall for fundoplication. Donahue introduced the concept of "*floppy Nissen*", cutting the short vessels and reducing the height of the fundoplication to 2 cm. For the same reasons, Goldsmith and Alday, modified the Nissen process, proposing fundoplications only on 270 degrees. Hill, in 1967, performed gastropexy on the median arched ligament combined with valvuloplasty, performed on the abdomen.

Fundoplicatura laparoscopică asigură controlul satisfăcător al refluxului gastroesofagian la aproximativ 90% din pacienți. Recidiva simptomelor de reflux la 10% din pacienți, frecvent necesită reintervenții sau continuarea terapiei cu inhibitorii pompei de protoni. Printre pacienții cu eșecul tratamentului chirurgical, la 2-6%, apar complicații postoperatorii legate de modificarea postoperatorie a componentelor JEG [4].

Preparatele medicamentoase și tratamentul chirurgical antireflux, nu acționează direct asupra tonusului SEI. Pentru a obține o valvă esofago-gastrică eficientă, intervențiile chirurgicale antireflux, inclusiv cele endoscopice, modifică ireversibil anatomia joncțiunii esofago-gastrice prin formarea pliului, care în consecință schimbă raporturile elementelor JEG, cu repercusiuni asupra tonusului SEI.

În aceste condiții, a apărut necesitatea de a implementa noi metode de tratament argumentate fiziopatologic, realizate minimal invaziv, lipsite de neajunsurile (complicațiile) tratamentului chirurgical existent. Electrostimularea sfîncterului esofagian inferior, JEG, acționează asupra fibrelor musculaturii netede prin intermediul rețelei mienterice (Auerbach). Acest plex conține celule interstițiale Cajal, care prin generarea undelor electrice lente, acționează ca *pacemaker*-ii regionali digestivi.

În organism undele electrice lente se propagă de la celulele Cajal spre fibrele musculare netede, provocând depolarizarea canalelor de calciu și contractarea miofibrilelor. Arhitectura complexă a rețelelor nervoase organizează aceste contracții în mișcări fazice, astfel celulele Cajal, stau la baza peristaltismului și segmentației tubului digestiv. La nivelul fundului gastric, celulele Cajal produc oscilații ale potențialului membranar (undele lente) cu frecvența 3 unde pe minut. Acestea asigură tonusul și distribuția spațială și temporală a contracțiilor gastrice.

În experiment a fost demonstrat, că un curent constant cu unda dreptunghiulară și cu durata 30-500 ms, aplicat în regiunea nodului *pacemaker*, inițiază generarea undelor lente și propagarea lor spre antrum. Dacă frecvența impulsurilor este puțin mai mare decât cea naturală, ea devine dominantă și *pacemaker*-ul este condus de această frecvență. Acest fenomen este numit – stimularea electrică gastrică, prin asemănare cu stimularea electrică cardiacă. Printr-un mecanism încă neelucidat regimul dat de stimularea gastrică induce creșterea tonusului SEI (studiul efectuat pe canine) [7]. Luând în considerație inervația policomponentă complexă a JEG și structura eterogenă a complexului sfîncterian, este greu de prognozat efectul electrostimulării SEI cu frecvențe înalte și diverse forme de unde.

Rezultatele cunoscute, actualmente, pe plan internațional sunt următoarele: utilizarea *pacemaker*-ilor în patologiiile tractului digestiv are o istorie relativ scurtă. Primul dispozitiv implantabil comercial, aplicat cu acest scop, a fost neurostimulatorul Enterra, produs de compania americană Medtronic, utilizat în gastropareza de diferită origine și tratamentul obezității morbide. Eficacitatea și inofensivitatea tratamentului cu acest dispozitiv a fost atât de înaltă, că în 2000 terapia cu Enterra a primit aprobarea Administrației Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA). În unele țări europene din 2009 a fost aprobată utilizarea aparatului similar (Endostim, Olanda), pentru tratamentul BRGE.

Laparoscopic fundoplication ensures a satisfactory control of the gastroesophageal reflux at proximately 90% of patients. The recurrence of symptoms in 10% of patients, frequently requires reinterventions or continued therapy with proton pump inhibitors. In 2-6% appear complications that are linked to postoperative changes in EGJ [4].

The medication and surgery does not affect directly the tonus of IES. To obtain an effective esogastric valve, anti-reflux surgery, including endoscopic surgery, it is necessary to modify irreversibly the anatomy of junction through the fold, as a result IES tonus suffers.

In these conditions, there was a need to implement new treatment methods argued pathophysiologically, performed minimally invasively, without the shortcomings (complications) of existing surgical treatment. Electrostimulation of the lower esophageal sphincter, JEG, acts on the fibers of the smooth muscles, through the mesenteric network (Auerbach). This plexus contains Cajal interstitial cells, which by generating slow electrical waves, act as regional digestive pacemakers.

In the body, slow electric waves propagate from Cajal cells to smooth muscle fibers, causing depolarization of calcium channels and contraction of myofibrils. The complex architecture of the nervous networks organizes these contractions in phase movements, so Cajal cells are the basis of peristalsis and segmentation of the digestive tract. At the level of the gastric fundus, Cajal cells produce oscillations of the membrane potential (slow waves) with a frequency of 3 waves / minute. They ensure the tone and spatial and temporal distribution of gastric contractions.

In the experiment it was proved, that a steady current with rectangular waves and period of 30-500 ms, applied in the vicinity of the pacemaker knot, initiates slow waves and their propagation towards antrum. If the frequency of impulses is a little bigger than the natural, it becomes dominant and the pacemaker is led by this frequency. This phenomenon is called – electric gastric stimulation that resembles cardiac stimulation. Still an unknown mechanism, this kind of regime induces the rise of SEI tonus (in canine studies) [7]. Taking into account the policomponent innervation of EGJ and the heterogeneous structure of the sphincter, it is hard to forecast the effect of electrostimulation with high frequency and diverse waves.

The globally known results are as follows: the use of pacemakers in the pathology of the gastrointestinal tract has a relatively short history. The first commercial implantable device used, applied for this purpose, was the neurostimulant Enterra, made by American company Medtronic, applied in gastroparesis of different origin and the treatment of morbid obesity. The efficacy and safety of the device was so high, that in 2000 the therapy with Enterra was approved by FDA. In some European countries, starting from 2009, was approved the use of similar devices (Endostim, Netherlands), for the treatment GERD.

The third year continues the multicenter study to evaluate the efficacy of SEI electrostimulation in the treatment of GERD, led by Leonardo Rodriguez in Chile [6]. Clinical observations, presented by foreign researchers, demonstrate the

Al treilea an continuă studiul multicentric de evaluare a eficacității electrostimulării SEI în tratamentul BRGE condus de Leonardo Rodriguez din Chili [6]. Observațiile clinice, prezentate de către cercetătorii străini demonstrează efectul benefic al electrostimulării joncțiunii esogastrice asupra simptomaticii și evoluției BRGE. Datele experimentale demonstrează că unele regimuri de stimulare măresc presiunea la nivelul SEI, pe când altele provoacă contracții izolate a musculaturii netede longitudinale a esofagului sau din contra – relaxarea sfincterului [3, 7]. Publicațiile privind efectul electrostimulării asupra tonusului SEI la om, sunt foarte puține și contradictorii [2, 5, 8].

Astfel, în literatura de specialitate nu există date referitoare la parametrii optimali de electrostimulare a SEI, însăși metodologia aplicării, precum și rezultatele la distanță ale acestui tratament.

Deși, cum am menționat anterior, metoda de electrostimulare SEI este deja folosită în unele țări pentru tratamentul BRGE, parametrii optimali de această stimulare (frecvența, lungimea și forma undei, intensitatea curentului, voltajul, durata stimulării), nu au fost determinați în studii clinice. Ceea ce este clar din studiile publicate, este faptul că setul de parametri standard utilizat pentru stimulare în scop terapeutic este inofensiv pentru pacienți și implantarea electrozilor în zona JEG nu este urmată de complicații serioase.

Contribuții autohtone

Studiul efectuat a avut ca scop evaluarea posibilității antrenării electrostimulării SEI în tratamentul complex al BRGE, prin utilizarea în acest scop a tehnicilor novatorii, bazate pe descoperiri recente în electronica medicală. Proiectul de cercetare a fost realizat prin finanțare din bugetul de stat de către Academia de Științe a Moldovei.

Obiectivul principal al acestui studiu, a fost crearea prototipului de microstimulator implantabil, încărcabil prin transfer de energie fără fir și utilizarea lui în studiul clinic pentru tratamentul pacienților cu boala de reflux gastroesofagian prin electrostimularea SEI. Proiectul de cercetare a realizat obiectivele și sarcinile propuse în 4 etape de cercetare, care au fost repartizate pe parcursul celor 4 ani de activitate (2015-2019).

Prima etapă a urmărit cercetarea, analiza și obținerea datelor științifice, privind efectul diferitor regimuri de electrostimulare asupra tonusului SEI, la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian, prin realizarea unui studiu clinic în cadrul secției chirurgie generală a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. La această etapă a fost discutată și elaborată schema generală a prototipului de microstimulator al SEI și a sistemului de încărcare fără fir, a fost apreciat *design*-ul studiului clinic pentru studierea efectelor de electrostimulare asupra tonusului SEI, cu ajutorul unui generator extern de impulsuri. La prima etapă, stimularea electrică a SEI, utilizând un generator de impulsuri externe, a fost evaluată la 15 pacienți. Scopul acestei etape a fost de a analiza parametrii impulsului de electrostimulare și de a alege regimuri de stimulare optime pentru SEI. Din considerente etice, am efectuat electrostimularea JEG la pacienții cu BRGE, care au suferit o intervenție antireflux laparoscopică standard și care conform unui protocol standard de informare au accedat în studiu.

Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de cercetare etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae

beneficial effect of electrostimulation of the esogastric junction on the symptoms and evolution of GERD. Experimental data show that some stimulation regimens increase the pressure in the SEI, while others cause isolated contractions of the longitudinal smooth muscles of the esophagus or on the contrary – relaxation of the sphincter [3, 7]. Publications on the effect of electrostimulation on SEI tone in humans are very few and contradictory [2, 5, 8].

Thus, in the literature there are no data on the optimal parameters of SEI electrostimulation, the application methodology itself, as well as the remote results of this treatment.

Although, as mentioned above, the SEI electrostimulation method, is already used in some countries for the treatment of GERD, the optimal parameters of this stimulation (frequency, wavelength and shape, current intensity, voltage, stimulation duration), have not been determined in clinical trials. What is clear from the published studies, is that the set of standard parameters used for therapeutic stimulation, is harmless to patients and the implantation of electrodes in the JEG area is not followed by serious complications.

Local contributions

The study had the objective to evaluate the possibility to use the IES electrostimulation in the complex treatment of GERD, with innovatory techniques, based on recent discoveries in electronic medicine. The study project was conducted with financial support of the Academy of Sciences of Moldova.

The main objective of the study was the creation of the prototype of implantable microstimulator, rechargeable through cordless energy transfer and its use in clinical study for the treatment of patients with GERD. The project carried out the objectives and tasks in 4 phases that were distributed along 4 years of activity (2015-2019).

The first phase pursued the study, analysis, obtaining scientific data regarding the effects of different regimes of IES electrostimulation in patients with GERD, by conducting a clinical study within the general surgery department of PHI Republican Clinical Hospital "Timofei Moșneaga". During this stage, was discussed the main scheme of the microstimulator prototype and cordless recharge system of the IES tonus, was appreciated the design of the clinical trial for the study of electrostimulation effects on SEI tone, with the help of an external impulse generator. In the first stage, electrical stimulation of the SEI, using an external pulse generator, was evaluated in 15 patients. The purpose of this step, was to analyze the parameters of the electrostimulation pulse and to choose optimal stimulation regimes for SEI. For ethical reasons, we performed electrostimulation of JEG in patients with GERD, who underwent a standard laparoscopic antireflux intervention and who according to a standard information protocol entered the study.

The study was approved by the Ethical Committee of the State Medical and Pharmaceutical University *Nicolae Testemitanu* and Republican Clinical Hospital (report nr. 2, 11 May 2015). In this period, were performed pH-metry and esophageal manometry, with high resolution trainings for research

Testemițanu” și al IMSP Spitalului Clinic Republican Timofei Moșneaga (procesul-verbal nr. 2 din 11 mai 2015). În această perioadă au fost efectuate *trainig*-uri în pH-metria și manometria esofagiană de rezoluție înaltă, pentru pregătirea cercetătorilor stagiaari. Au fost procurate componentele prototipului de microstimulator, precum și dispozitivul pentru electrostimulare externă a SEI, a consumabilelor pentru pH-metria și manometria esofagiană.

În etapa a doua de lucru, au continuat cercetările științifice pentru selectarea parametrilor optimali de electrostimulare a SEI la pacienții cu BRGE (includerea pacienților noi, efectuarea pH-metriei și manometriei perioperatorii, determinarea rezistenței tisulare reale la pacienții incluși în studiu, analiza datelor obținute). A fost elaborat prototipul funcțional de microstimulator al SEI. Au fost obținute datele științifice, privind efectul diferitor regimuri de electrostimulare asupra tonusului SEI la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Etapa a treia a fost marcată de crearea modulului de încărcare fără fir, pentru dispozitivul de electrostimulare implantat (la adâncime 10-20 cm al joncțiunii eso-gastrice), confecționat la etapele precedente de testare a prototipului de microstimulator în medii biologice în condiții de laborator, elaborarea protocolului de studiu experimental și aprobarea lui la Comitetul Național de Etică.

De asemenea, în anul 2017, după brevetare (MD 1082 Z 2017.02.11. *Metodă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior*. Autori: Ungureanu Sergiu, Fosa Doina, Gladun Nicolae, Lepadatu Corneliu, Șipitco Natalia), ideea inovativă și prototipul II al microstimulatorului implantabil, au fost evaluate și apreciate atât pe plan național, cât și pe plan internațional, fiind obținute 9 medalii de aur și 16 diplome de excelență la forurile de inventică specializată (Proinvent, Euroinvent, Inventica, Infoinvent 2017, 2018), precum și aprecieri deosebite în cadrul reuniunilor chirurgicale internaționale în Moldova, România, Ucraina, Turcia, precum și la etapa finală de susținere a tezei în doctorat a d-lui Sergiu Ungureanu, fiindu-i conferit titlul științific de doctor habilitat în științe medicale la 16 aprilie 2017, iar dnei Doina Fosa – titlul onorific de „*cel mai bun tânăr raționalizator al anului 2016-2017*” și decernat Premiul Național pentru Tineret în domeniul Tehnico-Științific.

Etapa a patra și etapa finală, a fost axată pe obținerea datelor științifice bazate pe cercetarea experimentală la porcine, privind siguranța și efectele fiziologice ale electrostimulării a joncțiunii esogastrice cu dispozitivul implantabil elaborat. S-a pregătit și publicat articolul, privind rezultatele studiului clinic de electrostimulare într-un jurnal medical internațional important (Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschii V., Fosa D. *Clinical study of the lower esophageal sphinter electrical stimulation. Global Journal for Research Analysis*, 2018; 7 (1): 423-426, ISSN 2277-8160 (IF: 4.547 | IC value: 85.78)). La această etapă au fost ajustați parametrii de lucru al prototipului după dimensiuni, formă și criteriu de acțiune la modelul microstimulatorului implantabil *in vivo*. A fost cercetat timpul de acțiune și inofensivitatea microstimulatorului conform parametrilor tehnici noi. A fost elaborată metodologia de implantare laparoscopică a electrostimulatorului SEI al esofagului la animalul de laborator. A fost realizată implantarea dispozitivului de stimulare electrică a JEG la animalul de laborator

trainees. The components of the microstimulator prototype, as well as the device for external electrostimulation of the SEI, of the consumables for pH-metry and esophageal manometry were procured.

In the second phase, continued the research for finding the optimal parameters of IES electrostimulation in patients with GERD (featuring new patients, pH-metry and perioperative manometry, determination of real tissue resistance in the patients included in the study, data analysis). The functional prototype of microstimulant was drafted. Scientific data have been obtained on the effect of different electrostimulation regimens on SEI tone, in patients with gastroesophageal reflux disease.

The third stage, was marked by the creation of the wireless charging module, for the implanted electrostimulation device (at a depth of 10-20 cm of the eso-gastric junction), made at the previous stages of testing the microstimulator prototype in biological environments in laboratory conditions, elaboration of the experimental study protocol and its approval at the National Ethics Committee.

Also, in 2017, after patenting (MD 1082 Z 2017.02.11. *Method of treatment of incompetence of the lower esophageal sphincter*. Authors: Ungureanu Sergiu, Fosa Doina, Gladun Nicolae, Lepadatu Corneliu, Șipitco Natalia), the innovative idea and prototype II of implantable microstimulator, were evaluated and appreciated both nationally and internationally, obtaining 9 gold medals and 16 diplomas of excellence at specialized invention forums (Proinvent, Euroinvent, Inventica, Infoinvent 2017, 2018), as well as special appreciations during the international surgical meetings in Moldova, Romania, Ukraine, Turkey, as well as at the final stage of defending the doctoral thesis of Mr. Sergiu Ungureanu, being awarded the scientific title of philosophy doctor in medical sciences on April 16, 2017, and to Mrs. Doina Fosa – the honorary title of “*the best young rationalizer of the year 2016-2017*” and awarded the National Prize for Youth in the Technical-Scientific field typhous.

The fourth stage and the final one, was focused on obtaining scientific data, based on experimental research in pigs, on the safety and physiological effects of electrostimulation of the esogastric junction with the implantable device developed. The article on the results of the clinical study of electrostimulation in an important international medical journal was prepared and published (Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschii V., Fosa D. *Clinical study of the lower esophageal sphinter electrical stimulation. Global Journal for Research Analysis*, 2018; 7 (1): 423-426; ISSN 2277-8160 (IF: 4.547 | IC value: 85.78)). At this stage, the working parameters of the prototype were adjusted according to dimensions, shape and action criteria to the *in vivo* implantable microstimulator model. The time of action and the harmlessness of the microstimulator were investigated according to the new technical parameters. The methodology of laparoscopic implantation of the ESI electrostimulator of the esophagus in the laboratory animal was developed. The implantation of the JEG electrical stimulation device in the laboratory animal was obtained with the obtaining of

cu obținerea datelor științifice, privind efectele fiziologice ale dispozitivului în cadrul Centrului de Medicină Experimentală Pius Brânzeu, or. Timișoara, România.

Pentru prima dată a fost realizat un studiu cu subiecți umani, care permite înregistrarea directă a reacției complexului sfincterian al joncțiunii esogastice la diferite tipuri de stimulări electrice în scopuri curative. Datele obținute la finele acestui studiu permit utilizarea parametrilor optimi pentru electrostimulare de durată prin generator implantabil de impulsuri, care în prezent se efectuează în baza datelor experimentale, de laborator și empirice. Pentru prima dată a fost construit un dispozitiv încărcabil prin transfer de energie, fără fir, destinat pentru terapia BRGE.

Rezultatele finale ale caracteristicilor microstimulatorului sfincterului esofagian inferior încărcabil prin transfer de energie, sunt:

- dimensiunile – 1,2'0,4'0,5;
- timpul autonom de lucru – până la 12 ore de la o singură încărcare (ulterior, se preconizează a fi crescută cu aproximativ 60 de ori);
- timpul de încărcare a microstimulatorului – 15-20 min (posibil, ulterior, crescută până la o oră);
- tensiune de stimulare – 2,2-3,3 V;
- intensitatea curentului de stimulare – de până la 10 mA;
- intervalul de frecvență de stimulare – de la 0,1 PPM până la 1000 Hz;
- impulsul de stimulare – 0,05-2000 ms;
- pentru demonstrația vizuală au fost stabilite 3 moduri cu frecvența de 2 Hz, 5 Hz și 20 Hz, impuls de stimulare 375 ms);
- prototipul este echipat cu un modul digital de radio frecvență de 2,4 GHz, standardul Bluetooth 4.0 BLE cu o gamă de până la 10 metri în raza vizuală a celuiilalt;
- a fost creată o aplicație pentru smartphone pe baza de Android 5.0 – WipLES, care controlează modulele de stimulare prin Bluetooth;
- încărcarea modulului – clemă (23-120 cm), prin intermediul postului de radio standard ISM (care nu necesită licență, certificare) cu o frecvență de 915 MHz, o capacitate de transfer de energie 1W / 3W și cu un sistem de blocare automată atunci când se apropie de corpul uman sau animal mai aproape de 23 cm (pentru prevenirea excesului de expunere a organismului în conformitate cu standardele internaționale de SAR – *specific radiation absorbed*);
- carcasă pentru înglobare a microstimulatorului – silicon medical cu 2 componente și catalizator de platină, care dispune de certificat pentru o implantare de durată, producție din SUA.

Oportunități, provocări și perspective

Obținerea în acești ani a prototipului de dispozitiv electronic de dimensiuni mici, capabil să asigure terapia electrică a bolii de reflux gastroesofagian, în cadrul unei instituții autohtone, este primul pas pentru implementarea unui nou tip de tratament a bolii de reflux gastroesofagian de către specialiștii noștri.

Parametrii selectați pentru stimularea sfincterului esofagian inferior în urma proiectului de cercetare, reprezintă parametrii optimali utilizați în fazele ulterioare ale studiu-

scientific data, regarding the physiological effects of the device within the Pius Branzeu Experimental Medicine Center, town Timisoara, Romania.

For the first time a study on humans was made, that gave the possibility of direct recording of the reaction of sphincter complex of esogastric junction with different types of electric stimulation for curative purposes. The data obtained at the end of the study, enable the use of the optimal parameters for long periods through an implantable energy generator for impulses that nowadays is performed based on the experimental, lab and empiric data. For the first time, a wireless chargeable energy transfer device was built for GERD therapy.

The final results of the characteristics of the microstimulator of the lower esophageal sphincter rechargeable by energy transfer, are:

- dimensions – 1.2'0.4'0.5;
- autonomous working time – up to 12 hours from the first charge (later upgrade '60 times greater);
- time of charge 15-20 min (further possibility to increase up to 1 hour);
- tension of stimulation – 2.2-3.3 V;
- frequency interval of stimulation – from 0.1 PPM to la 1000 Hz;
- stimulation impulse – 0.05-2000 ms;
- for visual demonstration were established 3 modes with the following frequency 2 Hz, 5 Hz și 20 Hz, stimulation impulse 375 ms;
- prototype is equipped with a digital module radio frequency de 2.4 GHz standard Bluetooth 4.0 BLE with a range up to 10 m in visual rays;
- it was created a smartphone app on Android 5.0 – WipLES, that controls the stimulation modules *via* Bluetooth;
- charge of clamp module (23-120 cm), through standard radio ISM (that needs no license) with a frequency of 915 MHz, energy capacity transfer of 1 W / 3 W and an automatic lock when in contact with human or animal body closer than 23 cm (in order to prevent excessive exposure following the international standards SAR – *specific radiation absorbed*);
- hull for the microstimulator – medical silicone composed of 2 components and a platinum catalyst, that has a certificate for a lasting implantation, manufacture in USA.

Opportunities, challenges, perspectives

The gain of the small electronic prototype in these years, capable of ensuring the electrical therapy of GERD at a local factory, is the first step for the implementation of a new type of treatment of the gastroesophageal reflux disease.

The selected parameters for the stimulation of the inferior esophageal sphincter are the optimal parameters that can be used in the following phases of a research study, with a successful increase in IES tonus with stimulation. The modification of functionality and IES tonus during electric stimulation and immediate afterwards depend on frequency and intensity of the stimulus.

lui de cercetare și care a demonstrat cu succes posibilitatea creșterii tonusului SEI prin electrostimulare. Modificările funcționalității și tonusului SEI, în timpul stimulării electrice și în perioada imediată după stimulare, depind de frecvența și intensitatea impulsului de stimulare.

Aprecierea eficacității parametrilor a fost posibilă de realizat, doar în cadrul unor investigații de înaltă performanță precum pH-metria și esofagomanometria de înaltă rezoluție, iar conductibilitatea și compatibilitatea tisulară reprezintă parametrii importanți, ce nu pot fi subestimați în cadrul investigațiilor și necesită efectuarea unor studii electrofiziologice în perspectivă.

Prototipul generatorului de impuls pentru electrostimulare sfincterului esofagian inferior, realizat în cadrul studiului, este unul care poate modela tonusul sfincterului esofagian inferior, în conformitate cu programul inițiat și poate fi implantat, atât endoscopic, cât și laparoscopic, metodele acesteia urmează a fi testate, pentru siguranță, *in vivo*. Actualmente, putem afirma că progresul tehnologic poate permite realizarea acestui prototip de dimensiuni suficient de mici pentru a fi implantat pe cale miniminvasivă. Luând în considerație rezultatele obținute, menționăm că electrostimularea SEI, prin parametrii expuși, crește tonicitatea SEI, ce poate eficientiza și diversifica tratamentul BRGE și, în consecință, va contribui la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu această patologie.

Pentru o apreciere adecvată a acestor rezultate obținute, sunt necesare studii clinice multicentrice asupra duratei și eficienței electrostimulării SEI pe termen lung.

The assessment of the efficacy of parameters, may be achieved only by high performance procedures, like pH-metry and high resolution esophageal manometry, and the tissue compatibility and conductivity represent the important parameters that cannot be underestimated and need in perspective the execution of electrophysiological research.

The prototype of the impulse generator for electrostimulation of the lower esophageal sphincter, made in the study, is one that can shape the tone of the lower esophageal sphincter, according to the initiated program and can be implanted, both endoscopically and laparoscopically, its methods are to be tested, for safety, *in vivo*. Currently, we can say that technological progress can allow the realization of this prototype of small enough size to be implanted minimally invasively.

Taking into account the obtained results, we can state that IES electrostimulation with the set parameters, increases the IES tonus and can diversify the treatment for GERD, as a consequence the improvement of the quality of life of patients.

For an adequate appreciation of the results, there is a necessity for multicentric clinical studies that focus on length and efficiency of IES electrostimulation for long periods.

Referințe / references

- Constantinoiu S., Coedas I., Ciuce C., Scripcariu V. *Tratat de Patologie și Chirurgie Esofagiană. Editura Academiei Române, București, 2017, 26-43.*
- Xing J. *et al.* Gastric electrical stimulation significantly increases canine lower esophageal sphincter pressure. *Dig. Dis. Sci.*, 2005, 50: 1481-1487.
- Soffer E *et al.* Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitors. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 6 Feb. 2016; 7(1): 145-155.
- Rodríguez L. *et al.* Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 446-450.
- Rodríguez L. *et al.* Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in the treating GERD: long-term 3-year results. *Surg. Endoscopy*, 2016; 30: 2666-2672.
- Clarke J. *et al.* An endoscopically implantable device stimulates the lower esophageal sphincter on demand by remote control: a study using a canine model. *Endoscopy*, 2007; 39: 72-76.
- Banerjee R. *et al.* Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter using endoscopically implanted temporary stimulation leads in patients with reflux disease. *Surg. Endosc.*, 2014; 28: 1003-1009.
- Wilkins E. *The Historical Evolution of Esophageal Surgery. Esophageal Surgery*, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, 2002; 2: 1-7.
- Copaescu C. *Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian – Teza de doctorat, UMF „Carol Davila”, Bucuresti, 2008.*
- Gavriliu D. *Chirurgia esofagului, Editura Medicala, București, 1957; 7-54.*

ARTICOL SPECIAL

Endovideoschirurgia în urologia națională: evoluția tehnologică și a criteriilor de apreciere

Vitalii Ghicavii

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

Autor corespondent:

*Vitalii Ghicavii, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Testemițanu 19, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: vghicavii@yahoo.com*

Introducere

Urologia este, în prezent, unul dintre cele mai dinamice domenii ale medicinei, cu o dezvoltare semnificativă. Ultimul deceniu al secolului trecut a fost marcat prin implementarea largă a metodologiilor puțin invazive în practica clinică. Locul intervențiilor chirurgicale complicate și de lungă durată în urologie, a fost ocupat de intervenții mai puțin voluminoase și, practic, fără sângerări, de proceduri minim invazive, totodată, s-au redus brusc indicatorii precum durata tratamentului, rata de decese, invalidizarea pacienților. Eficiența tratamentului și numărul de intervenții chirurgicale au crescut în condițiile unei reduceri generale a consumului de muncă. Odată cu metodele de tratament puțin invazive și conservatoare, care reduc considerabil durata de spitalizare, s-au dezvoltat în continuare și metodele de diagnostic foarte informative [6, 19, 23, 26, 29].

Pe parcursul multor ani, chirurgii au căutat să execute intervenții chirurgicale voluminoase cu traumatisme minime și într-un timp cât mai restrâns. În acest sens, deseori s-a încercat utilizarea unor incizii mici, „cosmetice”. În afară de aceasta, un fapt care i-a nemulțumit mereu pe chirurghi, a fost că accesul la obiectivul intervenției chirurgicale poate să dureze, aproximativ, tot atât timp ca și intervenția propriu-zisă, iar traumatismul chirurgical în aceste condiții deseori este mai semnificativ, decât în timpul etapei principale. De altfel, și pacienții apreciază, în mare parte, calitatea intervenției chirurgicale după ceea ce pot vedea (cicatricea), adică efectul abordării chirurgicale.

SPECIAL ARTICLE

The use of endovideosurgery in national urology: technological advance and assessment criteria

Vitalii Ghicavii

Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

*Vitalii Ghicavii, PhD, assoc. prof.
Chair of urology and surgical nephrology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
19, Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: vghicavii@yahoo.com*

Introduction

Currently, urology is one of the most dynamic fields of medicine, showing a significant technological development. The last decade of the 20th century, was marked by the wide implementation of minimally invasive methods applied within clinical practice. The complicated and long-lasting urological surgeries, were replaced by less voluminous interventions with almost no bleeding, as well as by less invasive procedures, thus resulting in sudden reduced treatment duration, death rate, and patient disability. Both treatment efficiency and the number of surgeries, increased due to an overall decrease in the amount of surgical work. Furthermore, the informative diagnostic methods have been developed along with the less invasive and conservative treatment methods, which considerably reduced the hospital stay length [6, 19, 23, 26, 29].

Over the years, surgeons have sought to perform large surgeries with the least potential traumas within the shortest possible time. Thus, small “cosmetic” incisions have often been applied in this context. Additionally, surgeons have always been concerned, that accessing the surgical target might take about as long as the surgery itself, thus, under these circumstances, the traumas are often considered more significant, than during the major stage. In fact, patients also mostly appreciate the quality of surgery itself: the scar on their skin, *i.e.* the effect of the surgical approach.

Totuși, lipsa de aparataj special determină, într-o serie de cazuri, o vizibilitate redusă a câmpului operator prin incizia mică și, prin urmare, o traumatizare suplimentară a organelor și țesuturilor, și de foarte multe ori – o frecvență mai ridicată a complicațiilor. Incizia mică deseori face ca intervenția să impună un consum de energie mai mare și este, puțin probabil, să reducă durata acesteia. În aceste condiții, doar o incizie mare a permis executarea unei revizii complete a organelor cavității abdominale, stabilirea diagnosticului clinic definitiv și efectuarea unei intervenții adecvate procesului patologic [1, 13, 22]. Din același motiv, a fost populară o perioadă de timp vechea expresie germană „*Grosse Chirurge machen Grosse Schnitte*” („Un chirurg mare efectuează o incizie mare”). Dar, o astfel de abordare, la executarea accesului operator, a fost însoțită deseori de complicații cunoscute în perioada postoperatorie, legate de depășirea unor straturi muscular-aponevrotice mari, a unor vase sanguine și nervilor [4, 5, 18]. Un efect inevitabil în aceste condiții, a fost perioada de convalescență îndelungată, complicațiile infecțioase frecvente ale plăgii postoperatorii, având ca finalitate dezvoltarea eventrațiilor și a herniilor postoperatorii.

Situația s-a schimbat radical începând cu anii '80 ai secolului trecut, pe măsura dezvoltării bazei medicale a tehnologiilor noi și apariției unor aparate optice și instrumente pentru efectuarea operațiilor prin abordări fiziologice, care au făcut posibilă executarea uretrotomiilor endoscopice interne (UEI), cu obținerea imaginilor pe ecranul monitorului. Astfel, a dispărut necesitatea de supraveghere prin ocularul laparoscopului, fapt care a impulsionat dezvoltarea metodelor chirurgicale videoendoscopice.

Descoperiri notorii în urologia internațională

Nu vom exagera, dacă vom spune, că o revoluție tehnologică s-a produs în urologie. Acest fapt și-a găsit reflectare și în reutilizarea profundă a clinici noastre de urologie, care s-a dovedit a fi potrivită la maxim pentru astfel de transformări: un număr redus de locuri în staționar, un grad de dotare înalt al serviciului de anesteziologie, existența unei baze paraclinice de mare capacitate și profesionalismul colaboratorilor – au creat condițiile necesare inovațiilor.

În primul deceniu al secolului nou, urologia a devenit atât de încărcată tehnologic și metodologic, încât în prezent avem posibilitatea de studiat și de valorificat abordări noi ca principiu în tratamentul unei patologii diagnosticate. Apar metode noi, se revizuiesc și se discută pe larg indicațiile și contraindicațiile, se examinează scheme de tratament în baza unor preparate medicamentoase noi, cât și a celor cunoscute anterior. Exemplul cel mai elocvent în acest sens este hiperplazia benignă de prostată. Concepțiile actuale privind evoluția acestei maladii nu mai corespund cu concepțiile patologice care au existat în urmă cu doar 10-15 ani, și în particular, cu teoria lui de Guyon.

S-a renunțat la caracterul stadial al procesului de dezvoltare a adenomului de prostată, fiind format un sistem de evaluare principial diferit – cantitativ, cu stabilirea gradului de manifestare a tabloului clinic pe baza scorului internațional de evaluare a simptomelor prostatice – IPSS (International Prostate Symptom Score).

However, a number of cases have a reduced visibility of the operating field through the small incision due to the lack of special equipment and, therefore, additional traumas of the organs and tissues might occur, often resulting in a higher frequency of complications. A small incision often requires more amount of surgical work that is unlikely to reduce its duration. Therefore, only a large incision allowed a complete examination of the organs within the abdominal cavity, making a definite clinical diagnosis and performing an appropriate intervention depending on the pathological process [1, 13, 22]. For the same reason, the old German expression "*Grosse Chirurge machen Grosse Schnitte*" ("*A great surgeon makes a large incision*"), was often stated. However, this surgical approach was often accompanied by well-known complications over the postoperative period, related to the crossing of large aponeurotic muscular layers, as well as of the blood vessels and nerves [4, 5, 18]. These conditions commonly lead to long-lasting rehabilitation and frequent occurrence of postoperative infections, resulting in postoperative eventrations and hernias.

The situation has extremely changed since the 1980s, along with medical high-tech advance and the emergence of new optical devices and equipment for performing operations via physiological approaches, thus endoscopic internal urethrotomy (IU), followed by image display on the monitor screen were made possible. Hence, there is no more need for monitoring through the laparoscope eyepiece, a fact that encouraged the development of videoendoscopic surgical methods.

The most significant worldwide discoveries in the field of urology

It wouldn't be exaggerating, to say that a technological breakthrough has occurred in the field of urology. The state-of-the-art re-equipment of our urological clinic renders the current situation, by becoming the most suitable for such transformations: a low number of inpatient beds, a higher degree of anesthesia services, high-capacity paraclinical background and the professionalism of the healthcare staff have generated the necessary conditions for innovations.

During the first decade of the 21st century, urology has become so technologically and methodologically equipped that new opportunities appeared regarding the study and exploiting of new approaches as a treatment principle for known pathologies. Thus, new methods appear, whereas the indications and contraindications are thoroughly reviewed and discussed, treatment schemes are examined based on both new medical approaches and those previously used. The most vivid example of this is the prostate adenoma. Current conceptions of this disease evolution no longer correspond to the pathogenic conceptions that existed 10-15 years ago, particularly that related to de Guyon's theory.

The idea of staging patterns of the prostate adenoma process has been abandoned, being replaced by a fundamentally different quantitative assessment approach, which enables establishing the degree of clinical manifestations based on

În lumea contemporană, multe afecțiuni urologice nu pot fi tratate fără aplicarea anumitor metode chirurgicale. Intervențiile chirurgicale tradiționale sunt însoțite de o perioadă postoperatorie anevoioasă și impun persoana bolnavă să renunțe pe mult timp la activitatea sa de zi cu zi, la modul de viață obișnuit. În legătură cu creșterea duratei de viață, crește numărul de pacienți în etate, ale căror particularități de vârstă nu permit să le fie efectuate operații tradiționale. Astfel, identificarea unor metode de tratament foarte eficiente, dar puțin invazive devine o sarcină medicală și socială actuală. Actualmente, au apărut numeroase metode de tratament alternative în raport cu operațiile deschise, din acestea fac parte punctiile, numeroasele metode endoscopice, manipulările endovasculare, diverse variante de litotripsie, intervențiile endovideochirurgicale. Urologul practicant îi vine tot mai greu să se lămurească cu întreaga diversitate de oportunități ale medicinei moderne și să identifice metoda de tratament optimă pentru bolnavul concret. Dezvoltarea metodelor puțin invazive are la bază descoperirile din științele naturale, inventarea și perfecționarea echipamentelor și a instrumentelor care fac posibilă executarea unor intervenții concrete, și se dezvoltă în strânsă legătură cu progresul tehnico-științific. Prima cistoscopie din istorie și tentativă de examinare vizuală a vezicii urinare a fost propusă în anul 1826, de către Segals, tot acesta a demonstrat și primul cistoscop, dar care nu s-a utilizat în continuare, fiind imperfect. Practic, până la sfârșitul secolului al XIX-lea, nu a mai fost inventat un instrument comod pentru examinarea vizuală a cavităților organismului. Abia în 1877, la Drezda, Nitze M. a demonstrat pe un cadavru cistoscopul pe care l-a inventat, iar în 1879, în ședința Societății medicilor vienezi, acesta a aplicat în premieră invenția sa pe un om viu. Cu ajutorul acestui instrument, pe parcursul multor ani s-a efectuat nu doar cistoscopia, dar și alte investigații endoscopice, inclusiv, laparoscopia. Noi utilizăm cistoscopul Nitze până în prezent, cu mici modificări. Astfel, către mijlocul anilor '80 ai secolului al XX-lea, endourologia a reprezentat o tehnologie medicală bine dezvoltată și aplicată pe larg, dar evoluția acesteia direcții a medicinei era una destul de lentă. Posibilitățile endourologiei erau limitate prin faptul că doar chirurgul care privește în tubul endoscopului este cel care vede câmpul operator, iar pentru executarea unor intervenții medicale complexe era nevoie tot mai frecvent de un asistent care să manipuleze concomitent mai multe instrumente. De la finele anilor '80 – începutul anilor '90, a început suplینirea intensă a acestui gol. În acest context, o direcție nouă a apărut în urologia operativă, denumită, de obicei, chirurgia endourologică. Această direcție a început să elimine treptat multe intervenții chirurgicale care erau efectuate prin abordare tradițională. S-a constatat că metodele mini-invazive în urologie îi atrag pe medici tot mai mult și se bucură de o popularitate sporită în rândul pacienților.

Ulterior, în anul 1986, în Japonia a fost inventată o cameră video minusculă, care era fixată pe ocularul endoscopului și a devenit posibil transferul imaginii către ecranul monitorului, făcând-o accesibilă pentru întreaga echipă operatorie. Au apărut, în primul rând, atât asistenții, cât și posibilitatea de a instrui concomitent un mare număr de specialiști. Acest fapt a impulsionat o dezvoltare incredibil de rapidă a endourologiei, care în doar câțiva ani a înregistrat un salt comparabil cu

the International Prostate Symptom Score (IPSS) assessment criteria.

Nowadays, many urological diseases cannot be treated without applying certain surgical methods. Traditional surgeries are associated with a difficult postoperative period that makes the patients leave their workplaces for a while, as well as give up to their daily routines. As regarding the increase of life expectancy, the number of elderly patients has also increased, however their age-related peculiarities do not allow them to undergo traditional surgical methods. Therefore, the current medical and social issue is to identify the most effective, yet, non-invasive treatment approaches. Currently, there are many alternative treatment methods regarding open surgical interventions that include punctures, a wide range of endoscopic methods, endovascular manipulations, variations on lithotripsy, and endovideosurgical procedures. It has become increasingly difficult for a practicing urologist to clear up the full diversity of opportunities of modern medicine and identify the optimal treatment method for a specific patient. The development of minimally invasive methods is based on discoveries made in natural sciences, on the inventions and improvement of equipment and tools that enable carrying out specific interventions, thus, being closely connected with technical and scientific progress. The first cystoscopy and an attempt to visualize the bladder was proposed in 1826 by Segals, who demonstrated the first cystoscope, which, however was not used again, due to its imperfection. No convenient tool for visual examination of the body's cavities was invented until the end of the 19th century. It was not until 1877, in Drezda, when Nitze M. demonstrated his invented cystoscope on a corpse, and then in 1879, at the meeting of the Viennese Medical Society, he applied his invention to a living person for the first time. Over many years, this tool enabled performing not only cystoscopy, but also other endoscopic investigations, including laparoscopy. The Nitze cytoscope has been also used so far, being slightly modified. By the mid-1980s, endourology was a well-developed and widely applied medical technology, despite of its quite slow evolution. The possibilities of endourology were limited, since only the surgeon who looked into the endoscope tube was able to monitor the operating field, thus, an assistant was needed for complex medical interventions in order to handle several instruments at the same time. During late 1980s – early 1990s, this gap started to intensively being fulfilled. In this context, a new approach has emerged regarding the urological surgeries, commonly known as endourological surgery. This surgical approach started to replace gradually many previously used surgical methods performed via a traditional approach. It has been proved that urologists are increasingly interested in minimally invasive methods that is also becoming very popular among patients, as well.

Later on, in 1986, a tiny video camera was invented in Japan, which was fixed to the endoscope's eyepiece, thus enabling transferring of the image to the monitor screen, and thus making it accessible to the whole operating team. First, the "eye" assistants appeared, and second, there was a possibility to train a large number of specialists at the same time. This has driven to an incredibly rapid development of endourology,

un secol, și a apărut o tehnologie nouă – endovideourologia (EVU). Chiar rezultatele primelor intervenții EVU au depășit toate așteptările. Acestea erau suportate de bolnavi mult mai ușor, numărul și severitatea complicațiilor s-au redus. Totodată, etapa principală a operației era executată în totalitate potrivit regulilor acceptate în urologia operativă tradițională. Lipsa unei incizii largi, vizibilitatea bună și posibilitățile nelimitate au făcut ca endovideourologia să ofere perspective extrem de mari. Intervențiile EVU s-au dovedit a fi deosebit de eficiente în cazurile în care traumatizarea în abordarea deschisă depășea volumul și traumatizarea la etapa principală a intervenției.

Abordarea spațiului retroperitoneal pentru executarea intervenției urologice, cu ajutorul endovideotehnicii a fost efectuată, în premieră, în anul 1989 de Schuessler W. *et al.* care au realizat o limfadenectomie obturatoare în bazinul unui pacient care suferea de cancer de prostată. În anul 1990, Clayman R. și coautorii au executat prima nefrectomie. Tot în 1990, Sanchez-de-Badajoz E. *et al.* au realizat o varicoceleomie laparoscopică. Mai târziu, în 1992, aceeași intervenție a fost efectuată independent, atât de Donovan J. și Winfield H., cât și de Hagood P. *et al.* EVU în urologie demonstrează posibilități cu adevărat nelimitate. Urologul spaniol Sanchez-de-Badajoz E. afirmă în lucrările sale, că laparo-EVU în cistectomia cu ileocistoplastie în cancerul de vezică urinară și în microcist oferă un rezultat mai bun comparativ cu operația tradițională. În anul 1995, Yang S. pentru un transplant renal a efectuat, în premieră mondială, nefrectomia la 3 donatori. Intervențiile au fost realizate prin abordare retroperitoneală.

Contribuții autohtone

Prima intervenție EVU-urologică din Moldova, în legătură cu obliterarea totală a uretrei, a fost executată abia în anul 1998. În prezent, următoarele intervenții endovideochirurgicale se aplică în practica urologică: nefrectomia (extracția rinichiului sclerosat, hipoplazic sau transformat hidronefrotic); disecția chisturilor renale (mai ales, a celor cu mai multe camere, mari și recidivante); heminefrectomia – extracția unei jumătăți de rinichi (mai frecvent, a rinichiului dedublat în caz de afecțiuni ale acestuia); pieloplastia (plastia segmentului bazinetal-uretral în hidronefroză); nefrectomia radicală, rezecția rinichiului (extracția rinichiului sau a unei părți din acesta în procese benigne sau maligne $T_{1-2}N_0M_0$); varicocelectomia (ligaturarea /clamparea/ și disecția venei spermatică interne în varicocele); pielolitotomia. Astfel, endovideochirurgia este utilizată, practic, în toate metodele principale de tratament chirurgical în urologie.

Dezvoltarea endovideourologiei în sensul organelor sistemului urogenital a avut loc în paralel cu dezvoltarea chirurgiei oncurologice clasice, fapt care are legătură cu creșterea numărului de maladii oncologice în stadii mai tardive în rândul populației țării. Pe parcursul a 10 ani, au fost publicate comunicări despre toate intervențiile chirurgicale, chiar și cele mai complexe, efectuate cu aplicarea tehnologiei EVU. În anul 2010, nu a existat vreo intervenție urologică care să nu fi fost executată endovideochirurgical, și cu rezultate mai bune, decât prin abordare tradițională.

În anii următori, inclusiv în prezent, metodele intervențiilor

which has made a great leap over few years only, compared to one-century progress, and thus a new technology, termed endovideosurgery, has emerged – (EVU). The first EVU interventions exceeded all expectations. The patients could more easily bear the operations, while the number and severity of complications decreased. At the same time, the main surgical stage was performed according to the requirements accepted by the traditional urological surgery. Due to a lack of wide incision, good visibility and unlimited possibilities, endovideosurgery has offered extremely great perspectives. EVU interventions proved to be particularly effective in cases where the trauma in open approach exceeded the volume and the traumas at the main stage of the intervention.

In 1989, the surgical approach for the retroperitoneal space in urological intervention via endovideosurgery was performed, for the first time by Schuessler W. *et al.* who performed an obturator lymphadenectomy in the pelvis of a patient suffering from prostate cancer. In 1990, Clayman R. *et al.* fulfilled the first nephrectomy. Furthermore in 1990, Sanchez-de-Badajoz E. *et al.* performed a laparoscopic varicocelectomy. Later on, in 1992, the same intervention was performed independently by Donovan J. and Winfield H., as well as by Hagood P. *et al.* Indeed, EVU applied in the field of urology has proved limitless possibilities. The Spanish urologist Sanchez de Badajoz stated in his works that laparo-EVU in cystectomy with ileocystoplasty in treatment of bladder cancer and microcysts offered better outcomes compared to traditional surgical approach. In 1995, Yang S. performed for a kidney transplant, for the first time, the nephrectomy in 3 donors. The interventions were performed via the retroperitoneal approach.

Local contributions

The first EVU-urological intervention in Moldova was performed in total obliteration of the urethra, only in 1998. Currently, the following endovideosurgical interventions are applied in urological practice: nephrectomy (the removal of the sclerotic, hypoplastic or hydronephrotic kidney); dissection of renal cysts (particularly in those with multiple, large and recurrent chambers); heminephrectomy (half-kidney extraction (most commonly in a diseased duplex kidney); pyeloplasty (the plasty of the ureteropelvic segment in hydronephrosis); nephropexia; radical nephrectomy, kidney resection (complete or partial kidney removal) benign or malignant processes $T_{1-2}N_0M_0$); radical prostatectomy; varicocelectomy (ligation (clamping) and dissection of the internal spermatic veins in varicoceles); pelvic lymphadenectomy; pyelolithotomy. Thus, endovideosurgery is used almost in all major surgical treatment approaches.

The advance in endovideosurgery regarding the urogenital organs occurred along with the development of classical oncurological surgery, being related to a higher incidence of later-staged oncological diseases among the country's population. Over 10 years, a number of research publications on all types of surgeries, including the most complex ones performed via EVU technology has emerged. In 2010, there were no urological interventions that had not applied endovideosurgical

se perfecționează și se valorifică, de asemenea, se dezvoltă baza instrumentală și de aparataj a tehnologiei medicale noi. Astfel, în prezent EVU în urologie, deși este mai nouă, reprezintă o tehnologie medicală bine dezvoltată, capabilă să asigure executarea oricărei intervenții urologice cu rezultate mai bune decât prin abordare deschisă. Avantajele metodei de intervenții EVU comparativ cu cele tradiționale sunt incontestabile.

Metodele EVU oferă posibilitatea unei activități confortabile în regiuni anatomice care în cazul unei operații deschise sunt accesibile doar în condițiile unor incizii foarte largi, de exemplu, în zona inghinală pararectală sau în spațiul retroperitoneal. Evoluția EVU în intervențiile urologice în prezent are loc pe calea optimizării metodelor particulare. După inventarea camerei video, metodele EVU au început să se dezvolte vertiginos și concomitent în multe centre medicale mondiale, devansând cu mult contactele reciproce și schimburile de opinii între chirurghi. Intervențiile EVU la rinichi și la uretere pot fi executate prin abordare transperitoneală, retroperitoneală (extraperitoneală) sau, respectiv, transuretrală. În pofida caracterului categoric al formulărilor indicațiilor și contraindicațiilor pentru intervenții EVU, expuse anterior, rămân, totuși, unele probleme discutabile în ceea ce privește oportunitatea aplicării acestora (varicocele, nefropexie, chisturi renale, calculi renali mari etc.). Posibil, din acest motiv în urologie, ca în niciun oricare alt domeniu al chirurgiei, au început să se dezvolte metode de tratament puțin invazive și endoscopice alternative, și această circumstanță îl impune pe medicul practician să aleagă metoda de tratament optimă pentru fiecare bolnav. Unul dintre criteriile de selectare a metodei este volumul și specificul țesuturilor lezate la efectuarea procedurii de tratament.

Oportunități, provocări, perspective

În aparență, răspândirea metodelor de intervenții puțin invazive a oferit rezultatele dorite, și anume, reducerea timpului de abordare operatorie, o traumatizare mai mică a țesuturilor, un efect cosmetic excelent, diminuarea sindromului algic, reducerea termenelor de spitalizare în staționar și a incapacității de muncă temporare a pacienților și, respectiv, reabilitarea de muncă și socială mai rapidă a acestora [2, 9, 20, 27].

În multe surse autohtone și internaționale au fost studiate detaliat aspectele tehnice ale intervențiilor EVU care se realizează în prezent [3, 8, 21, 28], dar nu întotdeauna au fost determinate în mod clar indicațiile și contraindicațiile particulare pentru acestea. Într-o serie de cazuri, preocuparea excesivă de discuțiile asupra aspectelor tehnice ale acestor intervenții face să rămână absolut neelucidate problemele privind examinarea pacienților, tactica de conduită a acestora și, ceea ce este cel mai important, determinarea adecvată a indicațiilor pentru tratamentul chirurgical cu argumentarea oportunității variantei de intervenție chirurgicală – tradițională sau endoscopică.

Intervențiile deschise dețin poziția de lider după caracterul invaziv. Lumbotomia, în majoritatea cazurilor, nu corespunde scopului operației după gradul de traumatizare a țesuturilor. Altfel stau lucrurile în ESWL unde, lezarea țesuturilor moi este minimă, pentru că abordarea chirurgicală nu există. Impactul traumatizant maxim revine rinichiului. Țesutul renal are de

tehniques, this showing better outcomes than the traditional approach.

During the following years to date, the methods of interventions have been improved and exploited, as well as the equipment and instrumental base of new medical technology has been developed. Currently, EVU application in urology, although being a relatively newer method, has become a well-developed medical technology that enables to perform any urological intervention and thus providing better results than via the open surgery. The advantages of the EVU intervention method compared to the traditional ones are unquestionable.

EVU provides an opportunity of a comfortable surgical activity within the anatomical regions that otherwise, in case of an open surgery, might be accessible only if wide incisions are performed, as for example, within the pararectal groin area or in the retroperitoneal space. The EVU progress regarding the urological interventions has currently been occurring via the optimization of customized methods. The invention of the video camera has provided opportunities for EVU methods to start rapidly developing within many medical centers worldwide, far in advance of sharing and exchanging experiences among surgeons. EVU interventions in kidneys and ureters can be performed by transperitoneal, retroperitoneal (extraperitoneal) or transurethral approaches, respectively. Despite the categorical nature of indications and contraindications for aforementioned EVU method, there are still some debatable issues regarding the appropriateness of its application (varicocele, nephropexia, renal cysts, large kidney stones etc.). Therefore, urology, as well as other surgical fields were likely to start developing less invasive and endoscopic alternative treatment approaches, which would require an optimal treatment method, customized for each patient. One of the criteria for selecting the method of choice is the volume and specificity of the damaged tissues while performing the treatment procedure.

Opportunities, challenges and perspectives

Apparently, the spread of minimally invasive intervention methods has provided the desired outcomes, namely, a reduced operative time, less tissue traumas, an excellent cosmetic effect, a lower pain syndrome, a reduced hospital stay length and temporary work disability among patients, leading to their faster social and work rehabilitation [2, 9, 20, 27].

Most national and international literature sources, have thoroughly studied the technical aspects of the current EVU interventions [3, 8, 21, 28], however, no specific particular indications and contraindications have been clearly determined. A number of studies excessively describe the technical aspects of these interventions, whereas the issues regarding the patient's examination, their tactics of conduct, as well as the appropriate indications for well-justified surgical option *viz.* traditional or laparoscopic treatment have not been clearly stated.

Open surgical interventions have a leading position in terms of their invasiveness. Lumbotomy approach for surgery is not suitable in most cases due to a higher degree of tissue

suferit cel mai mult de tipul contuziei, ca rezultat, hematuria, nefroscleroza cu hipertonie nefrogenă, hematoamele paranefrale și alte complicații cunoscute sunt destul de frecvent întâlnite. Pentru minimalizarea efectelor negative există indicații și contraindicații drastice pentru efectuarea ESWL. În EVU, traumatismul muscular este incomparabil mai mic decât în lumbotomie, dar mai mare decât în ESWL. La rândul său, ESWL provoacă un traumatism mai mare parenchimului renal decât intervenția deschisă și cea EVU. Puncțiile, după gradul de invazie, sunt minime, chiar și nimerirea într-un vas cu acul de puncție poate să nu provoace consecințe fatale, aceasta este cea mai puțin invazivă metodă transcutanată după gradul de traumatizare a țesuturilor bolnavului, inclusiv, a parenchimului renal. Metodele transuretrale, teoretic, sunt lipsite de acțiunea traumatizantă directă. Este posibilă lezarea mucoasei la introducerea instrumentului, refluxuri și hemoragii fornicaie în caz de acțiune hidraulică asupra rinichiului, dar acesta este, mai curând, un efect advers decât o regulă. Același lucru se poate spune și despre metodele de abordare transcutanată a rinichiului, dar în ultimul caz se traumatizează suplimentar țesuturile regiunii lombare și parenchimul renal de-a lungul traiectului canalului de puncție într-un volum mai mare decât la o puncție simplă, corespunzător cu diametrul instrumentului. În intervențiile EVU, agresivitatea anesteziei este mereu mai mică decât în cele deschise, acest fapt este legat de minimalizarea recepției durerii în timpul abordării. Un avantaj important al tehnologiilor EVU în urologie este posibilitatea de executare a unor intervenții combinate la un rinichi. Aceasta le avantajează în raport cu chirurgia deschisă și cu metodele endoscopice, în care caracterul simultan nici nu se are în vedere sau în care astfel de posibilități sunt limitate. Un dezavantaj semnificativ al EVU – comparativ cu cele tradiționale este necesitatea de echipamente speciale și de instruirea specialiștilor. Acest factor, probabil, este în prezent motivul principal care frânează dezvoltarea endovideourologiei.

Comparând rezultatele intervențiilor EVU cu abordările tradiționale, după parametrii capacității de invazie, severitatea și durata perioadei postoperatorii, calitatea vieții, am obținut o deosebire statistic veridică, care coincide totalmente cu datele din literatură, astfel, selectarea abordării constituie o prerogativă a chirurgului operator [9, 13, 19, 26]. Atunci când ne înarmăm cu metodele de tratament EVU, ne putem confrunța cu tot spectrul de complicații ale intervențiilor tradiționale, în afară de aceasta, apare riscul de dezvoltare a unor complicații specifice, legate de utilizarea metodelor noi. Cu toate acestea, practic, în toate publicațiile se indică reducerea numărului de complicații și a severității acestora în caz de aplicare a metodelor EVU comparativ cu chirurgia deschisă [2, 10, 12, 17].

Motivul este că endovideochirurgia a schimbat concepția tradițională, privind evoluția normală a operației și a perioadei postoperatorii. Este destul de greu să comparăm complicațiile care apar la pacienții operați prin metode tradiționale și prin metode EVU. Numărul total de complicații ale intervențiilor EVU constituie între 0,3% și 7%. Astfel, hemoragia după rezecția de prostată, de exemplu, care este văzută ca o complicație, poate fi comparată cu hemoragia din mușchi și din țesut la o abordare deschisă. Hemoragia din zona directă a intervenției în chirurgia deschisă, chiar și una incomparabil mai mare, decât în endovideourologie, nu este văzută ca o complicație, ci este

traumas. Soft tissue damage is minimal in ESWL, since there is no surgical approach. The mostly affected might be the kidneys. Renal tissues are mostly related to contusion, resulting in hematuria, nephrosclerosis, followed by nephrogenic hypertension, paranephalous hematomas and other quite common complications. To minimize the negative effects, there are strict indications and contraindications for ESWL intervention. The incidence of muscular traumas are incomparably lower in EVU than in lumbotomy, although higher than in ESWL. In its turn, ESWL causes more traumas to the renal parenchyma than the open and EVU approaches. Depending of the degree of invasiveness, punctures are considered minimal, since even a vessel puncture is unlikely to lead to fatal consequences. Therefore, this is the least transcutaneous invasive method, depending on the severity of patient's tissue injuries, including the impairment of renal parenchyma. Theoretically, transurethral methods lack direct traumatic actions. A possible damage of the mucosa might occur when inserting the instrument, followed by a reflux and fornical hemorrhage in case of hydraulic action on the kidneys, though this is rather an adverse effect than a common case. The methods of transcutaneous approach to the kidney are similar; however, the tissues of the lumbar region and the renal parenchyma are additionally traumatized along the pathway of the punctured canal, exhibiting larger volumes of injuries than in a simple puncture, which correspond to the diameter of the instrument. EVU interventions provide milder anesthesia in patients compared to open approach, since the pain perception is being minimized during this method. An important advantage of urology-related EVU technologies is the possibility to perform combined interventions on kidneys, compared to open surgery or endoscopic methods, where the simultaneous nature is not even considered or only limited cases are possible. A major disadvantage of EVU intervention compared to traditional one is the need for special equipment and staff training. Currently, this is probably the main reason holding back the development of endovideourology.

While comparing the outcomes, following EVU interventions and traditional approaches, a statistically significant difference was found in terms of invasiveness, severity and duration of the postoperative period, patient's quality of life, which totally correspond to other scientific research data, thus becoming a prerogative of an operating surgeon [9, 13, 19, 22].

When specialists deal with EVU treatment methods, they might face a wide range of complications regarding the traditional interventions; hence, there is an additional risk for developing specific complications related to the use of new methods. However, almost all publications have reported a decrease in the number of complications and their severity, when applying EVU methods compared to open surgeries [2, 10, 12, 17].

The reason is that endovideosurgery has changed the traditional perception of the common intra-operative procedure and postoperative period. It is quite difficult to compare the complications that might occur in patients, who underwent traditional and EVU interventions. The total incidence of EVU-related complications accounts for 0.3%-7% of cases.

un fenomen firesc, obișnuit. Sau, dacă e să revenim la definiția noțiunii de „complicație”, un fapt devine evident: stările descrise nu întotdeauna reprezintă niște complicații, pentru că în majoritatea covârșitoare a cazurilor nu impun activități curative speciale și se ameliorează independent. Este adevărat, să formulăm cerințe mai mari față de rezultatele intervențiilor EVU, această metodă oferă oportunități diferite în raport cu chirurgia deschisă, astfel, și atitudinea față de complicații trebuie să fie diferită, mai exigentă.

În fond, complicațiile se atestă la etapa de însușire a metodei, dacă este vorba despre însușirea metodei în instituția medicală în ansamblu. Dacă analizăm un chirurg mediu statistic, care însușește metoda într-o secție în care astfel de intervenții deja se realizează, se va forma un tablou ușor diferit. Numărul de complicații este minim atunci când acesta execută primele 20-30 de intervenții EVU, datorită atenției sporite și scrupulozității în activitate. Totuși, menționăm că principala cauză a complicațiilor este nerespectarea elementelor metodologiei intervenției. Măsurile principale de profilaxie a complicațiilor sunt examinarea preoperatorie calitativă a pacienților, evaluarea adecvată de către chirurg a capacităților proprii, respectarea întocmai a tuturor aspectelor metodei intervenției, chiar și a celor ne semnificative.

În acest context, în diferite compartimente ale chirurgiei se realizează cercetări constând în analiza comparativă, după caracteristici și parametri diverși, a caracterului traumatizant al intervențiilor chirurgicale, a calității vieții, a eficienței economice a tratamentului chirurgical prin diverse abordări (abordări EVU, tradiționale, mini-abordări), fapt care permite demonstrarea vizibilă a eficienței și oportunității anumitor abordări, precizarea indicațiilor pentru acestea [11, 15, 25]. Eficiența tratamentului chirurgical este efectuată după criteriile următoare: durata operației și, respectiv, durata anesteziei, precum și numărul de preparate anestezice, neuroleptice, tranchilizante (compoziția acestora) utilizate; componența analgeziei și durata de aplicare a acesteia, necesitatea perioadei postoperatorii; complicațiile intra- și postoperatorii; pierderile de sânge intraoperatorii; efectul cosmetic; reabilitarea prin muncă și cea socială; recidiva maladiei (în oncologie – caracterul radical al intervenției); eficiența economică (analiza: „cost-eficiență”, stresul chirurgical – totalitatea reacțiilor patofiziologice generale (nespecifice) și locale (specifice, în funcție de zona intervenției și caracterul acesteia) de răspuns al organismului la o acțiune excepțională de tip special.

Până în prezent, determinarea eficienței metodelor de tratament chirurgical se efectuează, în principal, după indicatori cantitativi, precum rata de decese, durata de aflare în staționar, prezența unor complicații postoperatorii, precum și frecvența și gradul de manifestare a diferitelor tulburări, înregistrate după datele metodelor de investigație de laborator și instrumentale, fapt care nu îndeplinește cerințele actuale de studiere a rezultatelor îndepărtate ale tratamentului (adică durata de viață, rata de supraviețuire etc) [12, 14, 24, 28]. În acest context, calitatea vieții este definită de cercetători ca gradul de satisfacție a persoanei de condiția fizică, psihică și socială proprie. Iar aspectele medicale ale calității vieții sunt considerate a fi impactul maladiei (a unor semne separate ale acesteia), precum și a limitării capacității funcționale și a tratamentului efectuat sau în curs

Therefore, for instance, the complicating hemorrhage following the prostate resection might be compared to the hemorrhage occurring in muscles and tissues in an open surgery. The hemorrhage from the direct area of an open surgery, even if it is greater than in endovideourology, is not considered as a complication, but rather a natural and common phenomenon. However, if referring to the term of “complication”, one fact is obvious: the conditions described do not always represent complications, since most of cases do not require special therapeutic activities and are likely to improve independently. Undoubtedly, specialists have higher expectations for EVU-related outcomes, as this method offers different opportunities if compared to open surgery, thus, showing more demanding medical claims in terms of complication occurrence.

In fact, the complications already occur at the stage of mastering the method within a healthcare institution. Thus, according to statistics, an average-qualified surgeon, who was trained within a specific unit, where such interventions have already been performed, might report a slightly different situation. The number of complications is minimal when the specialist performs the first 20-30 EVU interventions, due to an increased attention and carefulness. However, it should be mentioned that the main cause of complications is non-compliance to intervention methods. The major preventive measures for complications are the qualitative preoperative examination of patients, the adequate assessment by the surgeon, the accurate compliance to all aspects of the intervention method, even to the minor ones.

Relevant research studies are being carried out in this regard by different surgery departments, which are making comparative analyses of various characteristics and parameters of traumatic surgeries, quality of life and economic efficiency of surgical treatment *via* various approaches (EVU, traditional, mini-approaches), thus providing obvious evidences on the efficiency and appropriateness of specific approaches, as well as on their indications [11, 15, 25]. The efficiency of the surgical treatment has been assessed based on the following criteria: the duration of the surgery and anesthesia, respectively, as well as the number of anesthetics, neuroleptics, and tranquilizers (composition) used; the analgesic composition and its lasting effect, the postoperative period length; intra- and postoperative complications; intraoperative blood loss; cosmetic effect; social and work rehabilitation; disease recurrence (in oncology – the severity of intervention); economic efficiency (cost assessment: “cost-effectiveness”), surgical stress – all the general (non-specific) and local (specific, depending on the area of intervention and its character) pathophysiological reactions of the body's response to a particular exceptional action. To date, the assessment of surgical treatment effectiveness is mainly based on quantitative indicators, such as the death rate, length of hospital stay, presence of postoperative complications, as well as the frequency and the manifestation degree of various disorders, which have been reported by laboratory and instrumental data. However these do not meet the current requirements, namely, the distant treatment outcomes (*i.e.* lifespan, survival rate etc.) [12, 14, 24, 28]. In this context, the researchers define the quality of life as the patient's satis-

de efectuare asupra activității vitale cotidiene a bolnavului, și care sunt evaluate printr-un sistem de puncte (IPSS QoL). În opinia unei serii de autori [4, 8, 13, 18, 23], importanța aprecierii calității vieții este condiționată, în primul rând, de faptul că nu întotdeauna se reușește stabilirea legăturii corelaționale directe între severitatea maladiei și nivelul calității vieții, care este determinat, în mare parte, de percepțiile subiective ale pacientului privind propria suferință.

Evaluarea calității vieții prin sistemul (IPSS QoL) reprezintă o direcție nouă, cu perspective a medicinei clinice, care oferă posibilitatea de a evalua mai exact modificările și dereglările în starea de sănătate a pacienților; de a obține o imagine mai clară asupra esenței problemei clinice, de a selecta abordarea cea mai rațională pentru tratament, care să satisfacă nevoile bolnavului și, ceea ce este cel mai important, de a aprecia eficiența după parametrii care se află la hotarul dintre abordarea științifică a chirurgului și punctul de vedere subiectiv al pacientului. În practica lor clinică, chirurgii au acordat, în mod tradițional, o atenție sporită perfecționării tehnicii chirurgicale. Fără îndoială, aceasta este o condiție extrem de importantă a calificării înalte a unui profesionist și, în mare parte, garanția unui final reușit al intervenției. Dar standardizarea abordărilor pentru tratament și dotarea tehnică înaltă a sălii de operații au devenit la sfârșitul secolului al XX-lea un fenomen general. Pentru acest motiv, chirurgii au obținut posibilitatea să concentreze o atenție mai mare asupra variabilității rezultatelor „calitative” în condițiile de obținere a unor totaluri „cantitative”. În acest context, este deosebit de importantă evaluarea calității vieții pacientului, ca o etapă finală a tratamentului chirurgical. Și atât timp cât impactul tratamentului chirurgical asupra calității vieții în perioada postoperatorie nu a fost studiat, nu se poate judeca cu o obiectivitate deplină asupra avantajelor și dezavantajelor unei intervenții chirurgicale anumite. Interesul tot mai mare al chirurgilor față de studierea calității vieții bolnavilor operați reflectă aspirația firească spre adevăratele tradiții umaniste ale medicinei, potrivit cărora activitatea medicilor are ca scop principal nu doar menținerea și prelungirea vieții, dar și acela de a face mai fericită, mai plină și mai productivă [16, 20, 24, 26].

Din cele sus-menționate rezultă că studierea calității vieții este metoda modernă, complexă și cea mai adecvată de însușire a rezultatelor îndepărtate ale tratamentului chirurgical.

Chirurgia urologică în contextul pandemiei COVID-19

Totuși, ținem să menționăm că pandemia COVID-19 a modificat considerabil, atât practica clinică generală mondială, cât și pe cea locală, la toate specialitățile. Pe de o parte, reducerea spitalizărilor planificate și a executării intervențiilor planificate urmăresc scopul major – rezervarea fondului de paturi, a personalului medical și a echipamentului medical pentru tratamentul eficient al pacienților cu COVID-19, precum și reducerea contactelor pacienților planificați în condițiile staționarelor de chirurgie.

Pe de altă parte, indicii spitalizărilor de urgență și ale intervențiilor chirurgicale rămân puțin sub nivelul anterior și înregistrează o tendință lentă de creștere. Necesitatea de reducere a operațiilor planificate este atestată de datele unui studiu efectuat sub conducerea lui Leia S. *et al.* [16]. Potrivit datelor obținute, dintre pacienții asimptomatici cu infecție

fraction level in terms of physical, mental and social condition. Whereas, from medical view, the quality of life refers to the impact of the disease (its particular signs), as well as the limited functional capacity and treatment choice, that has been performed or is being scheduled, upon the daily vital activity of the patient that are assessed through an international scoring system (IPSS QoL). According to a number of authors [3, 12, 15, 17, 24, 27, 29], the importance of assessing the quality of life is primarily conditioned, by the impossibility to establish a direct correlation between the disease severity and the patient's quality of life, which is more commonly a subjective perception of the patient regarding his own suffering.

The assessment of quality of life by IPSS QoL score system is a new tendency in clinical medicine, which provides a more accurately evaluation of health-related changes and disorders in patients, a clearer clinical picture of the problem, a rational selection of the treatment approach that would meet the patient's needs, and most importantly, the assessment of its effectiveness based on the borderline between the surgeon's scientific approach of the patient's subjective opinion. During the clinical practice, surgeons have traditionally paid more attention to improvement of surgical techniques. Undoubtedly, this is an extremely important aspect of a highly qualified professional, as well as a guarantee for a successful surgical intervention. However, standardization of treatment approaches and the highly equipped operating rooms have become a common phenomenon at the end of the twentieth century. Therefore, surgeons have been able to focus more attention on the variability of "qualitative" outcomes in terms of obtaining the "quantitative" ones. Thus, the patient's quality of life assessment is a key component of the final stage of a surgery. Moreover, since the impact of surgical treatment upon the quality of life during the postoperative period has not been thoroughly studied yet, there are no fully objective evidences on the advantages and disadvantages of a certain surgical approach. The surgeons' growing interest in studying the patient's quality of life afterwards reflects the common sense and aspiration to their commitment to the humanistic practice of medicine, which entails not only the maintenance and extending the patient's life, but also making it happier, fuller and more productive [16, 20, 24, 26].

From the aforementioned, it should be stated that the study of quality of life is a modern, complex and most appropriate method of studying the distant surgical treatment outcomes.

Urologic surgery in the context of the COVID-19 pandemic

It should be mentioned that the COVID-19 pandemic has considerably changed both the global and the local clinical practices for all specialties. On the one hand, a decrease in the number of planned hospitalizations and the carrying out of planned interventions is primarily aimed at preserving the bed capacity, medical staff and medical equipment for an effective treatment of COVID-19-diseased patients, as well as at reducing the number of planned inpatient surgeries.

On the other hand, the incidence for emergency hospitali-

prin coronavirus, care au suportat intervenții chirurgicale planificate (care au dezvoltat în perioada postoperatorie pneumonie virală) 34% au dezvoltat sindromul de stres respiratorie acută (SDRA), 29% – șoc, 29% – infecție bacteriană, 23% – aritmie, 14% – insuficiență cardiacă acută, iar 6% – insuficiență renală acută. În 44% din cazuri a fost necesar transferul în secția de terapie intensivă, iar în 33% – transferul pacienților la ventilația pulmonară asistată (VPA). Rata de decese în acest grup de pacienți a constituit 20%. În 100% de cazuri, complicația principală în rândul pacienților decedați a fost SDRA. Patologia concomitentă cea mai frecventă (57%) la pacienți au fost maladiile cardiovasculare și cele oncologice.

Potrivit datelor lui Ficarra V. *et al.* [10], cu scopul profilaxiei apariției pneumoniilor asociate cu VPA efectuată și pentru a disponibiliza un număr maxim de aparate de ventilație pulmonară asistată, trebuie acordată prioritate intervențiilor EVU care se execută cu respirație spontană. În afară de aceasta, atunci când se acordă asistența de urgență pacienților de profil urologic, trebuie să ne limităm la un volum de intervenții minim. Atunci când se acordă asistență pacienților cu maladii oncologice, la care amânarea tratamentului, cu o probabilitate foarte mare, nu va influența rezultatele oncologice și rata specifică de supraviețuire în cancer, intervențiile chirurgicale ar trebui amânate pentru perioada post-pandemie. Tratamentul pacienților cu stări benigne, fără pericol pentru viață, de asemenea se recomandă să fie amânat până la revenirea la situația epidemiologică favorabilă [10]. De asemenea, ținem să menționăm că într-un studiu realizat de Ling Y. *et al.* [17], se anunță persistența limitată a virusului SARS-CoV-2 în urină. Până la momentul de față, nu a existat niciun fapt de transmitere a maladiei prin urină, și totuși, drenarea vezicii urinare și / sau a ureterului în timpul intervențiilor endouroligice sau EVU trebuie efectuată cu precauție, în special, în cazul în care există pneumoperitoneum. O precauție deosebită trebuie manifestată, de asemenea, în activitatea cu urina pacienților aflați în convalescență, având în vedere eliminarea coronavirusului din urina acestora [7]. Orice contacte cu lichidele biologice ale pacienților trebuie efectuate în condițiile unor măsuri de siguranță sporite (cu protecția mucoaselor și a învelișurilor cutanate ale persoanei care contactează).

Deși, până în prezent, în literatură nu a fost descris niciun caz de transmitere a infecției pe cale fecală-orală, se cunoaște că SARS-CoV-2 este prezent în scaunul pacienților cu COVID-19 [10]. Pentru acest motiv, este preferabilă minimizarea diverselor manipulări cu intestinul, precum și a deschiderii acestuia în timpul procedurilor urologice, pentru a reduce riscul de difuziune a virusului în regim de insuflare a CO₂.

Concluzii

Astfel, la etapa actuală de dezvoltare a medicinei, studierea (cu ajutorul analizei comparative a intervențiilor chirurgicale endouroligice și deschise) maladiilor principale în urologie, în care este acceptabilă aplicarea diferitor abordări chirurgicale și a rezultatelor îndepărtate ale tratamentului, trebuie să poarte nu un caracter descriptiv de constatare a numărului de complicații intra- și postoperatorii și a duratei de aflare post-

zations and surgeries remain the same, showing an upward tendency. A research study conducted by Leia S. *et al.* claimed the need to reduce the number of planned operations [16]. According to the obtained data, the COVID-19 –diseased asymptomatic patients, who underwent a planned surgery then developed a viral pneumonia in the postoperative period. Thus, 34% of cases developed acute respiratory distress syndrome (ARDS), 29% – shock, 29% – bacterial infection, 23% – arrhythmia, 14% – acute heart failure, and 6% – acute renal failure. About 44% of cases required an immediate transfer to the intensive care unit, and 33% of patients were transferred to assisted pulmonary ventilation (VPA). The death rate in this group of patients made up 20%. ARDS was reported as the major complication, resulting in 100% of deceased patients. The most common concomitant diseases among patients were cardiovascular and oncological disorders (in 57% of cases).

According to Ficarra V. *et al.* [10], in order to prevent the occurrence of VAP-associated pneumonia as well as to provide a maximum number of assisted mechanical ventilation devices, priority should be given to EVU interventions that require spontaneous breathing. Moreover, a minimum volume of interventions should be applied to emergency urological patients. Surgeries in patients suffering from onco-urological diseases should be postponed for the post-pandemic period, since the delay in treatment is unlikely to change the oncological outcomes and the specific rate of cancer survival. The treatment of patients with benign, life-threatening conditions is also recommended to be postponed until a more favorable epidemiological situation [10]. It should be mentioned that the research study conducted by Ling Y. *et al.* [17] reported a limited persistence of SARS-CoV-2 virus in the urine. To date, there has not been found transmission routes of the disease through urine, and yet, drainage of the bladder and / or ureter during endouroligical or EVU interventions should be cautiously carried out, especially in pneumoperitoneum-related cases. Special attention should also be paid while being in contact with convalescent patients' urine, due to a possible viral elimination via the urine [7]. Any contact with patients' biological fluids should be performed under enhanced safety measures (by protecting the mucous membranes and skin of the contacting person).

Although no case of fecal-oral infection has been described in the specialized literature, SARS-CoV-2 is known to be present in the stools of patients with COVID-19 [10]. Thus, any intestinal manipulations should preferably be minimized, as well as any opening urological procedures, in order to reduce the risk of the virus spreading in the CO₂ insufflation mode.

Conclusions

Currently, at this stage of medical progress, the studies conducted on (*via* comparative analysis of endouroligical and open surgery approaches) major diseases in urology, in which it is acceptable to apply different surgical approaches and distant treatment outcomes, should not be descriptive to ascertain the number of intra- and postoperative complications and the duration of postoperative stay of inpatients but to be a complex

operatorie a pacienților în staționar dar să fie una complexă și multifactorială. Este oportună includerea în analiza eficienței tratamentului chirurgical, atât a indicatorilor utilizați în mod tradițional, cât și a criteriilor obiective de traumatizare și a evaluării calității vieții pacienților în perioada postoperatorie.

and multifactorial one. It is appropriate to include in the analysis of the effectiveness of surgical treatment both the indicators traditionally used and the objective criteria for trauma and the evaluation of patients' quality of life during the postoperative period.

Referințe // references

- Abrams P, Lowry S, Wein A. et al. Assessment and treatment of urinary incontinence. *Lancet*, 2000; 355: 2153-2158.
- Atwell T, Schmit G, Boorjian S. et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2013; 200: 461-6.
- Bharathan R, Aggarwal R, Darzi A. Operating room of the future. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2013; 27: 311-22.
- Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y. et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: Diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology*, 2013; 269: 159-66.
- De Filippo R, Kornitzer B, Yoo J, Atala A. Penile urethra replacement with autologous cell-seeded tubularized collagen matrices. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2012.
- Duffey B, Monga M. Principles of Endoscopy. Campbell-Walsh Urology. Elsevier Saunders, 2012, Philadelphia; 10: 192-203.
- EAU Robotic Urology Section (ERUS) guidelines during COVID-19 emergency. Available at <https://uroweb.org/eau-robotic-urology-section-erus-guidelines-during-covid-19-emergency/>. (accesat la 13.04.2020).
- Eberli D, Aboushwareb T, Soker S. et al. Muscle precursor cells for the restoration of irreversibly damaged sphincter function. *Cell Transplant*, 2012; 21: 2089-98.
- Faria E, Caputo P, Wood C. et al. Robotic partial nephrectomy shortens warm ischemia time, reducing suturing time kinetics even for an experienced laparoscopic surgeon: a comparative analysis. *World J. Urol.*, 2013; 27: 1393-8.
- Ficarra V, Novara G, Abrate A. et al. Members of the Research Urology Network (RUN). Urology practice during COVID-19 pandemic. *Minerva Urol. Nefrol.*, 2020 Mar 23. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1.
- Greco F, Cadeddu J, Gill I. et al. Current Perspectives in the Use of Molecular Imaging To Target Surgical Treatments for Genitourinary Cancers. *Eur. Urol.*, 2014; 65: 947-64.
- Green D, Durand M, Gumpeni N. et al. Role of magnetic resonance imaging in bladder cancer: Current status and emerging techniques. *BJU Int.*, 2012; 110: 1463-70.
- Kader A, Richards K, Krane L. et al. Robot-assisted laparoscopic vs open radical cystectomy: Comparison of complications and perioperative oncological outcomes in 200 patients. *BJU Int.*, 2013; 112: E290-4.
- Kallaway C, Almond L, Barr H. et al. Advances in the clinical application of Raman spectroscopy for cancer diagnostics. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2013; 10: 207-19.
- L'Orsa R, Macnab C, Tavakoli M. Introduction to haptics for neurosurgeons. *Neurosurgery*, 2013; 72 (1):139-53.
- Leia S, Jiangb F, Sua W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EclinicalMedicine*, 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>.
- Ling Y, Xu S, Lin Y. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2020 Feb 28; doi: 10.1097/CM9. 774.
- Liu J, Maxwell B, Panousis P, Chung B. Perioperative outcomes for laparoscopic and robotic compared with open prostatectomy using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQ-IP) database. *Urology*, 2013; 82: 579-83.
- Macis G, Di Giovanni S, Di Franco D, Bonomo L. Future perspectives for diagnostic imaging in urology: From anatomic and functional to molecular imaging. *Urologia*, 2013; 80: 29-41.
- Murphy M, Johnston C, Whelan P. et al. Changing trends in prostatic cancer. *BJU Int.*, 1999; 83: 786-791.
- Naselli A, Hurler R, Puppo P. The role of narrow-band imaging in the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.*, 2012; 12: 1523-8.
- Peloso A, Katari R, Patel T. et al. Considerations on the development of a model of kidney bioengineering and regeneration in rats. *Expert. Rev. Med. Devices*, 2013; 10: 597-601.
- Rassweiler J, Rassweiler M, Frede T, Alken P. Extracorporeal shock wave lithotripsy: an opinion on its future. *Indian J. Urol.*, 2014; 30: 73-9.
- Rosoff J, Prasad S, Savage S. Ultrasonography in prostate cancer: current roles and potential applications in radiorecurrent disease. *World J. Urol.*, 2013; 31: 1353-9.
- Salvatori M, Peloso A, Katari R, Orlando G. Regeneration and bioengineering of the kidney: Current status and future challenges. *Curr Urol Rep.*, 2014; 15: 379.
- Somani B, Al-Qahtani S, Gil de Medina S, Traxer O. Outcomes of flexible ureterorenoscopy and laser fragmentation for renal stones: comparison between digital and conventional ureteroscopy. *Urology*, 2013; 82: 1017-9.
- Whitfield H. The management of ureteric stones. 2. Therapy. *BJU Int.*, 1999; 84: 916-921.
- Windsperger A, Duchene D. Robotic reconstruction of lower ureteral strictures. *Urol. Clin. North Am.*, 2013; 40: 363-70.
- Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. *BJU Int.*, 2012; 110: E680-7.

ARTICOL SPECIAL

Locul și rolul otorinolaringologiei în rândul specialităților medicale la începutul mileniului III

Sergiu Vetrician

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

Autor corespondent:

Sergiu Vetrician, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de otorinolaringologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: sergiu.vetrician@usmf.md

SPECIAL ARTICLE

The role and place of otorhinolaryngology among medical specialties at the beginning of the third millennium

Sergiu Vetrician

Chair of otorhinolaryngology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Sergiu Vetrician, PhD, assoc. prof.

Chair of otorhinolaryngology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: sergiu.vetrician@usmf.md

Introducere

Otorinolaringologia reprezintă specialitatea care se ocupă cu malformațiile congenitale, patologia traumatică, inflamatorie și tumorală ce interesează urechea, osul temporal, nasul și sinusurile paranazale, cavitatea bucală, faringele, laringele, traheea, esofagul, precum și structurile adiacente. Ea cuprinde, de asemenea, întreg pachetul de investigații, tratamentul conservator, chirurgical și recuperator a afecțiunilor aparatului acustico-vestibular, simțurilor gustului și mirosului, tulburările și afectările nervilor cranieni precum și deficiențele de auz și de emisie sonoră, funcții de importanță majoră, în comunicarea de zi cu zi.

Alături de neurochirurg, oftalmolog, chirurgul oro-maxilofacial, otorinolaringologul se ocupă de afecțiuni ce interesează rinobaza, fosa infratemporală, otobaza și orbita. Patologia traheei, esofagului și a zonelor adiacente istmului toracic este abordată de către otorinolaringolog împreună cu chirurgul toracic.

În rezumat specialitatea dată cuprinde în sine studierea funcțiilor și patologia urechii, nasului și sinusurilor paranazale, cavității bucale, faringelui, laringelui, traheei și esofagului, precum și a regiunilor adiacente acestor organe și cavități. Dereglările de comunicare generate de tulburările de auz și limbaj reprezintă una dintre problemele cu care se

Introduction

Otorhinolaryngology represents the specialty, that deal with congenital malformations, traumatic, inflammatory and tumoral pathology, it includes ear, temporal bone, nose and paranasal sinuses, oral cavity, pharynx, larynx, trachea, esophagus, as well as, adjacent structures. It also contains the all package of investigations, conservative, surgical and recovery treatment of the vestibular-cochlear apparatus, the sense of taste and smell, affections and cranial nerve disorders, also as hearing impaired and sound emission, function of major importance, in the daily communication.

Next to neurosurgeon, ophthalmologist, oral and maxillofacial surgeon, the otorhinolaryngologist deals with the affections that include rhinobase, infratemporal fossa, otobase and eyeball. Pathology of the trachea, oesophagus and the adjacent zones of the thoracic isthmus is approached by otorhinolaryngologist with thoracic surgeon.

In result, this specialty represents itself the study of functions and pathology of ear, nose and paranasal sinuses, oral cavity, pharynx, larynx, trachea, oesophagus, as well as adjacent structures. Communication disorders generated by hearing and speech affections, present one of the problems that otorhinolaryngology deals with. Audiology, otoneurology, phoniatrics and neurology that deals with

ocupă otorinolaringologia. Audiologia, otoneurochirurgia, foniatria și neurologia legată de patologia nervilor cranieni relevă importante ramuri ale acestei specialități. De asemenea, sunt necesare cunoștințe în domeniul imunologiei, alergologiei, oncologiei precum și chirurgiei plastice și reconstructive a regiunilor cervico-faciale.

Descoperiri notorii internaționale

Schițând lista sarcinilor în otorinolaringologia clinică pentru toată diversitatea lor, este necesar să se continue studiul fiziologiei și patologiei tractului respirator superior, a organelor auzului și a echilibrului, precum și a proceselor senzoriale asociate cu cel puțin patru sisteme de analizator – auditiv, vestibular, olfactiv și gustativ. Modalitățile și posibilitățile de soluționare a acestor probleme relevante constau în fundamentarea teoretică a organelor și sistemelor tractului respirator superior și a urechii.

În ceea ce privește patologia auzului, echilibrului, mirosului și gustului, sarcina în științele medicale revine în întregime otorinolaringologiei. Fiziologia și patologia asigură dezvoltarea, contribuie la realizările practicii, bazându-se pe reciprocitate. Nu putem să acordăm atenție desemnării otorinolaringologiei ca boală a organelor (ureche, gât, nas) și nu sistemelor. Mult timp s-a transformat într-o convenție, deoarece funcțiile precum auzul, echilibrul, mirosul, gustul, precum și vocea și vorbirea sunt produsul activităților sistemelor de analizator (dar nu numai a organelor), iar fiziologia și patologia organelor lor trebuie luate în considerare numai în volumul sistemelor.

Locul otorinolaringologiei în conexiunile sale anatomice și fiziologice din medicină, în generalitatea și interdependența proceselor patologice și nevoia absolută de participare la procesele practice de diagnostic și tratament este la fel de egală cu toate disciplinele medicale. Sarcina noastră este de a identifica cele mai complexe probleme din otorinolaringologia practică și teoretică asociate cu patologia altor discipline medicale.

Contribuții autohtone

În ultima perioadă, activitatea practico-științifică ale colaboratorilor Catedrei de ORL sub conducerea academicianului AȘM, profesorului universitar I. Ababii, a fost îndrumată la soluționarea următoarelor probleme:

- rinosinusitele acute și cronice și complicațiile lor; chirurgia funcțional endoscopică rinosinusală (I. Ababii, M. Maniuc, P. Ababii);
- anginele și amigdalitele cronice (V. Popa, L. Danilov, E. Sencu);
- otitele acute și cronice; otitele recidivante; otitele exudative (I. Ababii, S. Diacova, S. Vetrician);
- rinoplastia (A. Sandul);
- utilizarea metodelor imunologice în procesul de diagnosticare și tratament al bolnavilor cu patologie otorinolaringologică (I. Ababii, M. Maniuc, L. Danilov, E. Sencu);
- factori de risc în dezvoltarea afecțiunilor pretumorale. (I. Ababii, E. Sencu, V. Osman);

cranial nerve pathology, reveal important branches of this specialty. As well, there are needed knowledge in immunology, allergology, oncology domains, also as in plastic and reconstructive surgery of the cervico-facial regions.

Notorious international discoveries

Sketching the list of tasks in clinic otorhinolaryngology in the whole diversity, its necessary to continue physiologic and pathologic study of the superior respiratory tract, organs of hearing and balance, as well as sensory processes associated with at least four analyzer systems – auditive, vestibular, olfactive and gustative. The ways and possibilities in solving these relevant problems consists of the theoretical base of organs and systems of the superior respiratory system and the ear.

Regarding to the pathology of hearing, balance, smell and taste, the task in medical science fully returns to otorhinolaryngology. Physiology and pathology assure the development, they contribute to practice realization, based on reciprocity. We could not pay attention to otorhinolaryngology designation as a organ's disease (ear, throat, nose), but not systems. A lot of time it turned into a convection, because the functions as hearing, balance, smell, taste, as well as voice and speech, are the product of the activities of the analyzer systems (but not only organs), and their organ's physiology and pathology have to be taken into consideration only in systems' volume.

The otorhinolaryngology's place in its anatomical and physiological connections from medicine, in generality and interdependence of pathological processes and the absolute need of participation into the practical processes of diagnostic and treatment is the same for all medical disciplines. Our goal is to identify the most complex problems from practical and theoretical otorhinolaryngology, associated with the pathology of other medical disciplines.

Local contributions

In the last period, the practical – scientific activity of the collaborators of the otorhinolaryngology department, led by the academician of the MAS, the university professor Ababii, was guided to solve the following problems:

- acute and chronic rhinosinusitis and its complications; functional endoscopic rhinosinusal surgery (I. Ababii, M. Maniuc, P. Ababii);
- chronic tonsillitis and amigdalitis (V. Popa, L. Danilov, E. Sencu);
- acute and chronic otitis; recurrent otitis; exudative otitis (I. Ababii, S. Diacova, S. Vetrician);
- rhinoplasty (A. Sandul);
- the use of immunological methods in the diagnostic and treatment process of patients with otorhinolaryngological pathologies (I. Ababii, M. Maniuc, L. Danilov, E. Sencu);
- risk factors in development of pre-tumoral affections (I. Ababii, E. Sencu, V. Osman);
- surgical treatment in otic pathology, otogenic com-

- tratament chirurgical a patologiei otice; complicațiile otogene; cofochirurgia (S. Vetrician, A. Antohi);
- microlaringoscopia și microlaringochirurgia (V. Cabac, V. Gavriluța, V. Osman);
- implantul cohlear (A. Antohi, A. Didencu);
- reabilitare audiologică (A. Chiaburu, D. Chiaburu-Chiosa);
- ronhopatia cronică cu apnee în somn (A. Gagauz, E. Sencu, V. Enache).

Oportunități, provocări, perspective

Chirurgia endoscopică rino-sinusală a fost implementată în republica în anul 2008, ca o direcție perspectivă de tratament la copii și maturi. Endoscopic putem aborda aproape toate afecțiunile rinosinusale:

- rinosinusita cronică polipoasă;
- sinusitele maxilare, frontale, etmoidale, sfenoidale (acute și cronice);
- patologia tumorală benignă și malignă a nasului, a sinusurilor paranazale și a rinofaringelui, a bazei craniului;
- deviațiile de sept nazal, hipertrofiile cornetelor nazale inferioare, vegetatiile adenoide;
- unele afecțiuni oftalmologice: dacriocistita cronică, decompresia orbitară.

Pentru abordul endoscopic rinosinusal utilizăm linia de endoscopie propusă de Karl Storz. Cazurile complicate sunt operate cu ajutorul navigării electromagnetice Brainlab. În cazurile tumorilor vasculare conlucrăm cu succes cu chirurgii endovasculari – se practică embolizarea tumorii.

Pe parcursul ultimelor 4-5 decenii au fost realizate cercetări științifice în domeniul otochirurgiei: perfecționarea tratamentului chirurgical ale otitei medii cronice supurate și complicațiile ei, chirurgia funcțional reconstructivă, implantarea cohleară.

Una dintre cele mai importante probleme, atât în otorinolaringologie, cât și în medicină reprezintă tratamentul surdității prin implantarea cohleară. Implantul Cohlear s-a dezvoltat și se aplică actualmente în toată lumea constituind singura tehnică posibilă pentru tratamentul surdităților profunde, atunci când protezele auditive nu mai reprezintă o soluție.

Anual, în Republica Moldova, sunt puși la evidență 70-100 de nou-născuți cu dizabilități auditive. La aceștia se adaugă surditățile dobândite ulterior prin diverse îmbolnăviri. Surditatea accentuată determină statutul de invaliditate, iar debutul ei în copilărie conduce la mutitate asociată. Alinierea la standardele europene în domeniul sănătății presupune și existența unui program de screening și tratament al surdității, elaborat și aprobat ca și Standardul național de screening audiologic al nou-născuților prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 201 din 14.03.2017. Impactul socio-economic enorm este dovedit de studiile de specialitate din întreaga lume, costurile Programului de Implant Cohlear și reeducarea postimplant a pacienților fiind de 5-7 ori mai mici, decât susținerea persoanelor cu handicap. În rezultat se formează cetățeni care vor putea lucra și aduce beneficii statului.

- plications; cophosurgery (S. Vetrician, A. Antohi);
- microlaryngoscopy and microlaryngosurgery (V. Cabac, V. Gavriluța, V. Osman);
- cochlear implant (A. Antohi, A. Didencu);
- audiologic rehabilitation (A. Chiaburu, D. Chiaburu-Chiosa);
- chronic ronhopathy with apnea during sleep (A. Gagauz, E. Sencu, V. Enache).

Opportunities, challenges, perspectives

Endoscopic rhinosinusitis surgery was implemented in republic in 2008, as a perspective direction of treatment in children and adults. Endoscopic, we could approach almost all rhinosinusitis affections:

- chronic polyposis rhinosinusitis;
- maxilar, frontal, ethmoidal, sphenoidal sinusitis (acute and chronic);
- benign and malignant tumor pathology of nose, paranasal sinuses and rhinopharynx, base of skull;
- deviations of the nasal septum, hypertrophy of the lower nasal horns, adenoid vegetations;
- some ophthalmological affections: chronic dacryocystitis, orbital decompression.

For the endoscopic rhinosinusal approach, we use the endoscopy line proposed by Karl Storz. Complicated cases are operated with the help of electromagnetic navigation Brainlab. In cases of vascular tumors, we work successfully with endovascular surgeons – is practiced tumor embolization.

During the last 4-5 decades, were realized scientific researches in the field of otosurgery: improving surgical treatment of chronic suppurative otitis media and its complications, functional reconstructive surgery, cochlear implant.

One of the main problems such in otorhinolaryngology, as in medicine, represent the treatment of deafness through cochlear implant. Cochlear implant evolved and is currently used worldwide being the only possible technique for deep deafness treatment, when hearing aids don't present a solution.

Every year in Republic of Moldova, are highlighted 70-100 new-borned children with hearing impairments. To these, are added acquired deafness through various diseases. Accentuated deafness determines the disability status, and its debut in childhood could lead to associated mutity. Aligning to European standards in the health field implies the existence of screening program and treatment of deafness, developed and approved as a National Standard of audiologic screening of new-borned children with the Order no. 201 of the Ministry of Health from 14.03.2017. A great socio-economical impact is proven by major studies worldwide, the Program of Cochlear Implant prices are 5-7 times smaller than the support of people with handicap. In result, there are formed citizens that could work and bring benefits to the state.

In Republic of Moldova, the first surgeries of cochlear implant were practiced in march, 2014, at the Otorhinolaryn-

În Republica Moldova primele operații de Implantare Cochleară au fost practicate în martie, 2014, Clinica Otorinolaringologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Au fost operați cinci copii cu asistența companiei austriece MED-EL și proiectului asociat cu fundația „*Liechtenstein foundation*” – guvernul principatului Liechtenstein. Au fost practicate și 3 operații cu asistența companiei Cochlear, Australia. Ulterior au fost practicate 12 Implantări Cochleare la copii cu vârsta între 1,5 și 5,0 ani. Au fost operați și doi pacienți maturi de 18 și 41 ani, respectiv.

Dificultatea examinării laringelui și a efectuării intervențiilor chirurgicale pe laringe, severitatea stării generale, determinată de afectarea funcției vitale de respirație și a funcției fonatorii, necesită o continuă performare a metodelor de diagnosticare și tratament al patologiilor cu localizare laringiană.

Cele mai importante grupe de boli ale laringelui sunt:

- pseudotumorile (nodulii vocali, polipii corzilor vocale, granulomele, chisturile laringinele);
- tumorile benigne (papilomatoza laringiană, hemangiomele, lipoamele, chondroamele, leiomiomele, plasmocitomele, limfangiomele);
- cancerul laringian;
- laringitele acute și cronice;
- paralizările corzilor vocale (unilaterale și bilaterale);
- malformațiile (laringocelul, sulcusul glottidis);
- varicele și ectaziile corzilor vocale;
- leziunile traumatice;
- disfoniile funcționale (hiperchinetică, hipochinetică, spastică etc);
- corpii străini;
- inflamațiile specifice ale laringelui (tuberculoza, sifilisul, scleroma).

De regulă, tratamentul medicamentos este indicat cu succes în unele afecțiuni laringiene, fiind completat cu exerciții foniatrice, regim vocal și tratament fizioterapic. Însă, majoritatea acestor afecțiuni se tratează chirurgical.

Cu regret, constatăm că până în prezent mai există metode greșite de abordare a pacienților cu patologie laringiană. Drept exemplu, poate servi ablația formațiunilor laringiene prin laringoscopie indirectă cu pensa laringiană de către medicii otorinolaringologi sau de către medicii endoscopiști în timpul fibrolaringotraheobronhoscopiilor, când formațiunile laringiene sunt smulse sau rupte. Astfel, numărul laringelor care au suferit leziuni ireversibile în urma intervențiilor incorecte este din păcate, considerabil.

Tratamentul chirurgical este absolut necesar pentru urmărirea și evaluarea leziunilor laringiene, deoarece ele se pot transforma din leziuni banale în stări precanceroase sau în carcinom laringian.

Specialiștii în laringochirurgie optează pentru efectuarea intervențiilor pe laringe prin microlaringoscopie suspendată cu anestezie generală, intubație orotraheală sau jet ventilație cu frecvență înaltă, utilizând metodele chirurgicale „*reci*” sau LASER-CO₂.

Clinicile universitare ORL dispun de aparatajul și instrumentarul necesar pentru efectuarea acestor tipuri de operații

gological Clinic, Timofei Mosneaga Republican Clinical Hospital. There were operated five children with the assistance of the Austrian company MED-EL and the project associated with the foundation „*Liechtenstein foundation*” – the government of the principality Liechtenstein. There were also practiced 3 surgeries with the assistance of the Cochlear company, Australia. Further, we practiced 12 Cochlear Implants at children aged between 1.5 and 5.0 years old. Had been operated two mature patients between 18 and 41 years.

The difficulty of larynx examination and doing laryngeal surgeries, severity of the general state, was determined by the affection of the vital function of respiration and phonation, it is necessary to continue performing the methods of diagnostic and treatment of laryngeal pathologies.

The most important groups of laryngeal diseases are:

- pseudo tumors (vocal nodules, polyps of the vocal cords, granulomas, laryngeal cysts);
- benign tumors (laryngeal papillomatosis, hemangioma, lipomas, chondromas, leiomyomas, plasmocytomas, lymphangiomas);
- laryngeal cancer;
- acute and chronic laryngitis;
- paralysis of the vocal cords (unilateral and bilateral);
- malformations (laryngocele, sulcus glottides);
- varices and ectasia of the vocal cords;
- traumatic lesions;
- functional dysphonias (hyperactivity, hypoactivity, spastic etc.);
- foreign bodies;
- specific inflammations of larynx (tuberculosis, pox, scleroma).

Usually, drug treatment is indicated with success in some of laryngeal affections, being completed with phonetic exercises, vocal regime and physiotherapeutic treatment. Thought, the majority of these affections are treated surgically.

Regrettably, we can see that until present, there are wrong methods of approaching patients with laryngeal disease. For example, could serve the ablation of laryngeal forms with laryngeal forceps by otorhinolaryngologists or endoscopists during fibrolaryngotracheobronchoscopy, when laryngeal formations are torn or broken.

Surgical treatment is absolutely necessary for the following and evaluation of laryngeal lesions, because they can turn from trivial lesions, into pre-cancerous states or laryngeal carcinoma.

Laryngosurgical specialists opt for doing interventions on larynx through suspended micro laryngoscope with general anesthesia, orotracheal intubation or high frequency ventilation jet, using “*cold*” surgical methods or LASER-CO₂.

University clinics of ORL possess the necessary equipment and instruments for doing this kind of surgeries using surgical microscope, as it is practiced worldwide.

Due to using LASER-CO₂, were successful clinical implemented the all types of endoscopic cordectomies, in case

cu utilizarea microscopului operator, așa cum se practică în întreaga lume.

Datorită utilizării LASER-CO₂, cu succes s-a reușit implementarea clinică a tuturor tipurilor de cordectomii endoscopice, în caz de displazii laringiene și a cancerului glotic incipient (stadiul I și II), conform Societății Europene de Laringologie.

Pandemia generată de virusul SARS-COV-2 și maladia COVID-19

Chiar dacă medicii ORL nu sunt în prima linie împotriva COVID-19, specialitatea noastră va juca un punct forte ce trebuie bine structurat. În afara pacienților diagnosticați COVID-19, cei non-COVID-19 vor necesita în continuare îngrijire medicală.

Va trebui de luat în considerare și faptul că oportunitățile chirurgicale pentru urgență pot fi compromise de un șir de factori, inclusiv îmbolnăvirea personalului, utilizarea sălilor de operație și a unităților de terapie intensivă pentru pacienții pozitivi pentru SARS-CoV-2. Am putea fi solicitați pentru a efectua traheostomia la pacienți pozitivi SARS-CoV-2 ce necesită ventilație.

Îndeosebi, trebuie luați în considerare pacienții vulnerabili ca o consecință a COVID-19, inclusiv traheostomizați sau compromiși respirator, pacienți imunosupresați – cancer ORL-în timpul sau curând după terminarea tratamentului specific infecției.

Procedurile ORL, considerate potențial infecțioase sunt: traheostomia, intubația / extubația, aspirația deschisă, bronhoscopia, chirurgia cu freză de viteză mare, ventilația manuală, ventilația non-invazivă, flux nazal crescut de oxigen, inducerea tusei cu expectorație, nebulizarea medicației sau a anesteziului.

Pacienții ORL pot fi incluși în următoarele categorii:

- internarea pentru o urgență cu risc vital: de ex. insuficiența respiratorie acută obstructivă superioară – trebuie realizat tratamentul chirurgical imediat pentru a salva viața pacientului și a evita orice întârziere a tratamentului;
- urgențele nechirurgicale: pacienții ce pot fi tratați în ambulatoriu (de ex. epistaxisul) – trebuie evitată internarea pacientului, excepție fiind situația în care afecțiunea de bază o impune;
- internările electiv: trebuie prioritizate, în ideea de a minimiza cât mai mult posibil ocuparea patului – tratamentul urgențelor diverse sau obstrucția aeriană la copii trebuie să se efectueze pe cât posibil;
- spitalizarea de zi: chirurgia ORL electivă poate fi efectuată în internare de zi atâta timp, cât blocurile operatorii vor fi disponibile;
- consultații ambulatorii: pacienții trebuie consultați telefonic, pe cât posibil, evitând astfel contactul.

1. Urgențele care pun în pericol imediat viața

- o dată cu creșterea prevalenței COVID-19, un medic primar trebuie desemnat ca „liderul echipei”, acesta are un rol primordial în managementul de criză, nu

of laryngeal dysplasia and incipient glottis cancer (I and II stage), confirmed by the European Society of Laryngology.

The pandemic that was generated by the SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

Even though otorhinolaryngologists are not in the first line against COVID-19, our field would play a huge role that have to be well structured. Out of the diagnosed COVID-19 patients, non-COVID patients would continue to receive medical care.

It would have to be taken into consideration the fact that emergency surgical opportunities could have been compromised by a list of factors, including staff illness, using of operating rooms and units of intensive therapy for positive patients with SARS-CoV-2. We could be asked of doing tracheostomy for positive SARS-CoV-2 patients which requires ventilation.

Especially, it needs to be taken into consideration vulnerable patients as a consequence of COVID-19, as well as tracheostomized or respiratory compromised patients, immunosuppressed patients – ORL cancers during or after finishing the specific infection's treatment.

ORL procedures that are potentially infectious are: tracheostomy, intubation / extubation, open suction, bronchoscopy, millings surgery with high speed manual ventilation, non-invasive ventilation, and high nasal flow of oxygen, cough induction with expectoration, nebulizer or anesthetic medication.

ORL patients can be included into the following categories:

- hospitalization for an emergency with life-threatening: for example, acute obstructive superior respiratory failure – it needs immediately to be realized surgical treatment for saving patient's life and to avoid any delay of a treatment;
- neurosurgical emergencies: patients that could be treated on an outpatient basis (ex. epistaxis) – the hospitalization of patients needs to be avoided, as an exception could be a situation when the main affection requires;
- elective hospitalizations: have to be prioritized, with the idea to minimize as much as possible the bed to be taken – different emergencies treatment or airway obstruction in children must be done as fast as possible;
- day hospitalization: elective ORL surgery could be done both at outpatient basis, as long as operating theater would be available;
- outpatient consultations: patients have to be telephonic consulted as long as possible, avoiding the contact.

1. Emergencies that immediately put the life in danger

- as the prevalence of COVID-19 increases, a primary doctor have to be designated as a "team leader", he has a primary role in crisis management, it could not

se poate realiza consultarea lui telefonică, nu poate avea angajamente clinice sau operatorii, trebuie să fie implicat numai în coordonarea întregului serviciu de urgență, să facă legătura între specialități și manager,

- sălile de operație trebuie utilizate la o capacitate, care să poată asigura o minimă întârziere preoperatorie;
- trebuie asigurat necesarul de material și echipamente pentru a suplini orice problemă ce poate apărea.

2. *Urgențele non-chirurgicale*

- decizia clinică trebuie asigurată corect, ținând cont de facilitățile disponibile la acel moment;
- trebuie protejați pacienții de expunerea prelungită prin spitalizare;
- permite păstrarea paturilor libere pentru multe cazuri urgente.

3. *Internările elective*

- obstrucțiile aeriene superioare;
- trebuie prioritizate cazurile, în funcție de posibilitatea deteriorării clinice a pacientului, în funcție de morbiditatea și mortalitatea afecțiunii;
- pacienții vulnerabili:
 - pacienții cu transplant de organe;
 - în cursul tratamentului chimio- sau radioterapic;
 - aplazii medulare;
 - fibroză chistică;
 - gravide;
 - >65 ani cu comorbidități asociate;
 - astm bronșic;
 - BPOC;
 - emfizem sau bronșite;
 - afecțiuni cardio-vasculare cronice;
 - afecțiuni renale cronice;
 - afecțiuni hepatice cronice;
 - afecțiuni neurologice cronice;
 - diabet zaharat;
 - imunosupresie (splenectomizați, HIV, oncologici);
 - obezitate (BMI >40).

4. *Spitalizare de zi*

- se selectează acele cazuri al căror tratament poate fi realizat pe parcursul a 12 ore;
- chirurgia de zi trebuie să evite internarea, să reducă expunerea pacientului la mediul de spital, să permită eliberarea patului rapid în cazul unui număr mare de urgențe;
- în cazul ascensionării cazurilor cu COVID-19, vor fi permise numai intervențiile urgente;
- un plan local poate cuprinde stoparea chirurgiei elective, inclusiv a celei de zi, pentru a utiliza spațiile pentru pacienții critici.

5. *Consultațiile ambulatorii*

- trebuie crescut numărul consultațiilor telefonice, în special la grupele vulnerabile: > 65 de ani, imunosupresați, oncologici;
- dacă pacientul are o urgență clinică ce necesită prezentarea la spital, se evită contactul direct, păstrând distanța minimă și se utilizează EPP;
- unitatea Primiri Urgente poate fi sub o presiune

be realized his telephonic consultation, could not also has clinical or surgical commitments, he has to be only involved in coordination of the entire emergency service, to do the connection between specialties and manager;

- operating rooms must be used to a capacity that can ensure a minimum pre-operative delay;
- the necessary material and equipment must be provided, that can fulfill any problem that would appear.

2. *Non-surgical emergencies*

- clinical decision should be properly assured, considering the available facilities at that moment;
- patients should be protected by prolonged exposure through hospitalization;
- allow keeping beds available for a lot of urgent cases.

3. *Elective hospitalization*

- upper airway obstruction;
- cases should be prioritized according to the possibility of clinical deterioration of a patient, according to morbidity and mortality of an affection;
- vulnerable patients:
 - patients with organ transplant;
 - during chemo or radiotherapy treatment;
 - medullary aplasia;
 - cystic fibrosis;
 - pregnancy;
 - >65 years with associated comorbidities;
 - asthma;
 - COPD;
 - emphysema or bronchitis;
 - chronic cardiovascular diseases;
 - chronic renal diseases;
 - chronic hepatic diseases;
 - chronic neurological disorders;
 - diabetes mellitus;
 - immunosuppressive (splenectomies, HIV, oncological);
 - obesity (BMI >40 kg/m²).

4. *Day hospitalization*

- there are selected cases whose treatment can be realized during 12 hours;
- outpatient surgery have to avoid hospitalization, to reduce patient's exposure to hospital's environment, to allow the fastest bed discharging in case of a big number of emergencies;
- in case of increasing COVID-19 cases, would be allowed only emergency surgeries;
- locally, to stop the elective surgery, even outpatient surgery, using the place for critical patients.

5. *Outpatient consultations*

- number of telephonic consultations has to be increased, especially for vulnerable groups: >65 years, immunosuppressives, oncological;
- if a patient has a clinical emergency that requires hospitalization, the direct contact will be avoided, keeping the minimum distance and using PPE;

majoră, iar chirurgii ORL pot contribui la reducerea consultațiilor în camerele de primire urgențe.

Concluzii

1) Otorinolaringologia ocupă un loc important în rândul specialităților medicale clinice;

2) Tradițional, otorinolaringologia are interconexiuni strânse cu alte specialități clinice, precum oftalmologia, neurochirurgia, chirurgia toracică, neurologia și altele;

3) Ultimele 4-5 decenii au fost marcate de succese remarcabile în câteva direcții practico-științifice: otochirurgia inclusiv implantarea cohleară, chirurgia funcțională endoscopică rinosinusală, microchirurgia endoscopică a laringelui;

4) În timpul pandemiei COVID-19, frecvent pacienții au nevoie de asistență medicală specializată otorinolaringologică inclusiv și de urgență, ceea ce necesită mobilizarea și pregătirea medicilor specialiști în domeniul respectiv.

- Emergency Department could be under a major pressure, and ORL surgeons could contribute to the reduction of consultations at the emergency rooms.

Conclusions

1) Otorhinolaryngology has an important place among clinical medical specialties;

2) Traditionally, otorhinolaryngology has tight connections with other clinical specialties like ophthalmology, neurosurgery, thoracic surgery, neurology and others;

3) The last 4-5 decades were marked with remarkable successes in some of practical-scientific directions: otosurgery including cochlear implant, functional endoscopic sinus surgery for rhinosinusitis, endoscopic microscopy of the larynx;

4) During the COVID-19 pandemic, patients' needs frequently a specialized otorhinolaryngological medical assistance, including emergency that require specialized doctors to be mobilized and prepared on the field.

Referințe / references

1. Ababii I., Maniuc M., Sandul A. et al. Otorinolaringologie. Chișinău. Tipografia „Print-Caro”, 2019; 407. ISBN 978-9975-56-618-6.
2. Ababii I., Sandul M., Popa V., Maniuc M., Buracovschii N. Dezvoltarea serviciului otorinolaringologic în Moldova. Materialele Conferinței practico-științifice dedicate jubileului de 180 ani de la înființarea Spitalului Clinic Republican, 26 decembrie 1997; 1: 3-4.
3. Ababii I., Osman V., Cabac V., Patologie hipofaringiană. Chișinău. Tipografia Elan Poligraf, 2015; 156. ISBN 978-9975-66-471-4.
4. Antohi A., Ababii I., Sandul A., Chiaburu A., Vetrician S., Chirtoca D. Successes, failures, hopes in cochlear implantation in Republic of Moldova, 16th Balkan Congress on Hearing Implants and High-Tech Hearing Aids, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, 12-15th September 2018; 6-7.
5. Danilov L. Amigdalita cronică la copii. Chișinău. Tipografia Academiei de Științe, 2014; 210. ISBN 979-9975-118-63-7.
6. Chiaburu A. Implantul cohlear la copii- realizări și perspective. Teze ale Conferinței a VI Națională de ORL cu participare Internațională, Sovata România, 2018; 17.
7. Vetrician S. Maladia urechii operate. Chișinău, Tipografia „Print-Caro”, 2018; 224. ISBN 978-9975-56-549-3.
8. Ababii P., Maniuc M., Danilov L., Ghinda S., Didencu A. Aspects of cell therapy in treatment of chronic rhinosinusitis in children. Proceedings. National ENT, Head and Neck Surgery Conference, Arad, Romania, 2018; 192-199. ISBN 978-88-85813-13-7.
9. Maniuc M., Didencu A. Rolul terapiei celulare în optimizarea tratamentului rinosinuzitelor recidivante și cronice la copii. Conferință cu participare internațională în cadrul proiectului AȘM. Maladii ale sistemului bronhopulmonar la copii: factori de risc, etiopatogenie, diagnostic și terapii contemporane, 26 octombrie, 2018, Chișinău.



ARTICOL SPECIAL

Chirurgia vasculară contemporană: simbioză între măiestrie, știință și tehnologie

Dumitru Casian

Catedra de chirurgie generală-semiologie nr. 3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent

Dumitru Casian, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie generală-semiologie nr. 3

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: dumitru.casian@usmf.md

Introducere

Chirurgia vasculară reprezintă o ramură relativ tânără a chirurgiei („a luat naștere” la mijlocul secolului XX), însă care evoluează cu pași rapizi și îmbină toate aspectele managementului complex al patologiilor arteriale, venoase și limfatice. Sporirea continuă a incidenței globale a aterosclerozei, diabetului zaharat, trombozelor venoase și a leziunilor traumatiche de comun cu tendința de îmbătrânire a populației generează o adevărată pandemie a patologiei vasculare. Conform studiilor epidemiologice recente prevalența actuală a bolii arteriale a membrelor inferioare în rândul populației este de aproximativ 15%, prevalența anevrismului de aortă abdominală este de aproape 5%, iar cea a stenozei semnificative a arterei carotide este de aproximativ 4% [1]. Incidența anuală a trombozei venoase profunde este estimată la 50-80 cazuri per 100.000 de persoane [2]. Pe lângă răspândirea sa vastă, majoritatea patologiilor vasculare se caracterizează printr-o rată ridicată a complicațiilor asociate cu dizabilitate (pierderea extremităților, accidente vasculare cerebrale, ulcere trofice) și o rată foarte mare a mortalității, ce atinge 80% în anevrismul erupt de aortă abdominală, 30% – în cazul ischemiei acute a extremităților și 20% – în leziuni vasculare majore. În fața acestor provocări unice și datorită naturii multisistemice a afecțiunilor vasculare, angiochirurgii activează întotdeauna într-o strânsă colaborare cu alte specialități chirurgicale (chirurgia generală, cardio-toracică, plastică și ortopedică) și non-chirurgicale (cardiologia, neurologia, anesteziologia) implicate în managementul multidisciplinar al pacienților.

O altă trăsătură distinctivă a chirurgiei vasculare este reprezentată de caracterul deseori paliativ al intervențiilor, ce sunt ținute mai degrabă pe consecințele procesului patologic

SPECIAL ARTICLE

Contemporary vascular surgery: the symbiosis of mastery, science and technology

Dumitru Casian

Chair of general surgery-semiotics no. 3, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Dumitru Casian, PhD, assoc. prof.

Chair of general surgery-semiotics no. 3

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt bv., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: dumitru.casian@usmf.md

Introduction

Vascular surgery is a relative young ("born" in the middle of XX century) but rapidly evolving surgical specialty, that encompasses all aspects of the comprehensive management of arterial, venous, and lymphatic pathology. Ongoing increase in the global incidence of atherosclerosis, diabetes mellitus, venous thrombosis and traumatic injuries combined with a tendency toward the population aging generate the real pandemic of vascular pathology. According to the recent epidemiological studies the actual prevalence of lower limb arterial disease is approximately 15% in global population, prevalence of abdominal aortic aneurysm is nearly 5% and those of significant carotid artery stenosis is around 4% [1]. Incidence of deep vein thrombosis is estimated to be 50-80 cases per 100.000 persons per year [2]. Beside the wide spread the majority of vascular pathologies are characterized by disabling nature of complications (limb loss, stroke, leg ulcers) and very high mortality rates achieving 80% in ruptured abdominal aortic aneurysm, 30% in case of acute limb ischemia and 20% in major vascular injuries. Facing this unique challenge and due to multi-systemic nature of common vascular disorders, vascular surgeons always act in strong collaboration with other surgical (general, cardio-thoracic, plastic and orthopedic surgery) and non-surgical specialties (cardiology, neurology, anesthesiology) involved in a multidisciplinary care of the patients.

Other distinctive feature of vascular surgery represents the mostly palliative character of interventions, targeted rather to the consequences of the pathological process than to its cause. Similar to oncology in vascular surgery the effect of treatment is usually temporal and frequently there is not definitive cure

decât pe cauza nemijlocită a acestuia. Asemănător oncologiei în chirurgia vasculară efectul tratamentului este de obicei temporal și deseori nu există un tratament definitiv al bolii. Ca urmare, în ultimele decenii cercetările din domeniul chirurgiei vasculare sunt orientate spre disciplinele medicale fundamentale: biochimie, genetică și biologie moleculară, fiziopatologie; încercând să elimine lacunele existente în înțelegerea etiologiei și patogenezei maladiilor vasculare.

Descoperiri notorii în chirurgia vasculară

Bazele chirurgiei vasculare moderne au fost stabilite în anii '40-60 ai secolului XX prin elaborarea și implementarea pe scară largă a procedurilor standard de diagnostic și tratament chirurgical: arteriografiei, embolectomiei, trombendarterectomiei, angioplastiei cu petic, bypass-urilor vasculare cu material autogen și sintetic, grefelor aortice.

Pe de altă parte, cea mai importantă inovație în chirurgia vasculară ce a schimbat dramatic abordarea curativă în majoritatea afecțiunilor vasculare este considerată conceperea și implementarea intervențiilor endovasculare. În cadrul spectrului larg de procedee endovasculare pot fi evidențiate trei tehnici de bază: (1) angioplastia percutanată transluminală cu balon, abreviată ca PTA; (2) stentarea vasculară și (3) montarea graft-urilor endovasculare. Istoria intervențiilor endovasculare începe cu realizarea PTA, prima operație de acest gen în lume fiind efectuată de către celebrul radiolog american Charles Dotter. Primul pacient supus PTA a fost Laura Shaw, o femeie în vârstă de 82 de ani, care suferea de gangrenă uscată a plantei. Dânsa refuza categoric amputația majoră și, în consecință, a fost direcționată către Dotter pentru consult și o a doua opinie. Pe durata angiografiei diagnostice Dotter a descoperit o leziune scurtă în lumenul arterei femurale superficiale, ce a fost recanalizată cu succes prin pasajul consecutiv al cateterelor de 2,5 și 5 mm [3]. Data efectuării intervenției – 16 ianuarie 1964, poate fi considerată „ziua de naștere” a chirurgiei endovasculare și a radiologiei intervenționale. Inițial, comunitatea vasculară a fost reticentă față de metoda propusă de către Dotter. Drept specialist ce a popularizat PTA este creditat cardiologul european – Andreas Grüntzig din Zurich, care a inventat cateterul pentru dilatare cu balon, utilizând-ul ulterior pentru angioplastie coronariană. Rezultatele încurajatoare ale PTA coronariene efectuate cu succes la 5 pacienți au fost publicate de către Grüntzig în 1978, modificând în mod pozitiv opinia mediului medical cu referință la intervențiile vasculare percutanate [4]. În anii ce au urmat PTA a devenit standardul de aur în tratamentul endovascular al leziunilor vasculare ocluzive și stenotice, în timp ce industria medicală a dezvoltat și lansat pe piață o mare varietate de catetere cu balon destinate angioplastiei.

Cu toate acestea, în pofida ratei mari a succesului tehnic inițial rezultatele intermediare și cele pe termen lung ale PTA s-au dovedit a fi mai puțin favorabile, datorită procentajului semnificativ de restenoză cauzată de disecții intimale și de proliferare neointimală. Ulterior, în 1986 a fost introdus în practica medicală primul stent vascular (o carcasă metalică din oțel inoxidabil, expandabilă pe balon) creat de către Julio Palmaz, iar apoi au fost lansate și stenturile autoexpandabile din nitinol [5]. Într-un timp foarte scurt stentarea vasculară

for disease. Thus, during the last decades focus of the research in vascular surgery shifts toward the fundamental medical science: biochemistry, genetics and molecular biology, pathology, trying to eliminate the existing gaps in understanding of the aetiology and pathogenesis of the vessel diseases.

Landmark accomplishments in vascular surgery

The basics of modern vascular surgery were established in the 40-60th, of XXth century by developing and wide implementation of the standard diagnostic and surgical procedures: arteriography, embolectomy, thrombendarterectomy, patch angioplasty, autogenous and prosthetic vascular bypasses, aortic grafting. Otherwise, the most important innovation in vascular surgery that dramatically changed the curative approach for the majority of vascular disorders is considered to be development and implementation of endovascular interventions. Among the large spectrum of endovascular therapies there are three basic techniques: (1) percutaneous transluminal balloon angioplasty, routinely abbreviated as PTA; (2) vascular stenting and (3) endovascular grafting. History of endovascular interventions begins with PTA, first intervention in the world being performed by famous American radiologist Charles Dotter. The first patient supposed to PTA was Laura Shaw, an 82-year-old woman suffering with a dry gangrene of the forefoot. She categorically refused the hip amputation and consequently was referred to the Dotter for second-opinion. During the diagnostic angiography Dotter discovered the short lesion in the superficial femoral artery which was successfully recanalized by consecutive passages of 2.5 and 5 mm catheters [3]. The date when intervention was performed – 16 January 1964, can be considered the "birthday" of endovascular surgery and interventional radiology. Initially the vascular community was reluctant to the method proposed by Dotter. The popularization of the PTA is credited to European cardiologist, Andreas Grüntzig from Zurich, who invented a balloon dilation catheter and subsequently used it for coronary angioplasty. The successful results of the coronary PTA performed in the first 5 patients were published by Grüntzig in 1978, positively changing physician's opinion regarding the percutaneous vascular interventions [4]. During the following years the PTA becomes the gold standard in endovascular treatment of occlusive and stenotic vascular lesions whereas medical industry developed and put in market a large variety of angioplasty balloons.

However, in spite of high rate of initial technical success the intermediate and long-term results of PTA, were less favorable, due to significant proportion of restenosis caused by intimal dissections and neointimal proliferation. Subsequently, in 1986 the first vascular stent (balloon-expandable stainless-steel metal carcass) created by Julio Palmaz was introduced in medical practice, followed by launching of self-expandable nitinol stents [5]. Shortly, vascular stenting becomes the routine procedure during endovascular interventions. Although, stent implantation helped to resolve the acute complications of PTA (dissection, recoil, re-occlusion) the rate of stent restenosis still remained unacceptably high, especially in pe-

devine o procedură de rutină în cadrul intervențiilor endovasculare.

Deși implantarea stentului reprezintă o soluție în rezolvarea complicațiilor acute ale PTA (disecție, recul, re-ocluzie), rata re-stenozei a rămas încă inacceptabil de înaltă, îndeosebi la nivelul vaselor periferice. Următoarea idee revoluționară a fost furnizarea locală de droguri antiproliferative (sirolimus, paclitaxel) ce inhibă proliferarea celulelor musculare netede din componența peretelui arterial, împiedicând astfel dezvoltarea hiperplaziei neointimale și a re-stenozei. În consecință, la începutul secolului XXI stenturile și baloanele farmacologic active (*drug eluting*) au fost implementate în intervențiile pe arterele coronare, iar câțiva ani mai târziu – în tratamentul bolii arteriale periferice [6]. Actualmente, tratamentul endovascular este utilizat pe scară largă la nivelul tuturor bazinelor arteriale: boala arterială a extremităților inferioare, patologia arterelor carotide, maladiile arterei mezenterice și a celei renale. Ghidul european dedicat bolii arteriale periferice publicat în 2017 oferă recomandări de clasa I *vis-a-vis* de strategia „*endovascular-first*” în cazul leziunilor aterosclerotice scurte (mai puțin de 25 cm) cu sediul în segmentul aorto-iliac și femuro-popliteu [1]. Mai recent, ghidul vascular Global privind ischemia cronică amenințătoare a membrelor (*Global vascular guideline on chronic limb threatening ischemia*) stipulează că intervenția endovasculară trebuie să fie prioritară pentru pacienții cu: anatomie mai puțin complexă, grad intermediar de amenințare a membrelor sau risc sporit al intervenției [7].

De la primii pași ai chirurgiei endovasculare PTA și stentarea au avut drept scop principal tratarea leziunilor ocluziv-stenotice ale vaselor. Cu toate acestea, mințile curioase mereu au încercat să extindă indicațiile pentru intervențiile percutanate. În anul 1987 profesorul de chirurgie Nikolai Volodos din Kharkov, Ucraina (Uniunea Sovietică) a inserat un stent-graft improvizat (endoproteză fixată prin suturi la un stent metalic) în aorta toracică descendentă, excluzând astfel cu succes un anevrism aortic posttraumatic [8]. Patru ani mai târziu, chirurgul argentinian Juan Parodi, necunoscând lucrările de pionierat ale lui Volodos, a raportat 5 cazuri consecutive de tratament endovascular al anevrismelor de aortă abdominală, deschizând noi orizonturi în chirurgia vasculară [9]. Actualmente, endograft-urile vasculare se instalează pe scară largă în diverse segmente anatomice vasculare – de la aorta toracică și până la arterele periferice, permițând chirurgilor să rezolve anevrismele arteriale într-o manieră cu morbiditate și mortalitate semnificativ reduse. Mai multe studii randomizate controlate (EVAR 1, DREAM, OVER, ACE), au comparat tratamentul deschis și cel endovascular al anevrismelor necomplicate de aortă abdominală la pacienții cu anatomie tipică. Trei din cele patru menționate au demonstrat o supraviețuire postoperatorie superioară după implantarea stent-graft-ului (rata mortalității 0,5-1,7% la termenul de 30 de zile), comparativ cu repararea chirurgicală deschisă (mortalitatea 3-4,7%) [10]. Avantajele plasării endograft-ului devin și mai evidente în cazul anevrismului erupt. Conform datelor din registrul *Vascular Quality Initiative* (4257 de pacienți operați pentru anevrism erupt de aortă abdominală) tratamentul deschis a reprezentat un factor predictiv independent al mortalității intraspitalicești (OR 2,08, 95CI: 1,76-2,45). Prezintă interes faptul, că rata

periferic vasculature. The next revolutionary idea was the local delivery of antiproliferative drugs (sirolimus, paclitaxel) which inhibits arterial smooth muscle cell proliferation thus preventing development of neointimal hyperplasia and restenosis. Accordingly, in the beginning of XXIst century drug eluting stents and drug eluting balloons were implemented in coronary interventions and several years later – for treatment of peripheral arterial disease [6]. Nowadays, endovascular treatment is extensively used in all arterial territories: lower extremity artery disease, carotid artery disease, mesenteric artery disease and renal artery disease. European guidelines on peripheral arterial disease published in 2017 offered class I recommendations regarding the “endovascular-first” strategy in short (less than 25 cm) atherosclerotic lesions in aorto-iliac and femoro-popliteal segment [1]. Most recent Global vascular guideline on chronic limb threatening ischemia states that endovascular intervention should be favoured for patients with less complex anatomy, intermediate severity limb threat or high procedural risk [7].

From the early beginning of endovascular surgery, the PTA and stenting were primary aimed to treat the occlusive-stenotic lesions of the vessels. However, the curious minds always tried to extend the indications for percutaneous interventions. In the 1987 Nikolai Volodos professor of surgery from Kharkov, Ukraine, Soviet Union inserted the hand-made stent-graft (endoprosthesis stitched to the metallic stent) in descending thoracic aorta, successfully excluding the posttraumatic aortic aneurysm [8]. Four years later Argentinian surgeon Juan Parodi, being unaware of the Volodos pioneering work, reported 5 consecutive cases of endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms, opening the new horizons in vascular surgery [9]. Today, vascular endografting is extensively used in various sites of the human vasculature – from thoracic aorta to peripheral arteries, allowing surgeons to repair arterial aneurysms with significantly decreased morbidity and mortality. Several randomized controlled trials (EVAR 1, DREAM, OVER, ACE), have compared open and endovascular treatment of uncomplicated abdominal aortic aneurysm in patients with suitable anatomy. Three of four have demonstrated better postoperative survival after stent-graft implantation (30 day mortality rate ranging from 0.5 to 1.7%) comparing to open surgical repair (mortality range 3-4.7%) [10]. Advantages of endografting become even more evident in case of ruptured aneurysm. According to the analysis of data from Vascular Quality Initiative registry (4257 patients operated for ruptured abdominal aortic aneurysm) open repair was an independent predictor of in-hospital mortality (OR 2.08, 95CI: 1.76 to 2.45). It is interesting to note, that rate of endovascular aneurysm repair in this registry have increased from 7.8% in 2004 to 67.2% in 2018 [11].

With a minimal delay the endovascular revolution dramatically changed the management of venous diseases also. During the last 30 years minimally invasive endovenous techniques were implemented in all domains of contemporary phlebology and currently dominate in the arsenal of curative methods. Catheter directed thrombolysis for deep vein thrombosis, recanalization and stenting of chronically occluded iliac

reparării pe cale endovasculară a anevrismului indicată în respectivul registru a crescut de la 7,8% în 2004 spre 67,2% – în 2018 [11].

Cu o minimă întârziere, revoluția endovasculară a modificat dramatic și managementul patologiilor venoase. În ultimii 30 de ani tehnicile endovenoase minim invazive au fost implementate în toate domeniile flebologiei contemporane și predomină în prezent în arsenalul metodelor curative. Printre cele mai importante inovații chirurgicale pot fi menționate tromboliza direcționată pe cateter pentru tromboza venelor profunde, recanalizarea și stentarea venelor iliace ocluzionate cronic și ablația endoluminală a venelor safene incompetente. Conceptul administrării agentului trombolitic printr-un cateter direct în cheagul sangvin în cazul trombozei venelor profunde a fost aplicat pentru prima dată de către Okrent D. în 1991 [12]. Ulterioara ameliorare a acestei metode și implementarea în practica medicală a trombectomiei farmacomecanice au dus la sporirea semnificativă a ratei de recanalizare cu succes a venelor magistrale, comparativ cu anticoagularea standard. Trialul ATTRACT – cel mai valoros studiu în acest domeniu, reflectă o rată mai mică a sindromului posttrombotic moderat și sever (scor Villalta >9 sau prezența ulcerului venos activ) în lotul tratat prin tromboliză: 18% vs 28% în lotul cu aplicarea tratamentului standard (RR 0,65). Mai mult ca atât, s-a evidențiat o diferență semnificativă între loturi ce țin de proporția cazurilor cu scor de severitate clinică venoasă (*Venous Clinical Severity Score*) >7: 6,6% dintre pacienții ce au suportat tratament endovascular vs 14% – în lotul de control (RR 0,46). Necesită a fi menționat faptul, că ratele complicațiilor hemoragice majore și ale episoadelor de recurență a trombozei au fost similare în ambele grupuri [13].

Stentarea venelor profunde a fost raportată cazuistic încă la începutul anilor 1990, însă primul studiu de anvergură a fost publicat de către Seshadri Raju în 2002, reflectând experiența a peste 300 de intervenții [14]. Meta-analiza actuală a rezultatelor stentării venoase cuprinse în 7 studii prospective a raportat o rată impresionantă de succes tehnic – 95%. Rata patenței primare și secundare a fost de 83% și 94% la termenul de un an, 67% și 86% – după 3 ani, iar rata de vindecare a ulcerului venos a fost de aproximativ 75% [15]. Astfel, după ani în șir de lupte disperate ale multor generații de chirurghi pentru tratarea bolii posttrombotice, stentarea venelor iliace vine să acorde o șansă acestui grup vulnerabil de pacienți de a reveni la o viață normală.

Istoria chirurgiei vasculare contemporane va fi incompletă fără descrierea noilor metode de tratament a maladiei varicoase. La începutul mileniului mai multe metode termice (ablația cu laser și radiofrecvență) și non-termice (scleroterapie cu spumă și adeziunea cu cianoacrilat), concepute pentru ablația venelor safene incompetente, au fost implementate cu succes în practica flebologică. Reviurile sistematice și meta-analizele recent publicate au demonstrat că eficacitatea intervențiilor endovenoase este cel puțin non-inferioară celei înregistrate după chirurgia convențională (rata de recurență la termenul de 5 ani fiind de 36% și, respectiv, 33%) sau chiar mai înaltă (rata succesului tehnic de 99% după injectare de cianoacrilat, 96% – după ablație prin radiofrecvență și 76% – după operații deschise) [16, 17].

veins and endoluminal ablation of the incompetent saphenous veins all can be highlighted among the most important surgical innovations. The concept of administration of thrombolytic agent through a catheter directly into the blood clot in case of deep vein thrombosis was for the first time applied by Okrent D. in 1991 [12]. Further improvement of this method and introduction in medical practice of pharmacomechanical thrombectomy resulted in significantly higher rate of successfully re-opened major veins comparing to standard anticoagulation. ATTRACT trial – the most valuable study in this field, found lower rate of moderate to severe postthrombotic syndrome (Villalta score >9 or ulcer) in thrombolysis group: 18% vs 28% in standard treatment group (RR 0.65). Moreover, there was a significant difference between the groups in proportion of Venous Clinical Severity Score >7: 6.6% of the patients after endovascular treatment vs 14% in control group (RR 0.46). It should be mentioned, that rates of major hemorrhagic complications and recurrent thrombotic events were similar in both groups [13].

The cases of deep venous stenting were occasionally reported during the early 1990s and first large study was published by Seshadri Raju in 2002 reflecting the experience of more than 300 interventions [14]. Current meta-analysis on the results of venous stenting provided by 7 prospective trials reported the impressive 95% rate of technical success. The primary and secondary patency rates were 83% and 94% at one year, 67% and 86% after 3 years and the rate of venous ulcer healing was around 75% [15]. Thus, after many years of desperate struggle of many generations of surgeons to treat the postthrombotic disease, stenting of the iliac veins granted a chance to this vulnerable group of the patients to come back to the normal life.

Of course, history of contemporary vascular surgery will be incomplete without the description of new treatments of varicose veins. In the beginning of current millennium several thermal (laser and radiofrequency) and non-thermal (foam sclerotherapy and cyanoacrylate glue sealing) methods, designed for ablation of the incompetent saphenous trunks, were successfully implemented in phlebological practice. Recently published systematic reviews and meta-analyses have demonstrated that efficacy of minimally invasive endovenous interventions are at least non-inferior to conventional surgery (5 years recurrence rates of 36% and 33%, respectively) or even higher (technical success rate of 99% after cyanoacrylate adhesive injection, 96% – after radiofrequency ablation and 76% – after open surgery) [16, 17].

Indigenous contribution

Professor Pavel Batca must be considered the "academic father" of vascular surgery in Republic of Moldova. Being passionate about surgical interventions on blood vessels he gained extensive experience in this field, nicely reflected in his post-doctoral scientific thesis titled "Surgical treatment of acute and chronic arterial obliterations" (1972). Heading a group of researchers (A. Oprea, N. Fagurel, I. Melnic) Professor Batca founded the practical and scientific basics for di-

Contribuții autohtone

Profesorul Pavel Bâtcă poate fi considerat „*părintele academic*” al chirurgiei vasculare în Republica Moldova. Fiind pasionat de intervențiile chirurgicale asupra vaselor sangvine Domnia sa a obținut o experiență vastă în acest domeniu, reflectată în teza de doctor habilitat intitulată „*Tratamentul chirurgical al obliterațiilor arteriale acute și cronice*” (1972). În fruntea unui grup de cercetători (A. Oprea, N. Fagurel, I. Melnic), profesorul Bâtcă a pus bazele practice și științifice ale diagnosticului și tratamentului patologiei vasculare. Dânsul a contribuit în mod direct la organizarea primei secții de chirurgie vasculară în Moldova, înființată în anul 1979 în cadrul Spitalului Clinic Republican. Sub ghidajul lui Pavel Bâtcă, chirurgul Evstafie Cicală (viitorul profesor de chirurgie) a dezvoltat conceptul inovator de angiogeneză terapeutică în boala arterială periferică ne-reconstructibilă. Efectuând multiple injecții de sânge autolog nemodificat în țesuturile moi ale membrilor inferioare ischemice, dânsul a obținut o rată de salvare a extremităților egală cu 78%, pe durata a 3 ani de supraveghere. Dezvoltarea vaselor sangvine noi în regiunile de injectare și includerea acestora în circulație au fost dovedite prin studii histopatologice [18]. Pentru această cercetare de-a dreptul genială autorii au primit brevetul de inventator al Comitetului de Stat pentru invenții și descoperiri al URSS, iar noua metodă de tratament botezată „*formarea extravazatelor*” a fost adoptată rapid de către majoritatea clinicilor chirurgicale din Uniunea Sovietică. Spre regret, această cercetare științifică a fost publicată doar în limba rusă, rămânând neobservată de comunitatea vasculară internațională. De atunci, numeroase studii dedicate angiogenezei terapeutice au fost efectuate în întreaga lume, obținându-se rezultate promițătoare și deschizându-se noi direcții de cercetare [19].

În actualul mileniu, o altă generație de chirurghi vasculari a continuat activitatea științifică inițiată de eminenții predecesori. Grupul de cercetători, condus de către profesorul Nicolae Gladun, a realizat un ciclu de studii clinice ample în domeniul patologiei arteriale: „*Tratamentul chirurgical complex al leziunilor necrotico-purulente în picior diabetic*” (E. Bernaz, 2006); „*Tratamentul chirurgical al traumatismelor vasculare asociate cu distrucții tisulare adiacente extinse*” (A. Castravet, 2009); „*Criterii de revascularizare chirurgicală a membrilor inferioare prin bazinul arterei femurale profunde în afecțiuni aterosclerotice polisegmentare la pacienții cu ischemie critică*” (A. Turcan, 2009). Ca urmare, în practica chirurgicală cotidiană au fost implementate abordări diagnostice și curative optimizate ce au dus la ameliorarea rezultatului funcțional al intervențiilor, scăderea ratei de amputații și a mortalității.

O serie de proiecte științifice dedicate diferitor aspecte ale bolilor venoase a fost realizată cu succes de echipa condusă de către profesorul Eugen Guțu: „*Posibilitățile disecției endoscopice a venelor perforante în tratamentul insuficienței venoase cronice severe*” (V. Culiuc, 2009); „*Opțiuni chirurgicale în tratamentul maladiei varicoase a membrilor inferioare*” (D. Casian, 2018); „*Rezultatele la distanță ale tratamentului chirurgical al maladiei varicoase a membrilor inferioare: aspecte clinice și hemodinamice*” (V. Maloghin, 2018); „*Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare*” (M. Sochircă, 2020). Crearea

agnosis and treatment of vascular pathology. He also directly contributed to creation of the first division of vascular surgery in Moldova, established in 1979 in Republican Clinical Hospital. Under the scientific mentoring of Pavel Batca, surgeon Evstafie Cicala (the future professor of surgery) developed the innovative concept of therapeutic angiogenesis in non-reconstructible peripheral arterial disease. Using the multiple injections of unmodified autologous blood into the soft tissue of ischemic limbs he achieved the 78% rate of limb salvage during the 3 years follow-up. The development of new blood vessels in the sites of injection and their inclusion in the circulation were proven by histopathological studies [18]. For this brilliant research authors received the inventory patent of USSR State Committee for Inventions and Discoveries and new treatment method named "extravasates formation" was rapidly adopted by the majority of surgical clinics in the Soviet Union. Unfortunately, this breakthrough scientific research was published only in Russian language, remaining unobserved by the international vascular community. Since then the multiple scientific studies on therapeutic angiogenesis were performed around the world giving the promising results and opening new directions for research [19].

In current millennium next generation of vascular surgeons continued the scientific activity initiated by these two eminent personalities. The group of researchers headed by Professor Nicolae Gladun conducted the cycle of comprehensive clinical studies in the domains of arterial pathology: "Complex surgical treatment of necrotic-purulent lesions of the diabetic foot" (E. Bernaz, 2006); "Surgical treatment of vascular injuries associated with extensive destruction of adjacent tissue" (A. Castravet, 2009); "Criteria for lower limb revascularization through the deep femoral artery in patients with multiple atherosclerotic lesions and critical ischemia" (A. Turcan, 2009). As the result, optimized diagnostic and curative approaches were implemented in routine surgical practice leading to improved functional outcome of interventions, decrease in amputation rate and mortality.

The series of the consecutive scientific projects dedicated to the various aspects of venous diseases were successfully carried out by the team conducted by Professor Eugen Guțu: "Possibilities of the endoscopic dissection of perforating veins for treatment of severe chronic venous insufficiency" (V. Culiuc, 2009); "Surgical options for treatment of varicose veins of lower limbs" (D. Casian, 2018); "Long-term results of surgery for varicose veins of the lower limbs: clinical and hemodynamic aspects" (V. Maloghin, 2018); "Early and remote results of treatment of deep vein thrombosis in the inferior vena cava system" (M. Sochirca, 2020). Creation of original concepts, modification of paradigms in the management of venous disorders and implementation of minimally invasive surgical techniques resulted in improved outcomes and increased patient satisfaction. There are also several ongoing scientific projects executed by junior Moldavian researchers and dedicated to important and controversial topics of vascular surgery: hybrid procedures for treatment of limb threatening ischemia (S. Barat), complex interventions in deep vein thrombosis (E. Otel), management of superficial vein thrombosis (F. Bzovii)

conceptelor originale, modificarea paradigmatelor în managementul dereglărilor hemodinamicii venoase și implementarea tehnicilor chirurgicale minim invazive au dus la ameliorarea rezultatelor tratamentului și sporirea satisfacției pacientului. Pe lângă cele expuse, mai există și multe alte proiecte științifice în curs de desfășurare efectuate de către tinerii cercetători moldoveni, dedicate subiectelor importante și controversate ale chirurgiei vasculare: procedeele hibride în tratamentul ischemiei amenințătoare a membrelor (S. Barat), intervenții complexe în tromboza venelor profunde (E. Oțel), managementul trombozei venelor superficiale (F. Bzovii) și prezervarea venei safene în tratamentul bolii varicoase (L. Vescu). Spre regret, standardele actualei publicații nu oferă posibilitatea de a menționa numele tuturor chirurgilor talentați din Moldova care își dedică viața profesională pacienților vasculari și progresului specialității.

Oportunități, provocări și perspective

În pofida multitudinii noilor descoperiri și inovații tehnologice implementate în chirurgia vasculară în ultimele decenii, specialitatea noastră este forțată să depășească careva provocări importante. Adoptarea extrem de rapidă a noilor metode de tratament nu întotdeauna este susținută suficient și de dovezi științifice puternice. Spre exemplu, recomandările ghidurilor curente cu referință la stentarea arterială în stenozele carotidiene la pacienții cu risc mediu; revascularizarea arterei vertebrale; angioplastia arterei renale; strategia „*endovascular-first*” pentru ocluziile lungi de segmente arteriale iliace și femuro-popliteale și re-stenoze *in-stent* – toate sunt referite doar clasei IIB din motivul unui număr insuficient de studii științifice largi [1]. Careva concepte și strategii noi de tratament (revascularizarea țintită pe angiosom, accesul retrograd plantar, arterializarea venoasă distală), precum și numeroase tehnici cât și dispozitive în curs de dezvoltare (revascularizarea arterială transcarotidiană, stenturi și cava-filtre biodegradabile, by-pass-ul femuro-popliteal total percutan) au fost testate doar într-un număr limitat de studii observaționale cu perioadă scurtă de monitorizare. Cu siguranță, există o necesitate în cercetări multicentrice randomizate controlate cu un *design* perfect, dedicate celor mai actuale și controversate aspecte ale chirurgiei vasculare.

Intervențiile endovasculare sofisticate sunt atât de fascinante și permit rezolvarea într-o manieră simplă și non-traumatică a atâtor patologii vasculare, încât există frecvent o seducție „*de a le efectua doar pentru că putem face*”. Un exemplu bun reprezintă tendința globală de practicare a procedurilor endovenoase la pacienții cu maladie varicoasă. În cadrul congresului Societății de Chirurgie Vasculară din 2016, președintele societății, Peter Lawrence, a declarat că „*este greu de crezut că o creștere cu 4529% a numărului procedurilor de ablație venoasă timp de 10 ani nu a inclus și o rată considerabilă de tratamente inutile*” [20]. Situația este agravată și de fenomenul „*presiunii industriei*” – influența financiară a companiilor medicale asupra practicii clinice și a cercetărilor științifice. Există și altă provocare recunoscută de toate societățile de chirurși vasculari din întreaga lume [21]. Grație numărului tot mai mare de intervenții pe vasele periferice realizate percutan, colaborarea tradițională a specialității noas-

and saphenous-sparing surgery for varicose veins (L. Vescu). Regrettably, the standards of current publication not provide the possibility to mention names of all talented surgeons from Moldova who dedicate their professional lives for care of vascular patients and progress of specialty.

Opportunities, challenges and perspectives

Despite the multitude of new discoveries and technological innovations implemented in the vascular surgery during the last decades our specialty is forced to overcome some important challenges. Extremely fast adoption of new treatment methods is not always sufficiently supported by strong scientific evidence. For example, recommendations of current guidelines regarding carotid stenting in average risk patients with carotid stenoses; revascularization of vertebral artery; renal artery angioplasty; "endovascular-first" strategy for long iliac and femoro-popliteal occlusions and in-stent restenoses are all categorized as class IIB only due to insufficient number of well conducted large scientific studies [1]. Some new concepts and treatment strategies (angiosome-targeted revascularization, retrograde pedal access, distal venous arterialization), as well as many emerging techniques and devices (transcarotid artery revascularization, biodegradable stents and inferior vena cava filters, totally percutaneous femoro-popliteal bypass), were tested only in limited number of observational studies with poor methodology and short period of follow-up. Definitely, there is an obvious need in perfectly designed multicenter randomized controlled trials dedicated to the most actual and controversial aspects of vascular surgery.

Sophisticated endovascular interventions are so fascinated and allow simple and non-traumatic repair of so many vascular abnormalities that frequently there is a great seduction "to do it just because we can do it". A good example here can be the global trend of endovenous procedures performed in patients with varicose veins. During the meeting of Society of Vascular Surgery in 2016, the Society President Peter Lawrence stated that "it is hard to believe that a 4529% increase of venous ablation procedures during a 10 year period did not include a considerable number of unnecessary treatments" [20]. The situation is further aggravated by the phenomenon of "industry pressure" – financial influence of the medical companies upon the clinical practice and scientific research. There is also other challenge recognized by all vascular surgeons' societies around the world [21]. While the increasing numbers of interventions on peripheral vessels are performed percutaneously, traditional collaboration of our specialty, with cardiology and interventional radiology now progressively transforms in a competition. The "virtuosos of catheters" have spectacular skills and devices required for peripheral vascular interventions and they are ready to expand their activity. However, it is obvious that unbiased selection of most appropriate treatment for each individual patient can be done only by the specialist who master and eligible to provide both: open and endovascular approach. Vascular surgeons are the only specialists devoted solely to all aspects of vascular care and

tre cu cardiologia și radiologia intervențională se transformă actualmente într-o competiție. „*virtuozii cateterelor*” posedă abilități spectaculoase și dispun de dispozitive necesare pentru efectuarea intervențiilor vasculare periferice și sunt gata să-și extindă activitatea. Cu toate acestea, este evident faptul că o selectare imparțială a celui mai potrivit tratament pentru fiecare pacient în parte poate fi realizată doar de către specialistul care stăpânește și este eligibil să ofere ambele abordări: atât deschisă cât și cea endovasculară. Chirurgii vasculari sunt unicii specialiști activitatea cărora este dedicată tuturor aspectelor managementului patologiilor vasculare și care sunt pregătiți să ofere atât tratament conservator cât și invaziv, să realizeze *monitoring*-ul postoperator, să efectueze reintervenții urgente și, nu în ultimul rând, să rezolve eventualele complicații (hemoragii, infecții, gangrene). Menținerea viabilității specialității „chirurgia vasculară” și întreprinderea doar a acțiunilor orientate mereu în beneficiul pacientului sunt responsabilitățile noastre principale.

Pe lângă evaluarea eficacității clinice și a siguranței, studiile autohtone ar trebui să analizeze și cost-eficiența noilor metode de tratament. Majoritatea dispozitivelor vasculare și endovasculare sunt destul de costisitoare, iar o metodă extrem de rentabilă într-o țară poate fi substanțial mai puțin potrivită în alta datorită variabilității populației tratate, specificului programelor de asigurări în medicină, bugetului diferit al sistemelor de sănătate etc. Aceste discrepanțe pot fi observate chiar și în interiorul Uniunii Europene. Ghidul publicat în 2019 de către Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară recomandă abordarea endovasculară ca preferențială în tratamentul anevrismului de aortă abdominală, bazându-se pe eficacitatea și siguranța acestuia; pe când ghidul elaborat în Regatul Unit (2020) favorizează repararea deschisă ca o metodă cu cost-eficiență mai bună [22]. Astfel, fiind într-un pas cu direcțiile cercetărilor internaționale, chirurgii vasculari din Moldova ar trebui să proiecteze și să conducă studii științifice proprii, pentru a ajunge la concluzia căreia dintre metodele de tratament să i se acorde prioritate.

Indubitabil, realizarea unui studiu clinic solicită acumularea unui număr semnificativ de cazuri cu înregistrarea minuțioasă a particularităților tratamentului, rezultatelor nemijlocite și la distanță. În opinia mea, cheia succesului poate fi crearea Registrului Vascular Național menținut în mod prospectiv de către chirurgii din toate centrele medicale implicate în managementul pacienților vasculari. Un astfel de registru va ameliora schimbul de informații între specialiști, va asigura continuitatea tratamentului și poate fi deosebit de valoros pentru cercetarea patologiilor cu prevalență relativ scăzută: anevrismul erupt de aortă, anevrismul trombozat de arteră poplitee, traumatismul vaselor magistrale, ocluzia acută de aortă, obstrucția venoasă iliocavală cronică etc.

Chirurgia vasculară și pandemia COVID-19

Pandemia globală a sindromului respirator acut sever cauzat de coronavirusul de tip 2 (SARS-CoV-2) a afectat în mod dramatic sistemul de sănătate din întreaga lume. Toate specialitățile medicale se confruntă cu această provocare imprevizibilă și chirurgia vasculară nu este o excepție. Încă din primele zile ale pandemiei, majoritatea centrelor vasculare au raportat o reducere colosală (> 70%) a numărului total de

fully prepared to provide conservative and invasive treatment, postoperative follow-up, urgent reinterventions and, not the last, management of complications (bleeding, infection, gangrene). It is our primary responsibility to maintain the viability of specialty "vascular surgery" and to act always in the best interests of the patient.

Aside with clinical efficacy and safety, the cost-efficiency of new treatments should be carefully evaluated in nationwide studies. Majority of devices used in vascular and endovascular surgery are quite expensive and one method which is highly cost-effective in one country can be significantly less appropriate in other due to the variability of treated population, features of the health insurance programs, different budget of the medical system etc. These discrepancies can be observed even inside the European Union. The guideline published in 2019 by European Society of Vascular Surgery recommends preferentially endovascular approach for treatment of abdominal aortic aneurysm basing on its efficacy and safety, whereas the guideline from United Kingdom (2020) favored open repair as more cost-efficient [22]. Thus, holding in the streamline of international research, vascular surgeons from Moldova should design and perform own scientific studies, making the conclusions to what treatment the priority should be given for. Undoubtedly, realization of proper clinical trial requires accumulation of the significant number of the cases with carefully recorded treatment peculiarities, outcomes and follow-up data. To my honest opinion, the key of success can be the creation of National Vascular Registry prospectively maintained by the practitioners from all medical centers, involved in the care of vascular patients. Such a registry will improve the information exchange between specialists, will ensure the continuity of treatment and may be especially valuable for research of the pathologies with relative low prevalence: ruptured aortic aneurysm, thrombosed popliteal aneurysm, major vascular trauma, acute aortic occlusion, chronic iliocaval venous obstruction etc.

Vascular surgery and COVID-19 pandemic

Global pandemic of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) has dramatically affected the health care system worldwide. All medical specialties face this unpredictable challenge and vascular surgery is not an exception. From the earliest days of pandemic, the majority of vascular centers reported huge (>70%) reduction in total number of surgical interventions and more than 80% decrease in the volume of in-patient consultations [23]. This phenomenon mainly explained by intentional cancellation of all elective and a part of semi-elective cases in accordance to the recommendations issued by professional Societies [24]. At the same time, the significant decline in urgent vascular procedures (for limb threatening ischemia, large aneurysms etc.) was also observed, probably being caused by "stay at home" appeal, hampered access to primary care, shortage of medical staff, and, not last, fear of the patients to become infected in the hospital. The vast majority of patients who finally reached vascular departments will be supposed to "as small as rea-

intervenții chirurgicale și o diminuare cu peste 80% a volumului de consultații în staționar [23]. Acest fenomen se explică în fond prin anularea intenționată a tuturor intervențiilor programate dar și a unor cazuri semi-elective în conformitate cu recomandările emise de către Societățile profesionale [24]. În același timp, s-a observat de asemenea și scăderea semnificativă a numărului de intervenții vasculare urgente (pentru ischemia amenințătoare a membrelor, anevrisme mari etc), cauzată mai probabil de îndemnul autorităților de a „sta acasă”, accesul îngreunat la asistența medicală primară, insuficiența de cadre medicale și, nu în ultimul rând, frica pacienților de a se infecta în condiții de spital. Marea majoritate a bolnavilor ajunși în cele din urmă în secțiile vasculare vor fi supuși unor intervenții cu volum „pe cât mai rezonabil de mic” (în mare parte endovasculare), încercându-se evitarea intubării, transferului în secția de terapie intensivă, spitalizării prolongate, efectuării examinărilor imagistice repetate și a consultațiilor „față în față”. Toate aceste modificări obligatorii ale practicii standard nu pot trece fără consecințe pe termen lung. În perioada post-pandemică experții prognozează o avalanșă fără precedent a cazurilor vasculare amânate (multe dintre acestea aflate deja într-un stadiu avansat), care vor genera al doilea val de provocări.

Există și cealaltă parte a monedei. Către moment este recunoscut faptul, că COVID-19 se asociază cu dezvoltarea unei leziuni endoteliale extinse, coagulopatie și o stare pro-trombotică. Aceste modificări fiziopatologice posedă o importanță primordială în cohorta pacienților vasculari, deoarece pot afecta direct evoluția bolii și rezultatele tratamentului. Putem presupune că protocoalele existente de terapie antitrombotică perioperatorie pot fi nepotrivite pentru pacienții infectați, care ar putea necesita doze mai mari de medicamente și o monitorizare mai intensă. Consecințele pe termen lung ale infecției cu coronavirus asupra sistemului vascular la fel nu sunt cunoscute. Așadar, există un teren imens pentru cercetări clinice și fundamentale, iar mai multe studii prospective sunt deja inițiate către moment pentru a acumula dovezi științifice.

Concluzie

Rezumând, putem afirma că chirurgia vasculară bazată pe o simbioză elegantă a măiestriei, științei și tehnologiei, a progresat enorm în ultimele decenii, oferind beneficii valoroase pentru pacienți și societate per ansamblu. Pentru a asigura viitorul luminos al specialității noastre, fiecare dintre noi trebuie să manifeste unitate, inteligență, umanitate, precum și devotament total pentru tratarea pacienților și căutarea adevărului științific.

Referințe / references

1. Aboyans V, Ricco J, Bartelink M. et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery. Eur Heart J., 2018; 39 (9): 763-816.
2. Heit J, Spencer F, White R. The epidemiology of venous thromboembolism. J. Thromb. Thrombolysis, 2016; 41 (1): 3-14.
3. Payne M. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. Tex Heart Inst. J., 2001; 28 (1): 28-38.
4. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet, 1978; 311: 263.
5. Schmidt T, Abbott J. Coronary stents: history, design, and construction. J. Clin. Med., 2018; 7 (6): E126, doi:10.3390/jcm7060126.

sonable" volume of interventions (mostly endovascular), trying to avoid intubation, transfer in intensive care unit, prolonged hospital stay, repeated imaging studies, and "face-to-face" consultations. All these compulsory modifications of standard practice can not be without the long term consequences. In post-pandemic period experts forecast the unprecedented avalanche of postponed vascular cases (many already in advanced stage) that will generate the second wave of challenges.

There is also other side of the coin. It is now recognized that COVID-19 is associated with development of widespread endothelial injury, coagulopathy and pro-thrombotic state. These pathophysiological modifications have the paramount importance in the cohort of vascular patients because can directly affect the evolution of the disease and treatment outcomes. We can hypothesize that existing protocols of perioperative antithrombotic therapy can be inappropriate for infected patients, who may require higher doses of drugs and more intensive monitoring. The long term consequences of the coronavirus infection upon vascular system are also unknown. Thus, there is an immense space for clinical and fundamental research and several prospective trials are designed now to accumulate scientific evidence.

Conclusion

Summarizing, we can state that vascular surgery, basing on elegant symbiosis of mastery, science and technology, has made the enormous progress during the last decades, providing valuable benefits for the patients and society. To insure the bright future of our specialty each of us must manifest the unity, intelligence, humanity as well as ultimate devotion to the patients care and search of scientific truth.

6. Naghi J, Yalvac E, Pourdjabbar A. et al. New developments in the clinical use of drug-coated balloon catheters in peripheral arterial disease. *Med Devices (Auckl.)*, 2016; 9: 161-174.
7. Conte M, Bradbury A, Kolh P. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2019; 69 (6S): 3S-125S.
8. Volodos N, Karpovich I, Shekhanin V. et al. A case of distant transfemoral endoprosthesis of the thoracic artery using a self-fixing synthetic prosthesis in traumatic aneurysm. *Grudn. Khir.*, 1988; 6: 84-86.
9. Parodi J, Palmaz J, Barone H. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.*, 1991; 5: 491-499.
10. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I. et al. European Society for Vascular Surgery 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2019; 57 (1): 8-93.
11. D'Oria M, Hanson K, Shermerhorn M. et al. Short term and long term outcomes after endovascular or open repair for ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysms in the Vascular Quality Initiative. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2020; 59 (5): 703-716.
12. Okrent D, Mesersmith R, Buckman J. Transcatheter fibrinolytic therapy and angioplasty for left iliofemoral venous thrombosis. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1991; 2 (2): 195-197.
13. Comerota A, Kearon C, Gu C. et al. Endovascular thrombus removal for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circulation*, 2019; 139 (9): 1162-1173.
14. Raju S, Owen S, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.*, 2002; 35 (1): 8-15.
15. Qiu P, Zha B, Xu A. et al. Systematic review and meta-analysis of iliofemoral stenting for post-thrombotic syndrome. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2019; 57 (3): 407-416.
16. Kheirelseid E, Crowe G, Sehgal R. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous management of lower extremity varicose veins. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.*, 2018; 6 (2): 256-270.
17. Chung J, Kim S, Zygmunt J. et al. Systematic review and network meta-analysis of randomized trials of surgery and minimally invasive techniques vs cyanoacrylate embolization for varicose veins. *Value in Health*, 2018; 21 (S2): 68-69.
18. Бытка П., Чикалэ Е. Стимуляция кровотока в конечностях при облитерирующих поражениях артерий. *Хирургия*, 1982; 7: 102-110.
19. Ko S, Bandyk D. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. *Semin. Vasc. Surg.*, 2014; 27 (1): 23-31.
20. Lawrence P. "Better" (sometimes) in vascular disease management. *J. Vasc. Surg.*, 2016; 63 (1): 260-269
21. Veith F. A look at the future of vascular surgery. *J. Vasc. Surg.*, 2016; 64 (4): 885-890.
22. Powell J, Wanhainen A. Analysis of the differences between the European Society for Vascular Surgery 2019 and National Institute for Health and Care Excellence 2020 guidelines for abdominal aortic aneurysm. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.04.038>. In press.
23. Ng J, Ho P, Dharmaraj R. et al. The global impact of COVID-19 on vascular surgical services. *J. Vasc. Surg.*, 2020; S0741-5214 (20): 30466-3. doi:10.1016/j.jvs.2020.03.024. In press.
24. American College of Surgeons COVID-19 Guidelines for triage of vascular surgery patients. [<https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/vascular-surgery>] (accessed 17.05.2020).

ARTICOL SPECIAL

Nefrologia pediatrică – trecut și perspectivă

Angela Ciuntu

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

Autor corespondent:

Angela Ciuntu, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Departamentul de pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Institutul Mamei și Copilului, str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: angela.ciuntu@usmf.md

Introducere

Nefrologia pediatrică abordează afecțiunile reno-urinare la copil, diagnostică și tratează prin manevre medicale (de profilaxie, curative) patologiiile acute și cronice ale copilului, de la vârsta de o oră până la 18 ani, cât și a complicațiilor lor.

De asemenea, nefrologii pediatri stabilesc criteriile de diagnostic a leziunii renale acute (LRA) și bolii renale cronice (BRC), pe care se vor baza epurarea extracorporeală și substituția renală – hemodializa, hemofiltrarea, transplantul renal, prin asigurarea îngrijirii pacienților cu boală renală în stadiu final, cât și după transplantul renal. Totodată, nefrologii pediatri sunt implicați în tratamentul sepsisului grav, șocului septic în vederea instalării LRA, care se dezvoltă paralel cu celelalte disfuncții organice, prin instalarea unei terapii profilactice care urmărește corectarea cât mai rapidă a stărilor etiopatogenice, capabile să producă injurii renale.

În diagnosticul patologiilor renale (malformații renourinare, sindromul Alport, maladii chistice renale, nefrolitiază etc.) are loc colaborarea interdisciplinară cu medicii urologi, neonatologi, geneticieni etc. Este demonstrat că pacienții cu BRC beneficiază de cooperarea interdisciplinară a medicilor pediatri, cardiologi, neurologi, psihologi, dietologi, asistenților sociali, dar și medici chirurghi urologici, chirurghi de transplant, imunologi de transplant, gastroenterologi, care asigură paralel diagnosticul și tratamentul pacienților cu BRC.

Descoperiri notorii internaționale

Analiza aprofundată a bolilor renale la copii a fost rezultatul studiilor clinice efectuate pe parcursul a 130 de ani (1820 și 1950). În această perioadă, comunitatea științifică pediatrică a efectuat cercetări cu referire la definirea unor tulburări glome-

SPECIAL ARTICLE

Pediatric nephrology – the past and perspectives

Angela Ciuntu

Department of pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Angela Ciuntu, PhD, univ. prof.

Department of pediatrics

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

Mother and Child Institute, 93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: angela.ciuntu@usmf.md

Introduction

Pediatric nephrology covers all the child's reno-urinary disorders, offering competent diagnostic approaches and treatments for the entire range of acute and chronic pathologies of the child from newborn to 18 years.

Also, pediatric nephrologists establish criteria for diagnosis of acute renal injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). Important tools for extracorporeal cleansing and renal replacement – hemodialysis, hemofiltration, kidney transplantation. At the same time, pediatric nephrologists are involved in treating severe sepsis, septic shock in the installation of AKI which evolves in parallel with other organic dysfunctions. They are carrying out prophylactic care therapies, in scope to prevent development of kidney injuries.

In the diagnosis of renal pathologies like: renourinary malformations, Alport syndrome, renal cystic diseases, nephrolithiasis, there is an interdisciplinary collaboration with urologists, neonatologists, geneticist. It is fact that patients with CKD require multidisciplinary approach by a team of dieticians, social workers, urologists, also transplant surgeons, transplant immunologists, gastroenterologists.

Notorious international discoveries

A deep analysis of kidney disease in children was carried out through a lot of clinical trials conducted over 130 years (between 1820 and 1950). During this period, the pediatric scientific community conducted researches to define glomerular disorders, to study hydro saline metabolism, to discover the role of acid-base balance and the pathophysiology of disorders in rickets [1].

In the late 19th and early 20th centuries, a number of scientists in this field from Germany and the United States, stud-

rule, ale metabolismului hidrosalin, rolului echilibrului acido-bazic, precum și patofiziologia tulburărilor în rahitism etc. [1].

La sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului XX-lea, un șir de savanți în domeniu, din Germania și Statele Unite, au studiat fenomenele fiziologice și patologice renale la nou-născuți, evaluând date despre compoziția urinei, excreția de volum a urinei, și ca urmare, au raportat o tulburare specifică, ca nefropatia de urați [2].

O istorie a disciplinei ar fi incompletă fără o discuție despre rolul unor subspecialități, care ar fi putut fi de origine greacă (*Nephros*) sau latină (*Ren*). Este dovedit că termenul nefrologie pediatrică derivă atât din etimologia greacă, cât și din cea latină, și prima dată a fost raportat într-o carte de o valoare deosebită intitulată „*Probleme curente în nefrologia pediatrică*”, având ca autori un grup de nefrologi (Pierre Royer, Rene, Habib și Henri Mathiew).

În anul 1966, domeniul Nefrologiei Pediatrică a fost marcat de șase descoperiri fundamentale științifice, privind rinichiul, funcția și afecțiunile lui. Aceste progrese au fost atât de esențiale încât, ulterior, nefrologia pediatrică nu a mai fost considerată ca parte componentă a nici unei alte discipline. Aceste descoperiri au fost fundamentale în timp ca:

- utilizarea hormonilor adrenocorticotropi (ACTH) și a glucocorticoizilor, pentru tratamentul sindromului nefrotic idiopatic (SNI) la copii;
- biopsia renală percutanată la copii a permis nu numai de a stabili clasificarea tulburărilor glomerulare, dar și variantele histologice ale sindromului nefrotic (SN);
- s-a demonstrat rolul stărilor imunologice în elucidarea și definitivarea originii și mecanismului leziunilor glomerulare;
- copiii aflați în stadiul terminal al BRC au început să beneficieze de terapia de substituție prin dializă;
- utilizarea alogrefelor renale pentru realizarea transplantului renal la copii;
- cercetările arată că hipertensiunea arterială în copilărie în mare parte (80%) sunt complicațiile bolii renale [3].

Tratamentul cu corticoizi în medicația SNI a început în anii 50 ai sec. XX. În 1956, medicul Gavin Arneil a raportat utilizarea cu succes a prednisolonului în tratamentul SNI pe un lot de 4 copii, în doză de 60 mg/m²/zi. Ca rezultat, mortalitatea în SNI la copil s-a redus de la 67% în era presulfanilamidelor la 9% în rezultatul utilizării prednisolonului (1956-1960), prin reducerea complicațiilor infecțioase, în special peritonita [4].

La sfârșitul anilor ,50 și începutul anilor ,60, evaluarea histopatologică a țesutului renal, obținut prin biopsie renală percutanată, a devenit un instrument diagnostic important, în special, cu introducerea cercetărilor immuno-fluorescente și microscopiei electronice, care a permis identificarea clinico-patologică a mai multor afecțiuni renale, inclusiv glomerulonefrita membranoproliferativă [5], nefropatia IgA (boala Berger) [6] și nefropatia membranoasă [7].

Domeniile de cercetare a nefrologiei pediatrică până la sfârșitul anilor ,70, au inclus câteva direcții: (1) micropunctura renală și microperezuzie; (2) anatomia, fiziologia, biochimia și biologia celulară a dezvoltării renale; (3) retardul creșterii și statutul nutrițional la copiii cu boală renală; (4) tulburările acido-

ied renal fiziologice și patologice în nou-născuți, evaluând date despre compoziția urinei, volumul excreției, și ca urmare, au raportat o afecțiune specifică, precum sindromul nefrotic [2].

O istorie a disciplinei ar fi incompletă fără o discuție despre originea acestui domeniu, care are rădăcini în greacă (*Nephros*) și latină (*Ren*). Este dovedit că termenul nefrologie pediatrică derivă atât din etimologia greacă, cât și din cea latină, și prima dată a fost raportat într-o carte de mare valoare intitulată „*Current Problems in Pediatric Nephrology*”, autorizată de un grup de nefrologi (Pierre Royer, Rene, Habib și Henri Mathiew).

În 1966, domeniul Nefrologiei Pediatrică a fost marcat de șase descoperiri științifice fundamentale privind rinichiul, funcția și bolile sale. Aceste progrese au fost atât de esențiale încât, ulterior, nefrologia pediatrică nu a mai fost considerată ca parte componentă a nici unei alte discipline. Aceste descoperiri au fost fundamentale în timp ca:

- utilizarea hormonilor adrenocorticotropi (ACTH) și a glucocorticoizilor pentru tratamentul sindromului nefrotic idiopatic (SNI) la copii;
- biopsia renală percutanată la copii a permis nu numai de a stabili clasificarea tulburărilor glomerulare, dar și variantele histologice ale sindromului nefrotic (SN);
- s-a demonstrat rolul stărilor imunologice în elucidarea și definitivarea originii și mecanismului leziunilor glomerulare;
- copiii aflați în stadiul terminal al BRC au început să beneficieze de terapia de substituție prin dializă;
- utilizarea alogrefelor renale pentru realizarea transplantului renal la copii;
- cercetările arată că hipertensiunea arterială în copilărie în mare parte (80%) sunt complicațiile bolii renale [3].

Tratamentul cu corticoizi în medicația SNI a început în anii 50 ai sec. XX. În 1956, medicul Gavin Arneil a raportat utilizarea cu succes a prednisolonului în tratamentul SNI pe un lot de 4 copii, în doză de 60 mg/m²/zi. Ca rezultat, mortalitatea în SNI la copil s-a redus de la 67% în era presulfanilamidelor la 9% în rezultatul utilizării prednisolonului (1956-1960), prin reducerea complicațiilor infecțioase, în special peritonita [4].

La sfârșitul anilor ,50 și începutul anilor ,60, evaluarea histopatologică a țesutului renal, obținut prin biopsie renală percutanată, a devenit un instrument diagnostic important, în special, cu introducerea cercetărilor immuno-fluorescente și microscopiei electronice, care a permis identificarea clinico-patologică a mai multor afecțiuni renale, inclusiv glomerulonefrita membranoproliferativă [5], IgA nefropatia (Boala Berger) [6] și nefropatia membranoasă [7].

Domeniile de cercetare a nefrologiei pediatrică până la sfârșitul anilor ,70, au inclus câteva direcții: (1) micropunctura renală și microperezuzie; (2) anatomia, fiziologia, biochimia și biologia celulară a dezvoltării renale; (3) retardul creșterii și statutul nutrițional la copiii cu boală renală; (4) tulburările acido-

bazice moștenite la copii; (5) glomerulonefrita și mecanismele de leziune glomerulară; (6) impactul refluxului vezicoureteral și nefropatia de reflux; (7) caracteristicile clinice și imunologia sindromului nefrotic; (8) cauzele, patogenia și tratamentul sindromului hemolitic uremic; (9) epidemiologia, caracteristicile clinice și patogenia glomerulonefritei acute poststeptococice și alte cauze post-infecțioase; (10) afecțiuni tubulare renale moștenite; (11) osteodistrofia renală; (12) biologia, imunologia și caracteristicile clinice ale transplantului renal; (13) tehnici și cinetică de dializă [8].

Numeroase afecțiuni renale specifice vârstei copilăriei, de asemenea au constiuit o direcție de cercetare precum: sindromul hemolitic uremic (SHU), purpura Henoch-Schonlein, cistinoză, sindromul Lowe, sindromul nefrotic cu leziuni minime, sindromul nefrotic congenital, glomerulonefrita acută post-infecțioasă și valvele uretrale posterioare.

Terenul de explorare a fost extins și a cuprins și alte domenii majore ca: hipertensiunea arterială a copilului, osteodistrofia renală, afecțiunile chistice și displazia renală, hipoplazia, ageneză, cât și tromboza venei renale la nou-născuți [9].

Progrese semnificative au fost realizate și în elucidarea unor mecanisme patofiziologice importante: a fost demonstrat rolul toxinelor produse de *Escherichia coli 1057:H7* și alte tulpini de *E. coli* în etiopatogenia sindromului hemolítico-uremic (SHU) [10].

De la începutul anilor 1980, cercetările în nefrologia pediatrică au realizat o evoluție de la studii descriptive la abordări biochimice, biologice moleculare și biologice celulare [11].

În 1976, relativ în scurt timp după implementarea dializei peritoneale ambulatorii cronice, a fost demonstrat că această modalitate de terapie ar avea o valoare majoră la copii, fiind utilizată pe scară largă la copii încă din 1980 [12].

După perioada anilor 1990, studiile în nefrologia pediatrică au fost orientate spre stabilirea ontogenenezei sistemului renin-angiotensină și aldosteron, dezvoltarea sistemului vascular renal, mecanismele de recuperare a celulelor în urma leziunilor hipoxice, factorii de transcripție importanți în apoptoză și diferențierea celulelor renale, cât și studiul anomaliilor genice într-o varietate de afecțiuni renale ereditare, incluzând sindromul Bartter, sindromul Liddle, cistinoza, pseudohipoaldosteronismul, boala polichistică renală și alte afecțiuni. Rolul mecanismelor moleculare au fost recunoscute drept fundamentale pentru injuria glomerulară [13].

Progresele înregistrate în farmacologie și descoperirea unor remedii medicamentoase au furnizat tratament eficient în rețetul acut renal, retardul fizic, hipertensiunea arterială, sindromul hemolítico-uremic atipic etc.

Contribuții autohtone

Un aport în stabilirea nefrologiei pediatrică autohtone a fost adus de Rusnac T., în studiul „*Tulburări ale metabolismului vitaminei D și ale metabolismului fosfor-calcium la copii cu boli renale cronice*”, realizat în 1984. Studiul dat a demonstrat rolul major al rinichiului în homeostazia osoasă și minerală, prin reglarea metabolismului calciului, fosforului, hormonului paratiroidian (PTH), factorului de creștere fibroblast-23 (FGF-23) și calcitriolului (1,25 dihidroxivitamină D₃, 1,25 (OH) 2D₃) la

(8) cauze, patogenie și tratament de hemolítico-uremic syndrome (HUS); (9) epidemiologie, caracteristicile clinice și patogenie de acute poststeptococcal glomerulonephritis și alte post-infecțioase cauze; (10) moștenite renal tubular diseases; (11) renal osteodystrophy; (12) biologie, imunologie și caracteristicile clinice ale kidney transplantation; (13) dialysis techniques and kinetics [8, 9].

Significant progress has also been made in elucidating important pathophysiological mechanisms: the role of toxins produced by *Escherichia coli 1057:H7* and other *E. coli* strains in the etiopathogenesis of HUS has been demonstrated [10].

Since the early 1980s, researches in pediatric nephrology has evolved from descriptive studies to biochemical, molecular biological, and cellular biological approaches [11].

In 1976, relatively shortly after the implementation of chronic ambulatory peritoneal dialysis, it was demonstrated that this mode of therapy would have a major value in children, being widely used in children since 1980 [12].

After the 1990s, studies in pediatric nephrology were aimed to establish the ontogenesis of the renin-angiotensin and aldosterone system, the development of the renal vascular system, the mechanisms of cell recovery from the result of hypoxic lesions, important transcription factors in apoptosis and renal cell differentiation and abnormal study. genes in a variety of hereditary kidney diseases, including Bartter syndrome, Liddle syndrome, cystinosis, pseudohypoaldosteronism, polycystic kidney disease and other conditions. The role of molecular mechanisms have been recognized as fundamental to glomerular injury [13].

Advances in pharmacology and the discovery of medicinal remedies have provided effective treatment in acute renal rejection, physical retardation, hypertension, atypical HUS etc.

Native contributions

Professor Rusnac Tudor's research has clearly made a special impact on the development of local pediatric nephrology. His remarkable contribution to the foundation of pediatric nephrology was particularly noted by the study “*Metabolism of vitamin D and phosphorus-calcium disorders in children with chronic kidney disease*” and “*Cellular mechanisms of action and therapeutic efficacy of calcitriol in children with chronic kidney disease*” made in (1984, 1992). These studies have given further support to the major role of the kidney in bone and mineral homeostasis by regulating the metabolism of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), growth factor fibroblast-23 (FGF-23) and calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D₃, 1,25 (OH) 2D₃) in patients with CKD by administration of active metabolites – calcitriols [14].

Another scientific direction was the result of the study presented in the doctoral thesis conducted in 1997 by Ms. Dumitras Svetlana on “*Pyelonephritis in children: risk factors, evolutionary features and treatment*” under the leadership of professor Rusnac T. For the first time in the Republic Moldova was conducted a study of the role of the spectrum of leukocyte antigens in the HLA system in children with pyelonephritis, which highlighted the HLA antigen A10 as a characteristic regional risk factor for families with pyelonephritis. This study reveals that children

pacienții cu BRC prin administrarea metaboliților activi – calcioli [14].

O altă direcție științifică a fost rezultatul studiului expus în teza de doctor în științe medicale, realizat în anul 1997 de Dumitraș Svetlana la tema „*Pielonefrita la copii: factorii de risc, particularitățile evoluției și tratamentul*”, sub conducerea profesorului universitar Rusnac T. În premieră, în Republica Moldova, a fost efectuat studiul cu referire la rolul spectrului antigenilor leucocitari ai sistemului HLA la copii cu pielonefrită, care a permis de a evidenția antigenul HLA A₁₀ ca factor de risc regional caracteristic pentru familiile cu pielonefrită. Studiul relevă că copii născuți de la mame cu pielonefrită cronică, constituie un grup de risc major în dezvoltarea patologiei nefrouinare, și necesită ca regulă o examinarea în timp uronefrologică [15].

Studiul Dnei Zaicova Natalia cu tema „*Rolul factorilor de risc în cronicizarea pielonefritei la copii, diagnostic și tratament*” a fost realizat în anul 2005, sub conducerea profesorului universitar Rusnac T. în care a fost demonstrat rolul metabolismului enzimelor lizozomale, a elastazei, pseudocolinesterazei, γ -glutamyltransferazei în mecanismele patofiziologice a procesului inflamator și la etapele precece ale nefrosclerozei, cât și disfuncțiilor tubulare la pacienții cu pielonefrite cronice. Ca rezultat al studiului au fost elaborate criteriile de diagnostic precece a formelor latente, cât și a stadiilor incipiente de cronicizare a pielonefritei la copil, a fost elaborat un algoritm de diagnosticare timpurie și de medicație etapizată a pacienților cu pielonefrite [16].

Un aport major în dezvoltarea nefrologiei pediatrie au fost studiile aprofundate a Dnei Rotaru Valentina cu tema „*Incidența, diagnosticul precece și managementul tratamentului malformațiilor renourinare la copii*”, susținută în 2016, sub îndrumarea profesorului Stratulat P.

În studiul dat, în premieră, s-a stabilit incidența și structura morbidității prin anomalii nefro-urinare diagnosticate antenatal și postnatal, prin utilizarea tehnicilor contemporane de diagnostic, orientate spre stabilirea modalităților terapeutice, care țin de perfecționarea și optimizarea acordării asistenței medicale diferențiate pacienților cu malformații congenitale reno-urinare. În rezultatul studiului complex s-a reușit completarea unor protocoale avizate de diagnostic prenatal și neonatal al malformațiilor reno-urinare, în dependență de asocierea sau nu a infecției. Aceasta a permis elaborarea și implementarea cu succes a unui sistem eficient de monitorizare în timp a patologiei nefrouinare la scara națională [17].

O altă direcție de cercetare, a fost efectuată de dr. hab. șt. med. Ciuntu Angela în anul 2017 sub conducerea profesorului universitar Revenco N. la tema „*Glomerulonefrita primară la copii: mecanisme etiopatogenice, clinica, prognostic*”. Studiul dat a elucidat mecanismele etiopatogenice prin estimarea particularităților fiziopatologice, clinico-evolutive, de progresare a diferitor variante ale glomerulonefritei (GN) pentru optimizarea diagnosticului clinic, prognosticului și elaborarea algoritmilor diferențiate de diagnostic, tratament, profilaxie, reducerea recidivelor și riscului dezvoltării BRC. Direcțiile noi de cercetare în știință și practică obținute în cadrul studiului dat au constatat în abordarea aspectelor patogene ale GN, prin aprecierea nivelurilor serice și urinare ale moleculelor

born to mothers with chronic pyelonephritis are a major risk group in the development of nephrouinary pathology, and usually require a uronephrological examination in time [15].

Ms. Zaicova Natalia's research on „*The role of risk factors in chronic pyelonephritis in children, diagnosis and treatment*” was conducted in 2005 under the leadership of professor Rusnac T. which demonstrated the role of lysosomal metabolism, elastase, pseudocholinesterase, γ -glutamyltransferase in the pathophysiological mechanisms of the inflammatory process and in the early stages of nephrosclerosis, as well as tubular dysfunctions in patients with chronic pyelonephritis. As a result of the study, the criteria for early diagnosis of latent forms and the early stages of chronic pyelonephritis in children were developed, also an algorithm for early diagnosis and staged medication of patients with pyelonephritis was developed [16].

No less important for the development of local pediatric nephrology was the studies of Ms. Rotaru Valentina with the topic „*Incidence, early diagnosis and management of treatment of renal malformations in children*” supported in 2016 under the guidance of professor Stratulat P. In she's first study was established the incidence and the structure of morbidity through nephro-urinary abnormalities diagnosed antenatal and postnatal by using contemporary diagnostic techniques, aimed to figure out therapeutic modalities related to improving and optimizing the provision of differentiated care to patients with congenital reno-urinary malformations. As a result of this complex study, it was possible to complete approved protocols for prenatal and neonatal diagnosis of reno-urinary malformations depending on the association or not of the infection. This has allowed the successful development and implementation of an efficient system for timely monitoring of nephrouinary pathology on a national scale [17].

Another direction of research was performed by PhD Ciuntu Angela under the leadership of professor Revenco Ninel on the topic “*Primary glomerulonephritis in children: etiopathogenic mechanisms, clinic, prognosis*” (2017). This study elucidated the etiopathogenic mechanisms by estimating the pathophysiological, clinical-evolutionary peculiarities of progression of different variants of glomerulonephritis (GN) to optimize clinical diagnosis, prognosis and development of differentiated algorithms for diagnosis, treatment, prophylaxis, reduction of recurrences and developmental risk of CKD. The new directions of research in science and practice obtained in this study were to address the pathogenic aspects of GN by assessing serum and urinary levels of cell signaling molecules, growth factors, oxidant system, antioxidant, nitric oxide, arginase, proteolytic enzymes, plasma, lysosomal, glutathione cycle enzymes, assessment of the role of early noninvasive biomarkers of renal fibrosis, tubulointerstitial injury, endothelial dysfunction, immune response in children with glomerulonephritis [18].

Opportunities, challenges, perspectives

Recent studies have shown that kidney disease is one of the major causes, around the world, of increasing morbidity, mortality, and it one of the important major risk factors for cardiovascular disease. Congenital reno-urinary abnormaliti-

de semnalizare celulară, factorilor de creștere, sistemului oxidant, antioxidant, oxidului nitric, arginazei, enzimelor proteolitice, plasmatice, lizozomale, enzimelor ciclului glutationic, aprecierea rolului biomarkerilor noninvazivi precoce ai fibrozei renale, injuriei tubulointerstițiale, disfuncției endoteliale, răspunsului imun la copii cu glomerulonefrită [18].

Oportunități, provocări, perspective

Studiile recente ne demonstrează că patologia renală reprezintă o cauză majoră la nivel global, prin creșterea morbidității, mortalității, constituind un factor de risc major de maladii cardiovasculare. Anomaliile congenitale reno-urinare prezintă una din cele mai frecvente cauze a stadiului terminal a BRC, necesitând terapie de substituție deja din copilărie. Malformațiile reno-urinare la copii sunt responsabile în 34%-59% din BRC [19].

Progrese notabile au fost înregistrate prin utilizarea imagisticii prenatale și, anume, RMN prin rezonanță magnetică fetală și Doppler color. Tipizarea proteomică a urinei și evaluarea lichidului amniotic au permis de a stabili biomarkerii prognostici în leziunile renale prenatale. Unele malformații reno-urinare necesită utilizarea tehnicilor laparoscopice și robotice pentru corecția acestora [19]. Recent, au fost înregistrate tentative de efectuare a intervenției fetale în obstrucția tractului urinar inferior [20].

Implicațiile genetice joacă un rol important în etiologia malformațiilor congenitale reno urinare, un istoric familial specific, fiind demonstrat în cca 10-50% din totalul copiilor afectați [21]. Printre genele specifice, în special cu anomaliile reno-urinare se numără gena PAX2, care este asociată și cu sindromul colobomului renal, gena HNF1B, care este implicată în sindromul de deleție 17q12 și sindromul diabetului cu debut la maturitate al tanarului MODY 5. Aceste două gene joacă un rol critic în formarea rinichilor, tractului urinar, altor țesuturi și organe în timpul dezvoltării embrionare. În prezent, HNF1b și PAX2 sunt genele primordial examinate pentru mutații la pacienții cu anomalii reno-urinare [22].

Un rol important în practica nefrologiei pediatrice o constituie infecția de tract urinar (ITU), care ocupă locul trei în morbiditatea generală. Incidența ITU constituie 5-25% la sugarii febrili, iar recurența după prima ITU este de 12-50%. Frecvent, ITU se asociază (15-50%) cu refluxul vezico ureteral primar (RVUP), iar nefropatia de reflux (cicatrice renale) reprezintă o posibilă cauză a hipertensiunii arteriale în copilărie și a BRC [23].

Un avantaj semnificativ al imagisticii prin rezonanță magnetică, spre deosebire de scintigrafia renală cu acid dimercaptosuccinic constă în delimitarea zonei de inflamație de zona de cicatrizare [24]. În ultimele decenii, sistemele de supraveghere europene raportează o situație alarmantă în legătură cu creșterea procentului de tulpini *E. coli* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (BLSE) [25].

Au fost propuse spre utilizare antibioticele eficiente în tratamentul ITU, cauzate de organisme producătoare de beta-lactamază ca: aminoglicozidele, fluoroquinolonele, piperacilinele / tazobactamul (Tazocin, Zosyn) și carbapenemile [25].

Totodată, sunt necesare studii randomizate, controlate placebo, pentru a elucidă în continuare eficacitatea clinică a ace-

es are one of the most common causes of end-stage renal diseases requiring replacement therapy in childhood. Reno-urinary malformations in children are responsible of 34%-59% from CKD causes [19].

Notable advances have been made in the use of prenatal imaging, namely fetal magnetic resonance (MRI) and color Doppler. Proteomic typing of urine and evaluation of amniotic fluid allowed to establish prognostic biomarkers in prenatal renal lesions. Some reno-urinary malformations require the use of laparoscopic and robotic techniques to correct them [19]. Attempts have recently been made to perform fetal intervention in lower urinary tract obstruction [20].

Genetic implications play an important role in the etiology of congenital renal urinary malformations, a specific family history was demonstrated in about 10-50% of all affected children [21]. Specific genes, especially in reno-urinary abnormalities, include the PAX2 gene, which is also associated with renal coloboma syndrome, the HNF1B gene, which is involved in deletion syndrome 17q12, and the early-onset diabetes syndrome of the young MODY 5. These two genes play a critical role in the formation of the kidney, urinary tract and other tissues and organs during embryonic development. Currently, HNF1b and PAX2 are the genes primarily examined for mutations in patients with reno-urinary abnormalities [22].

A primordial role in the practice of pediatric nephrology has the urinary tract infection (UTI), which ranks third in general morbidity. The incidence of UTI is 5-25% in febrile infants, and the recurrence after the first UTI is 12-50%. Frequently, UTI is associated (15-50%) with primary vesicoureteral reflux (PVUR), and reflux nephropathy (renal scarring) is a possible cause of childhood hypertension and CKD [23].

A significant advantage of magnetic resonance imaging as opposed to renal scintigraphy with dimercaptosuccinic acid is the delimitation of the area of inflammation from the area of scarring [24]. In recent decades, European surveillance systems have reported an alarming situation in relation to the increase in the percentage of broad-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* (BLSE) strains [25]. Effective antibiotics in the treatment of beta-lactamase-producing organisms UTIs, such as aminoglycosides, fluoroquinolones, piperacillins / tazobactam (Tazocin, Zosyn) and carbapenems have been proposed for use [25].

At the same time, randomized, placebo-controlled studies are needed to further elucidate the clinical efficacy of these remedies in the treatment of UTI in children caused by broad-spectrum beta-lactamase-producing organisms.

Diagnosis and treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is a major challenge due to etiological factors, pathophysiological mechanisms, as well as lack of remission to immunosuppressive treatment, severe complications, and development of CKD in the terminal stage and recurrence after kidney transplantation [26].

Recent published studies have shown feasible correlations between mutations in the NUP160 gene, which encodes a protein component of the nucleoporin of the 160 kD nuclear pore complex and SRNS. Mutations in this gene have not been previously associated with SRNS. Mutations in multiple MHC

tor remedii în tratamentul ITU la copii, cauzate de organisme producătoare de beta-lactamază cu spectru extins. Actualmente, rămâne actuală necesitatea producerii antibioticilor de tip nou, care ar fi mai eficiente în ITU, cauzată de microorganismele rezistente.

Diagnosticul și tratamentul sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) reprezintă o provocare majoră datorită factorilor etiologici, a mecanismelor patofiziologice, cât și lipsei remisiunii la tratamentul imunosupresiv, complicațiilor severe, cât și dezvoltarea BRC în stadiul final și reparația după transplantul renal [26].

Studii recente publicate au demonstrat corelații fezabile între mutațiile genei NUP160, care codifică o componentă proteică a nucleoporinei complexului de pori nucleari 160 kD și SNSR. Mutațiile acestei gene nu au fost asociate anterior cu SNSR. Au fost identificate mutații în multiple molecule de MHC clasa II, cum ar fi HLA-DQA1 și HLA-DQB1 la copii cu sindromul nefrotic steroid sensibil (SNSS), care au fost identificate drept factori de risc în SNSS, menționând, astfel rolul central al imunității adaptive în patogenia SNSS [28].

Studiile recente au raportat inducerea remisiunii în SNSR folosind pulsuri de metilprednisolonă concomitent cu imunosupresoare sau metilprednisolon ca monoterapie. Combinația de steroizi și inhibitorii calcineurinei s-a dovedit eficientă în tratamentul SNSR conform ghidului KDIGO [27].

Pacienții cu SNSR multirezistent la agenții medicamentoși enumerați – steroizi, inhibitorii de calcineurină și mofetil micofenolat (MMF) – reprezintă o provocare mare pentru nefrologii pediatri. Anticorpii monoclonali Anti-CD20 au fost utilizați în calitate de tratament la acești pacienți [29]. Studiile recente au recomandat utilizarea medicamentelor care inhibă axa renină-angiotensină în tratamentul copiilor cu SNSR [30].

Studiile relevă la rolul, celulele stem mezenchimale (MSC), cunoscute prin efectele lor imunomodulatoare și antiinflamatorii, considerate drept agenți terapeutici potențiali în tratamentul bolilor imune, inclusiv sindromul nefrotic [31]. O direcție de studiu promițătoare este utilizarea retinoizilor în restabilirea structurii podocitelor, prin faptul că reduc proteinuria [32]. O altă intervenție inovativă raportată de curând este inițierea timpurie a suplimentării CoQ10 pentru a reduce proteinuria și a reduce progresia bolii în SNSR monogenic legat de deficiența primară de CoQ10 [33].

BRC reprezintă o problemă de sănătate publică, datorită creșterii morbidității, mortalității, bolilor cardiovasculare, dereglărilor neurocognitive și reducerea calității vieții, fiind o provocare iminentă în domeniul sănătății publice. Managementul BRC la sugari și la vârsta copilăriei timpurie constituie una dintre cele mai mari provocări pentru nefrologul-pediatru. În pofida unui management optim, majoritatea pacienților necesită în final hemodializă și transplant renal. Dializa peritoneală ambulatorie cronică și hemodializa oferă opțiuni temporare. Transplantul renal la sugari și copii mici prezintă de asemenea dificultăți severe. O problemă majoră constituie numărul mic de centre specializate unde se poate realiza transplantul renal la copii de vârstă fragedă [34].

Se conturează oportunități de utilizarea metodelor de secvențierea masivă în diagnosticul screening pre- și post-natal

class II molecules, such as HLA-DQA1 and HLA-DQB1, have been identified in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) that have been identified as risk factors in SSNS, citing the central role of adaptive immunity in the pathogenesis of SSNS [28].

The latest studies have reported the induction of remission in the SRNS using methylprednisolone pulses concomitantly with immunosuppressants or methylprednisolone as monotherapy. According to KDIGO guideline, the combination of steroids and calcineurin inhibitors has been shown to be effective in the treatment of SRNS [27].

Patients with multidrug-resistant NS listed – steroids, calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil (MMF) – are a major challenge for pediatric nephrologists. Anti-CD20 monoclonal antibodies have been used as treatment in these patients [29]. Recent studies have recommended the use of drugs that inhibit the renin-angiotensin axis in the treatment of children with SRNS [30].

Studies revealed the role of mesenchymal stem cells, known for their immunomodulatory and anti-inflammatory effects, considered as potential therapeutic agents in the treatment of immune diseases including nephrotic syndrome [31]. A promising direction of study is the use of retinoids in restoring the structure of podocytes, by reducing proteinuria [32]. Another recently reported innovative intervention is the early initiation of CoQ10 supplementation to reduce proteinuria and reduce disease progression in monogenic SRNS related to primary CoQ10 deficiency [33].

CKD is a public health problem, due to increased morbidity, mortality, cardiovascular disease, neurocognitive disorders, and reduced quality of life, is an imminent public health challenge. CKD management in infants and early childhood is one of the biggest challenges for the pediatric nephrologist. Despite optimal management, most patients eventually require hemodialysis and kidney transplantation. Chronic outpatient peritoneal dialysis and hemodialysis offer temporary options. Kidney transplantation in infants and young children also presents severe difficulties. A major problem is the small number of specialized centers where renal transplantation can be performed in young children [34].

Opportunities for the use of mass sequencing methods in the diagnosis of pre- and postnatal screening for renal-urinary malformations are emerging. Early detection of patients with high-risk of development CKD, in combination with the introduction of a secondary prevention focused on maintaining normal blood pressure, glycemic control, lipids which will improve the prognosis of patients with CKD. The treatment of hypertension is of outstanding importance for the prevention and delay of the progression of CKD, while the reduction of albuminuria prevents the rate of progression of loss of renal function in these patients [35].

Despite the achievements of pediatric nephrology in the Republic of Moldova, future research is needed to consolidate the realizations in this field. Epidemiological and clinical studies of CKD for children will open new opportunities to identify risk factors, establish a prophylactic, appropriate curative treatment and develop a National Registry for children with

al anomaliilor reno-urinare. Detectarea precoce a pacienților cu BRC cu risc înalt, în asociere cu introducerea unei prevenții secundare axate pe menținerea valorilor tensionale normale, controlul glicemic, al lipidelor, va ameliora prognosticul pacienților cu BRC. Tratamentul hipertensiunii arteriale este de o importanță primordială pentru prevenirea și întârzierea progresiei BRC, în timp ce reducerea albuminuriei împiedică rata progresiei pierderii funcției renale la acești pacienți [35].

În perspectivă, în Republica Moldova, sunt necesare studii referitor la epidemiologia BRC la copii pentru indentificarea grupurilor de risc, instituirea unui tratament profilactic și curativ adecvat, și elaborarea unui registru național. De asemenea, studierea particularităților clinico-evolutive ale infecției tractului urinar la copii, cu determinarea unor biomarkeri de nefroscleroză, prognostic va permite ameliorarea diagnosticului precoce și reducerea complicațiilor prin BRC.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Conform studiilor recente, infecția COVID-19 la copii este mai rar întâlnită, totodată rapoartele recente au demonstrat că toate vârstele, inclusiv nou-născuții și sugarii pot fi infectați. Complicațiile renale la copii sunt raportate doar în cazurile severe și sunt prezentate, în special în insuficiența renală acută și în contextul insuficienței multiorganice, cauzate de COVID-19 sau de răspunsul inflamator acut. Pacienții pediatrici cu BRC stadiul 5 care sunt în centrele de hemodializă (HD) sau dializă peritoneală la domiciliu (PD) prezintă un risc semnificativ de a prezenta boli infecțioase, cum ar fi COVID-19, din cauza compromisului lor a sistemului imunitar și expunerea lor frecventă la mediul spitalicesc. La rândul său, au fost elaborate un set de recomandări referitor la prevenirea și controlul sindromului respirator sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și COVID-19 în centrele de hemodializă pediatrică (HD) și dializă peritoneală la domiciliu (PD). Recomandările respective se bazează pe caracteristicile epidemiologice ale virusului SARS-CoV-2 și ale bolii COVID-19, factori de sensibilitate și strategii preventive și de control. Aceste recomandări vor fi actualizate pe măsură ce vor fi disponibile noi informații cu privire la SARS-CoV-2 și COVID-19 [36]. Lipsesc studii referitor la afectarea renală la copii cu COVID-19. Mai multe studii privind complicațiile renale la copiii infectați cu COVID-19 sunt recomandate în stadiile inițiale ale acestei boli.

Concluzii

Sistematizând datele bibliografice și cele personale conchidem că bolile renale sunt influențate nu numai de factorii de mediu, dar și de cei genetici. Prin urmare, analiza aspectelor genetice prin abordarea genomică, proteomică și metabolomică combinată pot furniza atât informații suplimentare cu privire la etiologia și mecanismele care stau la baza evoluției, malformațiilor reno-urinare, BRC, dar și noi tehnici de diagnostic precoce și selectarea medicamentelor, personalizând, astfel terapia [35]. Cei mai promițători biomarkeri sunt proteomici, inclusiv transcriptomici, proteomici urinari și metabolomici, care pot facilita un diagnostic mai precis și mai precoce al afecțiunilor renale [37, 38, 39]. Utilitatea

CKD. In the same time studying certain clinical-evolutionary aspects of the urinary tract infection in children, and determination of a certain biomarkers of nephrosclerosis, prognostic, will allow early diagnosis and reduction of complications made by CKD. Epidemiological studies and evolution of different types of AKI for children represents a different direction of research which will contribute to the prevention, early detection and surveillance of children with AKI. Identification of genetic malformations in children with NS, especially those which is resistant to steroids, will allow to get necessary knowledge about the pathophysiology of NS, which will eventually lead to the development of a personalized method of treatment.

The recent pandemic caused by SARS-CoV-2 and COVID-19 disease

According to recent studies, COVID-19 infection in children is less common, while recent reports have shown that all ages, including newborns and infants, can be infected. Renal complications in children are reported only in severe cases and are presented especially in acute renal failure and in the context of multiorgan failure caused by COVID-19, or the acute inflammatory response. Pediatric patients with stage 5 CKD who are in hemodialysis or home peritoneal dialysis centers have a significant risk of developing infectious diseases, such as COVID-19, due to their compromised immune system and their exposure, frequent in the hospital environment. One after the other, a set of recommendations was developed for the prevention and control of severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and COVID-19 in pediatric hemodialysis and peritoneal dialysis at home centers. Those recommendations are based on the epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease, susceptibility factors and preventive and control strategies. These recommendations will be updated as new information on SARS-CoV-2 and COVID-19 becomes available [36]. There are no studies on renal impairment in children with COVID-19. Several studies on kidney complications in children with COVID-19 infection are recommended in the early stages of this disease.

Conclusions

Considering the bibliographic and personal data, we conclude that kidney diseases are influenced not only by environmental factors, but also by genetic ones. Therefore, the analysis of genetic aspects through the combined genomic, proteomic and metabolomic approach can provide both additional information on the etiology and mechanisms underlying evolution, renal-urinary malformations, SRNS, CKD, but also new early diagnostic techniques and drug selection, customizing thus therapy [35]. The most promising biomarkers are proteomics, including transcriptomics, urinary proteomics, and metabolomics, which can facilitate a more accurate and earlier diagnosis of kidney disease [37, 38, 39]. The usefulness of these biomarkers must be validated in longitudinal clinical trials and from the perspective of the modern pediatric paradigm in terms of individualized, personalized treatment, which requires a wider and more varied arsenal of highly accurate paraclinical investigations.

acestor biomarkeri trebuie validată în studiile clinice longitudinale și din perspectiva paradigmei pediatrie moderne în ceea ce privește tratamentul individualizat, personalizat, care necesită un arsenal mai larg și mai variat de investigații paraclinice extrem de precise.

Referințe / references

- Gamble J. Chemical Anatomy, Physiology and pathology of extracellular fluid. *Harvard University Press*, Cambridge, 1950, p. 1-214.
- Langstein L. Diseases of the urinary apparatus. *Pfaundler M, Schlossmann A. (eds.) The Diseases of Children. JB Lippincott*, Philadelphia, 1908, p. 12-23.
- Russell W. Chesney. The development of pediatric nephrology. *Pediatric Research*, 2002; 5 (52): 770-778.
- Arneil G. 164 children with nephrosis. *Lancet*, 1961; 2: p. 1103-1110.
- West C., McAdams A., McConville J., Davis N., Holland N. Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent (chronic) glomerulonephritis: clinical pathologic characteristics. *J. Pediatr*, 1965; 67: 1089-1098.
- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Prac.*, 1969; 1: 939-951.
- Habib R., Kleinknecht C., Gubler M. Extramembranous glomerulonephritis in children. *J. Pediatr*, 1974; 82: 754-761.
- Chan J. Pediatric nephrology. *Pediatr Clin. North Am.*, 1976; 23: 762-1048.
- Fine R. Pediatric nephrology. *Pediatr Clin. North Am.*, 1982; 29 (4): 777-1054.
- Siegler R. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin. North Am.*, 1995; 42: 1505-1530.
- Hack N., Schultz A., Clayman P., Goldberg H., Skorecki K. Transmembrane signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol.*, 1995; 9: 514-525.
- Salusky I., Lucullo L., Nelson P., Fine R. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in children. *Pediatr Clin. North Am.*, 1982; 29: 1005-1012.
- Kashtan C. Alport syndrome; phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol.*, 2000; 14: 502-512.
- Rusnac T. Метаболизм витамина Д и нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронических болезнях почек у детей. Дисс. канд. наук, М., 1984, 175 с.
- Dumitraș S. Pielonefrita la copii: factorii de risc, particularitățile evoluției și tratamentul. Teza dr. șt. med., 1997, p. 145.
- Zaicova N. Rolul factorilor de risc în cronicizarea pielonefritei la copii, diagnostic și tratament. Autoref. dr. șt. med., 2005, 22 p.
- Rotaru V. Incidența, diagnosticul precoce și managementul tratamentului malformațiilor renourinare la copii. Autoref. dr. șt. med., 2016, 22 p.
- Ciuntu A. Glomerulonefrita primară la copii: mecanisme etiopatogenice, clinica, prognostic. Teza dr. hab. șt. med., 2017, 275 p.
- Srivastava R. Challenge of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract. Downloaded free from <http://www.ajpn-online.org> on Tuesday, May 19, 2020.
- Ruano R., Dunn T., Braun M. *et al.* Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr. Nephrol.*, 2017; 32: 1871-8.
- Capone P., Morello W., Taroni F. *et al.* Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 796.
- Nicolaou N., Renkema K., Bongers E. *et al.* Environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2015; 11: 720-31.
- Shaikh N., Hoberman A., Keren R. *et al.* Recurrent urinary tract infections in children with bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics*, 2016; 137 (1): 1-7.
- Aoyagi J., Kanai T., Odaka J. *et al.* Non-enhanced magnetic resonance imaging versus renal scintigraphy in acute pyelonephritis. *Pediatr Int.*, 2018; 60 (2): 200-3.
- Abe Y., Inan-Erdogan I., Fukuchi K. *et al.* Efficacy of non-carbapenem antibiotics for pediatric patients with first febrile urinary tract infection due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Infect. Chemother.*, 2017; 23 (8): 517-22.
- Trautmann A., Schnaidt S., Lipska-Zietkiewicz B. *et al.* Long-term outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017; 28 (10): 3055-3065.
- Kidney Disease: Glomerulonephritis Work Group. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.*, 2012; (2): 139-274.
- Brandon M., Cason R., Imokhuede C. *et al.* Genetics of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome: an update. *Front Pediatr*, 2019, Jan., 29; 7: 8.
- Jiwon M. Lee, Kronbichler A., Jae Il Shin, Jun Oh. Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04476-9>.
- Tullus K., Webb H., Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc. Health*, 2018; 2: 880-890.
- Zhang X., Peng Y., Fan Z. *et al.* Mesenchymal stem cells may ameliorate nephrotic syndrome post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-case report. *Front Immunol.* 2017; 8: 962.
- Mallipattu S., He J. The beneficial role of retinoids in glomerular disease. *Front Med., Lausanne*, 2015; 2: 16.
- Montini G., Malaventura C., Salviati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 2849-2850.
- Jetton J. Renal support therapy for neonates: challenges, opportunities, and growing awareness. *Curr Treat Options Pediatr*, 2018; 4: 404-12.
- Gluba-Brzyzka A., Franczyk B., Olszewski R. *et al.* Personalized medicine: new perspectives for the diagnosis and the treatment of renal diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 1248, doi:10.3390/ijms18061248.
- Qian Shen, Mo Wang, Ruochen Che *et al.* Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatric Nephrology*, 2020; (35): 1351-1357.
- Oliverio A., Bellomo T., Mariani L. Evolving clinical applications of tissue transcriptomics in kidney disease. *Front. Pediatr*, 2019; 7: 306.
- Zhaohui Chen, Jayoung Kim. Urinary proteomics and metabolomics studies to monitor bladder health and urological diseases. *BMC Urology*, 2016; 16: 11.
- Dubin R., Rhee E. Proteomics and metabolomics in kidney disease, including insights into etiology, treatment, and prevention. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2019; CJN.07420619.

ARTICOL SPECIAL

Obstetrică și ginecologie – specialitate cu tradiții, inovații, provocări și oportunități moderne

Iurie Dondiuc

Disciplina obstetrică și ginecologie, Departamentul de obstetrică și ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

*Iurie Dondiuc, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Disciplina obstetrică și ginecologie
Departamentul de obstetrică și ginecologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Meleștiu 20, Chișinău, Republica Moldova, MD-2001
e-mail: iurie.dondiuc@usmf.md*

Introducere

Obstetrica și ginecologia se deosebește de celelalte ramuri ale medicinei, în special prin faptul că veghează activ la crearea de generații noi, la perpetuarea calitativă și cantitativă a societății umane în timp și spațiu. Astfel, reprezintă nu doar o specialitate medicală ce se adresează unui individ, deoarece actul ei se repercutează asupra a două persoane (mamă și făt) și în general a familiei. Cu adânci tradiții, ea trebuie considerată o ramură a medicinei cu totul deosebită, care se îngrijește de colectivitatea socială în întregime. În același timp, beneficiază și aplică principiile caracteristice, reprezentând o disciplină integrată cu celelalte specialități medicale, cu etape comune de evoluție tehnologică și științifico-practică, scopul cărora este starea de sănătate a societății.

Descoperiri notorii internaționale

În ultimele decenii au fost realizate descoperiri științifice importante în domeniul obstetricii și ginecologiei, iar în consecință, au apărut posibilități diagnostice, s-au dezvoltat noi viziuni asupra etiopatogenezei multor maladii și stări patologice. Acestea au schimbat radical conduita clinică și tratamentul, contribuind semnificativ la reducerea morbidității obstetricale și ginecologice, complicațiilor severe, evitarea mortalității materne și perinatale, precum și la îmbunătățirea calității vieții femeilor cu probleme de reproducere și patologie ginecologică. Ultrasonografia (USG) este un jalon important în medicina perinatală și patologia ginecologică, cu primul scan

SPECIAL ARTICLE

Obstetrics and gynecology – a field with traditions, innovations, challenges and modern opportunities

Iurie Dondiuc

Discipline of obstetrics and gynecology, Department of obstetrics and gynecology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

*Iurie Dondiuc, PhD, assoc. prof.
Discipline of obstetrics and gynecology,
Department of obstetrics and gynecology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
20, Meleștiu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2001
e-mail: iurie.dondiuc@usmf.md*

Introduction

Obstetrics and gynecology is a distinct branch of medicine, especially due to the fact that it is actively involved with the formation of new generations, i.e. qualitative, as well as quantitative continuance of the human race. That is, obstetrics and gynecology is a science not only addressing the health of an individual, rather concerned with the well-being of two people (mother & baby) and the family in general. Moreover, deeply rooted traditions impose it as a special branch of medicine, that ought to nurture the society as a whole. At the same time, it fosters and grounds on common medical principles. The field of obstetrics and gynecology is rightfully integrated with other medical specialties and entails generic phases of technological and scientific evolution, which aim to improve the well-being of society.

Review of international landmarks

During the last decades, a series of important scientific discoveries have been made in the field of obstetrics and gynecology. In consequence, there are new insights and renewed diagnostic potential concerning the etiopathogenesis of many illnesses or pathologic conditions. These have radically changed the treatment and clinical conduct, whilst significantly contributing to a decrease in morbidity for obstetrics and gynecology, reduction of severe complications, avoidance of maternal or perinatal mortality and life-quality improvement for women with reproductive issues or pathological gynecol-

al fătului datat în 1958. Astăzi, prin scan 2-, 3-, 4-dimensional și sonografie coloră Doppler, USG asigură o varietate de informații vitale, precum imagini detaliate ale uterului, cervixului, anexelor uterine, ale fătului, placentei, cordonului ombilical etc. Un aspect important al USG este însoțirea intervențiilor minim-invazive la mamă și făt. Adoptarea pe larg a tehnologiilor 3D a dus la fortificarea depistării anomaliilor congenitale la făt, iar cea mai recentă dezvoltare a USG este elastografia, care determină fermitatea țesutului, oferind posibilități noi în diagnosticul și tratamentul chirurgical la ginecopate [1].

Posibilitățile tehnologiilor moderne au deschis noi oportunități în conduita nașterilor vaginale prin video-ecografie, care permite înregistrarea simultană a bătăilor cordului fetal, contracțiilor uterine, dilatării colului, deplasarea craniului prin canalul de naștere și reflectarea tuturor acestor indicatori în regim online pe partogramă [2].

Inovativă pentru conduita nașterii a fost și cardiocografia, utilizată pe larg în faza prenatală și intrapartum, urmărind simultan bătăile cordului fetal și activitatea uterină [3].

În rândul principalelor descoperiri cu impact în conduita clinică și tratamentul pacientelor cu stări hipertensive asociate sarcinii, menționăm și stabilirea originii placentare a preeclampsiei cu mecanismele ei patogenetice. S-a stabilit că placentă defectuoasă conduce la disfuncția endotelială sistemică, caracteristică sindromului hipertensiv asociat cu proteinuria, unde dezvoltarea patogenetică are mai multe etape: tulburările de maladaptare imună, defectele de placentăție, stresul oxidativ, alterări în sistemul renină-angiotensină-aldosteron, mutații trombolice și tromboza [4].

Studiile recente au schimbat radical cunoștințele despre o problemă extrem de importantă în practica obstetricală, cum este restricția de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIF), unde rolul principal îi revine perfuziei uteroplacentare adecvate pentru dezvoltarea fetală. Cercetările au stabilit că pentru creșterea optimă a fătului în primul trimestru de sarcină se activează o serie de mecanisme de adaptare, în scopul creșterii cantității de oxigen în țesuturile fetale și maternelle, iar dereglarea acestor mecanisme provoacă apariția restricției de dezvoltare intrauterină a fătului. În urma acestor studii, în prezent, s-a exclus aplicarea oricărui tratament medicamentos, în asemenea situații clinice, unica soluție poate fi numai alegerea termenului optim de finalizare a sarcinii [5].

Supraviețuirea nou-născuților prematuri cu masa mică și foarte mică s-a îmbunătățit considerabil odată cu ameliorarea maturării pulmonare fetale, prin aplicarea steroizilor antenatali și terapia cu surfactant. Inovațiile ulterioare în ventilarea artificială și utilizarea respirației prin presiune pozitivă continuă (SPAP) au fost importante pentru reducerea mortalității nou-născuților, întrucât o mare parte a deceselor se întâmplă ca rezultat al sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA), principala cauză fiind, deficiența de surfactant la plămâni imaturi [6, 7].

Fără îndoială, transfuzia intrauterină, de asemenea, a contribuit semnificativ la bunăstarea nou-născutului. Aplicată pentru prima dată de către Liley în 1963, transfuzia intrauterină cu sânge a donatorului prin cordonul ombilical, a ajutat la reducerea mortalității perinatale, din cauza bolii hemolitice.

A prominent milestone in the history of perinatal medicine is the ultrasonic (US) diagnosis, with the first fetus scan performed in 1958. To date, US ensures a spectrum of vital information through real time 2-, 3- and 4-dimensional scanning and color Doppler sonography, such as detailed images of the uterus, cervix, adnexa of uterus, fetus, placenta, umbilical cord and many others. An important implication of ultrasound techniques is the possibility to perform minimally invasive procedures for the mother and the fetus. Largely adopted 3D techniques led to more accurate diagnosis of congenital fetal anomalies. A more recent innovation is the US elastography, which assesses the tissue stiffness, allowing for new opportunities in the diagnosis and surgical treatments in gynecopathy [1].

Modern technologies like US have laid the path for new possibilities in the conduct of vaginal births, allowing to simultaneously record fetus heart rate, uterine contractions, cervical dilation, fetus's skull through the birth canal and record all of these observations live on the partogram. Notably, the introduction of cardiocography implied innovative changes in birth delivery [2].

Cardiocography is widely used in antepartum and intrapartum phases and traces simultaneously the fetal heart rate and uterine activity [3].

Among the discoveries that revolutionized the clinical conduct and patient treatment with hypersensitivity in pregnancy is the possibility to identify the placental origin of preeclampsia with the help of pathogenic mechanisms. It has been established that defective placentation causes systemic endothelial dysfunction, which is specific to the hypersensitive syndrome associated with proteinuria. In this case, the pathogenic development has several phases: immune maladaptation disorder, defective placentation, oxidative stress, alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system, thrombophilic mutations and thrombosis [4].

Moreover, recent studies radically improved the knowledge on intrauterine growth restriction (IUGR), which is a stringent problem in the obstetrical practice. The main breakthrough was accomplished with the practice of adequate uteroplacental perfusion for fetal development. Researchers claim that optimal fetal growth in the first trimester of pregnancy is determined by a range of adaptation mechanisms that are aimed at increasing oxygen quantity in the fetal, maternal tissues. Dysfunction of such mechanisms can ultimately trigger IUGR. As a result, any medication treatment has been excluded in such cases, the only solution being to choose the optimal time for delivery [5].

Furthermore, the treatment of preterm infants, with low and very low birth weight, has significantly improved due to the enhanced maturation of lungs by antenatal steroids and surfactant replacement therapy. Subsequent innovations in mechanical ventilation and use of continuous positive airway pressure (CPAP) represent important steps in reducing infant mortality, since a big majority of neonatal deaths occur because of the respiratory distress syndrome (RDS), the first reason being the surfactant deficiency of immature lungs [6, 7].

Din 1981, transfuziile intraombilicale intrauterine s-au realizat prin asistența fetoscopică, ecografie și prin transfuziile intracardiale [8].

Frecvența tot mai mare a bolilor ereditare a amplificat dezvoltarea geneticii medicale, cu extindere în obstetrica patologică. În prezent, este unanim recunoscută influența și implicarea modificărilor mutante, anomaliilor cromozomiale asupra produsului de concepție, provocarea avorturilor spontane, sarcinii oprite în evoluție, decesului fătului sau nașterii unui copil cu defecte congenitale. Asemenea situații pot greva substanțial liniștea și stabilitatea familială, provoca eforturi financiare și, în general, au un impact negativ asupra societății. Posibilitățile actuale de diagnostic prenatal al malformațiilor congenitale, prin utilizarea screening-ului ecografic, amniocentezei cu analiza lichidului amniotic, biopsiei vilozităților coriale, prelevării sângelui fetal prin cordocenteză, cu investigații citogenetice a materialului obținut, permit cu certitudine stabilirea diagnosticului corect de boli ereditare, gradului de amploare a defectului genetic, precum și a riscului recurenței maladiei în generațiile următoare [9, 10].

Datorită implementării investigațiilor genetice în perioada premaritală, preconcepțională, pre- și postnatală, au apărut premisele unor decizii corecte și adecvate, atât pentru specialiștii din domeniu, cât și pentru persoanele solicitante de aceste investigații genetice. Descoperiri grandioase au avut loc în reproducerea asistată, fertilizarea in vitro (FIV), care au permis soluționarea unei probleme de importanță majoră medicală, socială, demografică și economică, cum este sterilitatea în cuplu. FIV a dobândit o atenție considerabilă odată cu prima sa aplicare reușită, în 1978. Rata de succes a FIV a fost îmbunătățită cu stimularea ovariană controlată. Astăzi, în fiecare an, milioane de nașteri în toată lumea au loc datorită FIV. Pe parcursul anilor, riscul de gestații multiple s-a redus, datorită avansărilor în crioconservare și reducerea numărului de embrioni implantați. De asemenea, în anii 1990, implementarea pe larg a FIV a contribuit la propulsarea tehnicilor de diagnostic genetic al embrionilor înainte de transferul lor în uter [11].

Progresele realizate în ginecologie se datorează și descoperirilor legate de Virusul Papiloma Uman (HPV), care este un factor substanțial în provocarea cancerului de col uterin, vaginal, vulvar, anal și orofaringian. Persistența infecției poate cauza dezvoltarea leziunilor premaligne și maligne. HPV, în premieră, a fost descris drept cauză a cancerului cervical de către Zur Hausen, în 1976, stimulând o serie de inovații orientate spre prevenirea acestuia, printre care: vaccinuri profilactice împotriva unor genotipuri carcinogene, testarea moleculară a DNA HPV și screening-ul cervical [12].

Schimbări semnificative au avut loc în chirurgia ginecologică prin implementarea videolaparoscopiei chirurgicale, cu posibilități tridimensionale, intervențiilor minim invazive, embolizării arterelor uterine. De asemenea, noile tehnologii au ameliorat chirurgia reconstructivă a vaginului, cu aplicarea meșelor în platiile vaginale. În continuare, evoluează histeroscopia diagnostică și chirurgicală, unde există posibilități de efectuare a sterilizării trompelor uterine, rezecția polipilor și nodulilor miomatoși, ablației endometrului. Începutul noului mileniu a marcat interesul și studiul intens pentru operația

In the same way, the development of intrauterine transfusion had a high impact on the well-being of the newborn. First applied by Liley, in 1963, intrauterine transfusion was realized by injecting the donor blood through the umbilical cord, which resulted in a decrease in perinatal mortality from hemolytic disease. Since 1981, the intrauterine intraumbilical transfusions are performed with the help of fetoscopy, ultrasound and intracardiac transfusions [8].

In addition, increasing rates of hereditary diseases motivated further advancements in medical genetics and its application in obstetric pathology. There are widely known implications of genetic modifications and chromosomal abnormalities for the products of conception, spontaneous vaginal delivery, fetal growth restriction, fetal death or congenital disorders. In effect, this could substantially complicate a family situation, require higher financial spending and possibly negatively influence the society. To date, available means of prenatal diagnosis for congenital malformations, allow to identify with high certainty the hereditary disease, the extent of genetic disorder and the risk of the disease recurring within the next generations. Such means of diagnosis include: US screening, amniocentesis, chorionic villus sampling, fetal blood sampling through cordocentesis, with cytogenetic investigations of the sample material [9, 10].

Thus, employment of genetic investigations in the premarital, preconceiving, pre- and after-birth phases, generate premises for adequate decision-making, both for the professionals and individuals undergoing the genetic examination. Similarly, assisted reproduction technology experienced major scientific breakthroughs, like in vitro fertilization (IVF), providing great opportunities for couples with fertility problems, while also bearing medical, social, demographic and economic footprint. IVF gained major attention after the first registered IVF born baby in 1978. In the following years, controlled ovarian stimulation improved the chances of successful IVF. Additionally, advances in cryopreservation techniques, together with a decrease in the quantity of embryos transferred reduced the risk of multiple gestations. Increasing demand for fertility treatment continuously expands research and optimization of IVF regimens. For example, in the 1990s, new techniques emerged to detect embryos affected by gene disorder before transferring them to the uterus [11].

Important innovations in the field of gynecology are related to the Human Papillomavirus (HPV), which can lead to cancerous developments of the vulva, vagina, anus, or oropharynx. Prolonged infection might cause premalignant and malignant lesions. The papillomavirus was discovered as the underlying cause of cervix cancer back in 1976, by Zur Hausen. In consequence, a range of new technologies followed and stimulated improvements in cervical cancer prevention, amongst which: prophylactic vaccines against several most common carcinogenic HPV types, molecular HPV DNA testing; cervical screening [12].

Other substantial progress occurred in gynecologic surgery, as a result of laparoscopic implementations with three-dimensional representations, minimally invasive interventions and uterine artery embolization. Also, new technologies

laparoscopică asistată robotic. Literatura existentă sugerează că pentru ginecologie, operația asistată robotic poate reduce mortalitatea și îmbunătăți cost-eficiența în clinici, dacă este aplicată pe larg. De aceea, instruirea în procedurile cu asistență robotică ar putea fi o investiție oportună. Tehnologiile laparoscopice cu asistență robotică au o aplicație vastă în cazurile de histero- și miomectomie, anastomoze tubare, în uroginecologie, oncologia ginecologică și altele [13].

Acestea și alte descoperiri inovative, realizate la răspântia mileniilor, reprezintă un progres incontestabil pentru știința medicală mondială, iar implementarea lor în practica clinică sporește considerabil calitatea vieții femeilor cu patologii obstetricale și ginecologice.

Contribuții autohtone

La nivel național, odată cu fondarea Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în 1945, domeniul de sănătate a Mamei și Copilului a devenit o prioritate, atât în procesul de instruire, cât și în cercetările științifice. Corpul didactic al catedrelor de obstetrică și ginecologie a adus o contribuție prețioasă la fondarea științei autohtone, susținând, în procesul de instruire a viitorilor medici, realizarea cercetărilor științifice cu o valoare incontestabilă teoretică și practică în domeniul obstetricii și ginecologiei. Evoluția obstetricii și ginecologiei universitare din Republica Moldova cuprinde mai multe etape de dezvoltare, asociate cu numele unor savanți și pedagogi notorii, precum: Moghiliov M., Cocerghinschi A., Paladi G., Gladun E., Roșca P., Marcu G., Rotaru M., Friptu V., Cernețchi O., Ețco L., Moșin V. Aportul acestor personalități este considerabil pentru dezvoltarea specialității, fundamentarea științei autohtone și formarea medicilor specialiști obstetricieni-ginecologi [14].

Cercetările științifice autohtone în domeniul obstetricii și ginecologiei în RM s-au orientat către următoarele obiecte de studiu: (1) asistența medicală a mamei și copilului în funcție de particularitățile social-economice, demografice, geografice și starea sănătății populației; (2) influența factorilor de mediu asupra funcției reproductive; (3) aspecte epidemiologice și medico-organizatorice ale morbidității și mortalității materne și perinatale; (4) etiopatogenia, diagnosticul, profilactica și tratamentul infecției intrauterine a fătului; (5) aspectele metabolismului feto-matern normal și patologic; (6) profilaxia și tratamentul complicațiilor septico-purulente în post partum; (7) profilaxia și tratamentul afecțiunilor septico-purulente în nașterea prin operația cezariană; (8) aspecte etiopatogenetice și de tratament al gestozelor tardive și al retardului fetal; (9) endoscopia diagnostică și chirurgicală în ginecologie și obstetrică; (10) aspecte contemporane ale diagnosticului și tratamentului pacientelor cu sarcină tubară; (11) perfecționarea operațiilor reconstructive în practica ginecologică; (12) avortul spontan habitual, infertilitatea, dereglările endocrine și imunologice reproductive; (13) reproducerea asistată, planificarea familiei și sănătatea reproducerii.

Un aport considerabil în dezvoltarea științei autohtone în domeniul obstetricii și ginecologiei îi revine Institutului Mamei și Copilului (IMC), unde se realizează cercetări științifice fundamentale și aplicative, au loc activități de inovare

improved vaginal reconstructive surgery with the application of surgical mesh in vaginoplasty. Hysteroscopic diagnosis and surgery continually evolves, exhibiting new technologies in fallopian tubes sterilization, endometrial ablation, uterine fibroids and polyp resection. The new millennium has brought increasing interest and research in robot-assisted laparoscopic procedures. Literature suggests that robotic surgery in gynecology can reduce morbidity and improve cost-efficiency in clinics, when performed on a large scale. Therefore, more training in robotic surgery might be a beneficial investment. Technologies in laparoscopic robot-assistance have a large application: hyster- and myomectomy, urogynaecology, gynecological oncology and other [13].

Altogether, these and other innovative discoveries dating since the second half of the last century, represent stunning success for global health science. Thus, their wide implementation in clinical practice considerably improves the life-quality of women with gynecologic and obstetric pathology.

Local contributions

Established in 1945, the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy propelled education and scientific research in Maternal and Child Health Care. The academic personnel of the obstetrics and gynecology department has significantly contributed to the formation of a local scientific community, by pursuing scientific research with undeniable theoretical and practical value, whilst also educating generations of medical workers. The evolution of academic obstetrics and gynecology in Republic of Moldova entails several stages and is associated with remarkable scholars, like: Moghiliov M., Cocerghinschi A., Paladi Gh., Gladun E., Roșca P., Marcu Gh., Rotaru M., Friptu V., Cernețchi O., Ețco L., Moșin V. Their distinguished efforts contributed to the development of the field, by establishing a local science community and educating medical specialists [14].

Existing local scientific research, in the field of obstetrics and gynecology, in Republic of Moldova mainly focus on the following topics: (1) maternal and child medical assistance based on socio-economic, demographic, geographic and public health grounds; (2) impact of external factors on human reproduction; (3) epidemiologic and organizational aspects of maternal and perinatal morbidity and mortality; (4) etiology and pathogenesis, diagnosis, preventive healthcare and treatment of intrauterine infection; (5) aspects of normal and pathologic feto-maternal metabolism; (6) prophylaxis and treatment of postpartum septico-purulent complications; (7) prophylaxis and treatment of septico-purulent diseases under caesarean section; (8) etiopathogenetic aspects and treatment of late gestosis and fetal growth retardation; (9) endoscopic diagnosis and surgery in obstetrics and gynecology; (10) contemporary aspects of diagnosis and treatment of patients with ectopic pregnancy; (11) improvements in gynecologic reconstructive operations; (12) spontaneous habitual abortion, infertility, distress in reproductive endocrinology and immunology; (13) assisted reproduction, family planning and reproductive health.

Further, Mother and Child Institution (IMC), in Chisinau,

și transfer tehnologic, în scop de protecție a sănătății mamei și copilului, profilaxie, diagnosticare, tratament și reabilitare. În cadrul IMC își desfășoară activitatea didactico-științifică departamentul de obstetrică și ginecologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, colaboratorii căruia participă activ la cercetările științifice realizate. Această colaborare reprezintă un model de integrare reușită între instituțiile științifice cu resurse financiare limitate [15, 16].

Pe parcursul anilor, catedrele de obstetrică și ginecologie de la USMF „Nicolae Testemițanu” s-au dedicat cu devotament și profesionalism la fundamentarea și dezvoltarea serviciului perinatal din RM. Rezultatele implicării s-au remarcat prin participarea activă a colaboratorilor la implementarea Programelor Naționale în Perinatologie. Astfel, cu eforturi comune, în perioada 1998-2002, a derulat „Programul Național de ameliorare a asistenței medicale perinatale”, iar în rezultat a fost creat sistemul regionalizat de asistență medicală perinatală de 3 niveluri, cu formularea criteriilor de referire a femeilor gravide și nou-născuților la etapele superioare de asistență medicală perinatală, au fost elaborate și editate Ghidurile Naționale de Perinatologie A, B și C, și s-au petrecut seminare de instruire cu medicii de familie, medicii obstetricieni și neonatologi [17].

În perioada următoare (2003-2007) s-a desfășurat al II-lea Program Național – „Promovarea serviciilor perinatale de calitate”, orientat spre creșterea calității serviciilor existente în sănătatea maternă și neonatală, și consolidarea realizărilor obținute la prima etapă de regionalizare a serviciului perinatalogic [18].

În anul 2006, a fost lansat al III-lea Program Național de perinatologie – „Modernizarea serviciului perinatal din Moldova”, în cadrul căruia, până în anul 2011, s-a contribuit la îmbunătățirea calității serviciilor perinatale prin instruirea continuă a personalului medical, elaborarea Ghidurilor Naționale de Perinatologie și Protocoalelor clinice în obstetrică și ginecologie [19].

Concomitent, cu ghidarea și participarea nemijlocită a membrilor catedrelor de obstetrică și ginecologie, a fost implementată „Ancheta Confidențială de Audit a Proximității Mortalității Materne și Perinatale”, desfășurate instruirii în asistența perinatală a personalului medical din maternitățile Republicii și asistența medicală primară. Datorită acestor activități, a fost posibilă fortificarea capacităților personalului, formarea abilităților practice, care au contribuit la creșterea calității actului medical, motivației specialiștilor și schimbărilor în conduitele clinice depășite [20].

Începând cu anul 2009, serviciul perinatalogic din RM, în premieră, pentru întreg sistemul medical din țară, urmează o nouă etapă și anume, dezvoltarea telemedicinii. În baza platformei iPath, inițial dezvoltată la Institutul Patologic al Universității din Basel, Elveția și utilizată de rețelele de telemedicină din Europa, America, Africa și Asia, în Republică a fost creată și dezvoltată rețeaua interdisciplinară de telediagnostic, teleconsultație și teleinstruire [21].

Prin intermediul sistemului de telemedicină, la IMC, centru de nivel III în sistemul regionalizat de asistență medicală perinatală, au fost lansate consultările cazurilor grave neonatale și obstetricale din Centrele Perinatale de nivelul II, cu posibi-

also had significant implications for the development of local science, due to its input in theoretical and practical scientific research, innovative efforts and exchange of knowledge. Its contributions aim at improving mother and child health, prophylactic procedures, diagnosis, patient treatment and rehabilitation, as well as promoting a healthy lifestyle. IMC also hosts the didactic activities of the obstetrics and gynecology department of USMF „Nicolae Testemițanu”. Such collaboration is an example of effective partnership between scientific institutions with limited financial capacity [15, 16].

Scholars of the Obstetrics and Gynecology Department of USMF „Nicolae Testemițanu”, have been professionally dedicated to the founding and development of perinatal health care in Republic of Moldova. The academic personnel are actively involved in the employment of multiple National Perinatal Programs. Therefore, with joint efforts, a „National Program for the amelioration of perinatal assistance” was implemented between 1998-2002. This resulted in the establishment of a regional system for perinatal medical assistance, organized in three categories and a list of criteria for patient redirection towards institutions with superior perinatal medical assistance. Also, it led to the creation of a National Guide in Perinatology type A, B and C and running a series of informative seminars for family physicians, obstetricians and neonatologists [17].

The next period (2003-2007), marked the second National Program – „Promoting quality in perinatal services”, which aimed to update the quality of existing services in maternal & neonatal health care, as well as to fortify the progress made at regional levels, after the initial program implementations [18].

Further, Modernization of Perinatal Services in Moldova – the third National Program was launched in 2006. Consequently, until 2011, the project supported quality improvements in perinatal services, by continuously educating medical personnel and writing the National Guides in Perinatology & Clinical Reporting for obstetrics and gynecology [19].

Furthermore, the academic staff of the Obstetrics and Gynecology Department, actively participated in a nationwide implementation of „Confidential Enquiries and Audit into Maternal and Perinatal Mortality”, as well as lectured perinatal assistance to medical personnel maternities across the country. Accordingly, this allowed to enhance the personnel potential, train practical skills and eventually strengthen the quality of medical service and increase motivation of professionals [20].

Since 2009, developments in telemedicine have revolutionized the perinatal services in Republic of Moldova and the whole health system. Hence, the building of a country wide interdisciplinary network for tele-diagnosis, tele-consultancy and tele-instruction. The network is based on iPath technologies, which were initially developed by the Institute of Pathology in Basel, Switzerland and currently used by many other countries in Europe, America, Africa and Asia for telemedicine networking [21].

Mother and Child Institution (IMC) is a 3rd class perinatal health center within the national system. But, with the introduction of telemedicine, IMC is now providing consultancy for severe neonatal and gynecologic cases in regional perinatal

lități de acces pentru consultări la clinicile de specialitate de peste hotare (România, Ucraina). Platforma de telemedicină a fost concepută pentru trei compartimente de bază: obstetrică, neonatologie și ginecologie, fiind destinată pentru facilitarea schimbului de informații și comunicării între profesioniști, organizarea consultațiilor la distanță, îmbunătățirea calității asistenței medicale și scăderea costurilor serviciilor prestate, obiective extrem de actuale în prezent, în contextul complicației perioade de pandemie COVID-19.

Oportunități, provocări și perspective

Cu toate că, până în prezent, au fost obținute multe succese în domeniul obstetricii și ginecologiei, există probleme și provocări importante, actuale la nivel global și regional, care solicită atenția comunității științifice și medicinei practice. În primul rând, trebuie să ne consolidăm eforturile în prevenirea mortalității materne și perinatale, îngrijirii copiilor prematuri, îmbunătățirii diagnosticului prenatal și reducerii anomaliilor congenitale. Este nevoie de o dezvoltare accelerată și de implementare, pe scară largă, a investigațiilor genotipice-moleculare, aprecierii predictorilor caracteristici sarcinii patologice și maladiilor ginecologice, cu impact negativ considerabil pentru calitatea vieții femeilor, cum este endometrioza, miomul uterin și alte maladii ginecologice. Rămâne în atenție problema operației cezariene, a cărei frecvență a crescut considerabil și, deseori, neargumentat, cât și conduita nașterii la pacientele cu cicatrice pe uter, naștere prematură și celor după reproducere asistată. La fel de actuală în ultimii ani este patologia endocrină, înregistrându-se o creștere a gravidelor cu diabet zaharat, boli ale glandei tiroide, iar dereglările metabolice și obezitate creează multiple complicații pentru mamă și făt.

Principalele priorități ale guvernării și autorităților sanitare pentru următoarea perioadă trebuie să devină protecția sănătății reproductive a populației, crearea condițiilor pentru nașterea copiilor sănătoși, prevenirea dizabilității infantile, reducerea mortalității materne și perinatale. O condiție importantă pentru realizarea acestor priorități este fortificarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor medicale, îmbunătățirea calității asistenței medicale, dezvoltarea îngrijirilor medicale tehnologizate. Este necesară continuarea dezvoltării serviciilor medicale specializate pentru femeile cu patologii obstetrică și ginecologică, maladii extragenitale, dezvoltarea și implementarea celor mai noi tehnologii pentru îmbunătățirea diagnosticului, prevenirii și tratamentului afecțiunilor patologice la gravide, femei de vârstă fertilă și nou-născuți.

Astăzi, mai mult ca oricând, este vital necesară dezvoltarea telemedicinei, care creează noi premise și oportunități, facilitând efectuarea la distanță a celor mai complexe operații, examene, consultații etc. De asemenea, este necesar să depunem eforturi comune pentru crearea unui portal informațional unic în domeniul sănătății mamei și copilului, în care vor fi concentrate resurse de informații științifice, educaționale și juridice, ceea ce va contribui la procesul educațional continuu în noile condiții. Aceasta va permite actualizarea cunoștințelor existente, evitarea întreruperii procesului de instruire și accesul la cele mai relevante date. Pe această platforma vor fi publicate informații importante pentru medicii obstetricieni-

2nd class health centers and also able to receive clinical consultancy from abroad (Romania, Ukraine). In short, telemedicine is generally implemented in the following three departments: obstetrics, neonatology and gynecology. Its goals are to facilitate knowledge exchange and communication among professionals, enable long distance consulting, improve the quality of medical assistance and lower the costs of services. Moreover, in the light of the COVID-19 pandemic, the above-mentioned objectives are even more important and opportune for the health system.

Opportunities, challenges and perspectives

Although many successes in obstetrics and gynecology have been achieved to date, there are many important, current issues and challenges, both at a global and regional level, that require the focus of the scientific community and practical medicine. First, we need to focus our efforts on preventing maternal and perinatal mortality, provide care for premature new-borns, improve prenatal diagnosis and reduce birth defects. There is a need for an accelerated development and implementation, on a large scale, of genetic-molecular investigations, assessment of characteristic predictors of a pathological pregnancy and gynecological diseases with considerable negative impact on women's life quality, such as endometriosis, uterine fibroids and other gynecological diseases. The issue of cesarean section remains current, as its frequency has increased considerably, as well as the birth management for patients with scars on the uterus, premature birth and those occurred after assisted reproduction. The same critical situation during the last years is observed regarding the endocrine pathology, with an increase of pregnant women with diabetes, thyroid disease, while metabolic disorders and obesity continue to cause multiple complications for mother and fetus.

The main priorities of the government and health authorities for the next period should be protection of the population's reproductive health, provision of all necessary conditions for the birth of healthy children, infant disability prevention, reduction of maternal and perinatal mortality. An important condition in achieving these priorities is strengthening the technical tools of the medical institutions, improvement of the medical assistance quality and development technology-assisted care. It is necessary to continue the development of specialized medical services for women with obstetric and gynecological pathology, extragenital diseases, as well as the development and implementation of latest technologies to improve the diagnosis, prevention and treatment of pathological diseases affecting pregnant women, women in fertile age and new-borns.

Today, more than ever, there is an essential need in developing telemedicine, which creates new premises and opportunities, facilitating the remote performance of the most complex operations, examinations, consultations etc. It is also necessary to make joint efforts to create a joint informational platform dedicated to maternal and child health, which will provide scientific, educational and legal information resources, thus contributing to the ongoing educational process within the new settings. This will facilitate the update of the exist-

ginecologi, recomandări clinice și protocoale, iar utilizatorii vor putea urmări activitățile științifice și educaționale, toate acestea, contribuind la optimizarea timpului și altor eforturi, indiferent de locul de muncă și reședință.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Pandemia COVID-19 a generat o situație complicată pentru savanți, specialiști în domeniul obstetricii și ginecologiei și, în general, pentru medicina practică, plină de provocări în ceea ce privește particularitățile evoluției și conduitei clinice a sarcinii, nașterii, perioadei postnatale și îngrijirii nou-născutului la femeile infectate cu virusul SARS-CoV-2.

Datele despre COVID-19 la gravide sunt limitate, dar se presupune că femeile însărcinate pot fi grav afectate de unele infecții respiratorii, în consecința modificărilor din organism și ale sistemului imunitar. Totuși, nu există încă nicio dovadă precum că această maladie ar avea un risc mai crescut de dezvoltare a unor forme severe ale bolii pentru femeile gravide, în comparație cu populația generală. Până în prezent, în literatura de specialitate a fost relatat un singur caz al unei gravide la 34 de săptămâni de sarcină, cu o formă severă a infecției cu coronavirus, disfuncție multiplă de organ și sindrom de detresă respiratorie acută. Majoritatea absolută a cazurilor de pneumonie la gravide, provocate de virusul COVID-19 au fost ușoare, cu o evoluție favorabilă, și nu s-au înregistrat decese din cauza infecției. [22, 23].

De asemenea, nu există dovezi despre legătura dintre virusul SARS-CoV-2 și riscul de avort, naștere prematură sau acțiune teratogenă a virusului și transmiterea verticală a virusului de la mamă la făt, atât timp, cât nu există informații despre transmiterea virusului prin secrețiile vaginale. Până în prezent, virusul nu a fost detectat în probele de lichid amniotic sau în laptele matern [24, 25].

Modalitatea de naștere la femeile infectate cu COVID-19 nu prezintă particularități sau teme de prioritate pentru operația cezariană, comparativ cu gravidele la care virusul lipsește și depinde de situația obstetricală existentă, precum și de alte indicații în ce privește starea mamei sau a fătului. Totuși, în cazurile în care starea pacientei infectată se complică, înregistrându-se deteriorarea funcției respiratorii, este necesară finalizarea nașterii prin operația cezariană [26]. În cazurile declanșării a unui travaliu prematur nu se recomandă utilizarea tocolizei pentru întârzierea nașterii și administrarea antenatală a corticosteroizilor [27].

Până în prezent, nu sunt disponibile date despre transmiterea virusului de la mamă la nou-născut prin laptele matern, iar recomandările OMS susțin posibilitatea alăptării [28]. Astfel, lăuzele infectate cu COVID-19 pot alăpta, cu condiția respectării măsurilor de igienă respiratorie și personală în timpul alăptatului, asigurarea aerisirii încăperilor și dezinfectarea suprafețelor atinse. În cazurile în care alăptarea este imposibilă, se recomandă colectarea laptelui prin stoarcerea sânului, iar în situații grave, lactația poate fi blocată și asigurată hrana cu lapte matern de la donator sau, ca excepție, utilizate amestecuri lactate.

Pandemia COVID-19 a impus mai multe restricții, inclusiv

ing pool of knowledge, avoiding the interruption of the training process and access to the most relevant data. The platform would offer a virtual space for publishing the most relevant issues for obstetricians-gynecologists, posting clinical recommendations and protocols. The users will be able to access various documents and useful information, follow scientific and educational activities, thus improving their time and efforts, regardless of the location of their work or residence.

Pandemy caused by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

Amongst many other repercussions, the COVID-19 pandemic has generated a difficult situation for scientists, specialists in obstetrics and gynecology and for applied medicine altogether, with many challenges regarding the particularities of pregnancy evolution monitoring and clinical management, delivery, postnatal period and new-born care for the women infected with SARS-CoV-2 virus.

There are limited data points about COVID-19 in pregnant women, but it is assumed that pregnant women may be severely affected by some respiratory infections as a result of changes occurring within the body and immune system. However, there is still no evidence that this disease has a higher risk of developing severe forms in pregnant women, compared to the general population. At the time of publication, only one case of a pregnant woman at 34 weeks of pregnancy, with a severe form of coronavirus infection, multiple organ dysfunction and acute respiratory distress syndrome, has been reported in the medical literature. The absolute majority of pneumonia cases affecting pregnant women, caused by the COVID-19 virus were mild, with a favorable evolution, and there were no deaths due to infection [22, 23].

Also, there is no evidence of a connection between SARS-CoV-2 virus and miscarriage risk, premature birth or teratogenic action of the virus and vertical infection from mother to fetus, as well as no information to date on virus transmission through vaginal secretions. So far, the virus has not been detected in amniotic fluid samples or in breast milk [24, 25].

The delivery method for women infected with COVID-19 has no particularities or priority to caesarean section, compared to those who do not have the virus, and depends on the existing obstetric situation, as well as other indications regarding the condition of the mother or fetus. However, in cases when the condition of the patient infected with COVID-19 is severe, with impaired respiratory functions, it is necessary to complete the delivery through caesarean section [26]. In cases of premature labor, it is recommended to refrain from using tocolysis to delay the birth and from administration of corticosteroids in the antenatal period [27].

To date, no data is available on the virus transmission from mother to new-born through breast milk, and WHO recommendations [28] support the option of breastfeeding. Thus, women in postpartum, infected with COVID-19, can breastfeed, with the condition that respiratory and personal hygiene measures are observed during the breastfeeding process, ensuring the ventilation of the rooms and disinfection of contact surfaces. In cases where breastfeeding is impossible, it is

a redus considerabil din comunicarea între medic și pacient, efectuarea examenelor profilactice și tratamentelor planice, care influențează negativ domeniul asistenței medicale Mamei și Copilului. Asemenea situații nu pot fi continuate pe termen lung și sunt necesare soluții rezonabile pentru evitarea deteriorării sănătății vulnerabile a mamei și copilului, care ulterior poate fi dificil și costisitor de recuperat. Statul și autoritățile medicale, reieșind din condițiile actuale de evoluție nefavorabilă a situației epidemiologice, cauzate de pandemia COVID-19, care, probabil, va fi de lungă durată, trebuie să organizeze, împreună cu comunitatea academică și științifică, societatea civilă, asigurarea continuității proceselor existente până la pandemie, în special, accesul rapid și calitativ al femeilor la serviciile pre-, peri- și postnatale. În acest context, UNICEF îndeamnă guvernele și furnizorii de servicii medicale să intervină de urgență în următoarele dimensiuni: (1) organizarea în condițiile actuale, pentru femeile însărcinate, a supravegherii antenatale, asistenței calificate la naștere și în perioada postnatală, în conformitate cu standardele existente, precum și conduita medicală profesională legată de COVID-19; (2) asigurarea personalului medical cu echipament de protecție și acordarea priorității lor la testare și vaccinare, odată ce va fi disponibil un vaccin anti-COVID-19, pentru a asigura asistența medicală de înaltă calitate tuturor gravidelor și nou-născuților pe durata pandemiei; (3) acordarea suportului maxim pentru unitățile sanitare în întreprinderea măsurilor de prevenire și control a infecției în timpul nașterii și perioadei postnatale; (4) încurajarea cadrelor medicale pentru efectuarea vizitelor la domiciliu a femeilor însărcinate și a proaspetelor mămici, mai ales la cele din localitățile rurale, zone îndepărtate, folosind echipe mobile și alte metode disponibile, inclusiv organizarea condițiilor de cazare temporară a gravidelor înainte de naștere; (5) alocarea resurselor financiare suficiente pentru achiziționarea materialelor și serviciilor necesare îngrijirii mamei și copilului [29]. Există multe necunoscute referitor la consecințele SARS-CoV-2 asupra sănătății reproductive și amprentele virusului asupra dezvoltării copiilor la femeile, care au suportat infecția COVID-19 în timpul sarcinii. Acestea impun necesitatea realizării în continuare a unor studii complexe pentru obținerea de date relevante.

Concluzii

Specialitatea obstetrică și ginecologie a cunoscut o dezvoltare impunătoare, bogată în inovații, pe parcursul ultimelor decenii. În același timp, mai sunt multe provocări și controverse, ce reprezintă un vast teren de cercetare. Totuși, în pofida faptului că se deschid multiple perspective de evoluție a tehnologiilor în această specialitate, obstetrica și ginecologia continuă să fie un domeniu unic al medicinei, la baza căruia trebuie să fie procesele naturale de procreare și fiziologia materno-fetală, pe care se cuvine să le respecte cercetătorii și medicii practicieni din acest domeniu.

recommended to collect milk for the new-born by squeezing the breast, and only in severe cases, lactation can be blocked and is suggested feeding the baby with a donor milk or, as an exception, powder milk formula can be used. COVID-19 pandemic imposed several restrictions, including a significant reduction in physician-patient communication, prophylactic examinations and planned treatments, which negatively affect both mother and child care. Such situations should not last for a long time and reasonable solutions should be found to avoid damaging the vulnerable health of mother and child, which can then be difficult and costly to recover later. The state and medical authorities, based on the current unfavorable evolution within the epidemiological situation caused by the pandemic COVID-19, which will probably be long lasting, should organize, together with the academic and scientific community, civil society, all conditions needed to ensure the continuity of medical processes existing prior to the pandemic, in particular, fast and qualitative access of women to pre-, peri- and postnatal services. Thus, UNICEF urges governments and healthcare providers to intervene urgently in the following issues: (1) organization of antenatal supervision, qualified delivery and postnatal care for pregnant women, according to current conditions and existing standards, as well as professional medical conduct related to COVID-19; (2) providing protective equipment for medical staff and give them priority in testing and vaccination, once an anti-COVID-19 vaccine is available, in order to allow them the opportunity to continue high quality health care to all pregnant women and new-borns during the pandemic; (3) providing maximum support for health units in undertaking measures to prevent and control infection during birth and the postnatal period; (4) encouraging medical staff to make home visits to pregnant women and new mothers, especially in rural, remote areas, using mobile teams and other available methods, including the facilitation of conditions for temporary accommodation of pregnant women before birth; (5) allocation of sufficient financial resources to purchase materials and services necessary for mother and child care. [29]. There are many unknown issues about the effects of SARS-CoV-2 on reproductive health and the virus impact on the development of children in women who have been infected by COVID-19 during pregnancy. These issues raise the need for further studies to obtain relevant data.

Conclusions

The field of obstetrics and gynecology experienced great development during the last decades. Nonetheless, there are many challenges and controversies, that provide new avenues for research. Even if there is great potential left for future innovative discoveries, obstetrics and gynecology continues to be a unique field of medicine. It is a science based on a natural process of procreation and the maternal-fetal physiology, which should be acknowledged by researchers and medical practitioners in this field.

Referințe / References

- Benson C., Doubilet P. The history of imaging in obstetrics. *Radiology*, 2014; 273 (2S): 92-110.
- Goldberg B. Obstetric US imaging: the past 40 years. *Radiology*, 2000 Jun; 215 (3): 622-9. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn40622. PMID: 10831675.
- Grivell R., Alfirevic Z., Gyte G., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 9.
- Iordache G. Profil de risc clinic și genetic în preeclampsie. Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2016.
- Paladi G., Cernețchi O., Eșanu T., Sârbu Z., Metaxa I., Hodoroaga S., Catrinici L. Obstetrica patologică. Chișinău, 2007; 2: 546.
- Jatinder J., Oommen M. Innovations in neonatal-perinatal medicine: innovative technologies and therapies that have fundamentally changed the way we deliver care for the fetus and the neonate. *World Scientific*, 2011.
- Bahadue F., Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database*. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.
- Saling E., Arabin B. Historic landmarks of perinatal medicine in obstetrics. *J. Perinat. Med.*, 1988; 16 (1): 5-21.
- Gardner R., Sutherland G. Chromosome abnormalities and genetic counseling, 2 ed. New York, 1996.
- Munteanu I. Tratat de obstetrică. București, 2000, 1460 p.
- Wang J., Sauer M. *In vitro* fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006; 2 (4): 355.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 2008; 110 (3): S4-S7.
- Schreuder H., Verheijen R. Robotic surgery. *BJOG. International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2009; 116 (2): 198-213.
- Paladi G., Roșca P., Dondiuc I. Rolul Catedrelor de obstetrică și ginecologie ale USMF „Nicolae Testemițanu” în dezvoltarea științei obstetricale și ocrotirii sănătății mamei și copilului în RM. *Buletin de Perinatologie*, 2010; 4 (48): 17-22.
- Ețco L. Revista tezelor de doctorat, susținute de cercetătorii Departamentului științific al IMSP Institutul Mamei și Copilului la specialitatea Obstetrică și Ginecologie. *Buletinul de Perinatologie*, 2015; 2 (66): 34-40.
- Ețco L. Pagini din istoria fondării și dezvoltării științei obstetrico-ginecologice în USMF Nicolae Testemițanu la 70 ani de activitate. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2015; 6 (63): 50-59. ISSN 1729-8687.
- Stratulat P. Dezvoltarea cercetărilor științifice în domeniul ocrotirii sănătății Mamei și Copilului în RM timp de 20 ani: realizări și perspective. *Buletin de Perinatologie*, 2008; 1 (37): 3-13. ISSN 1810-5289.
- Stratulat P., Curtean A. Proiectul „Modernizarea Sistemului Perinatal din RM”. Realizări principale și perspective (2006-2011). *Buletin de Perinatologie*, Chișinău, 2010; 4 (48): 3-12. ISSN 1810-5289.
- Gațcan Ș., Ețco C., Gilca B., Ețco L. Dinamica indicatorilor de sănătate a mamei și copilului în cadrul etapelor de reorganizare a serviciului perinatalogic în RM. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018; 3 (77): 19-24. ISSN 1729-8687.
- Dondiuc I. Sănătatea maternă în RM: provocări și perspective. Chișinău: CEP Medicina, 2017. 216 p. ISBN 978-9975-82-050-9.
- Stratulat P., Carauș T.; Curteanu A. Metodologia de utilizare a platformei iPath în cadrul implementării Telemedicinii în sistemul perinatal din RM. *Buletin de Perinatologie*, 2010; 4 (48): 45-52. ISSN 1810-5289.
- World Health Organization. Questions and Answers on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>. 18 March 2020.
- COVID-19 Pregnancy Guidelines: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-03-28-covid19-pregnancy-guidance.pdf>.
- Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Holshue M., De Bolt C., Lindquist S. *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382 (10): 929-36. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 3: Published Wednesday 18 March 2020.
- Metodologia privind nașterea la gravidele cu Infecție suspectată / confirmată cu SARS-COV-2/COVID-19, preluarea, îngrijirea și asistența medicală a nou născutului. www.ms.ro.
- WHO. Q&A on COVID-19, pregnancy, childbirth and breastfeeding. 18 March, 2020: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>. Accessed 21 March 2020.
- UNICEF. COVID-19 resources for policymakers and front-line workers. <https://www.unicef.org/coronavirus/covid-19-resources-practitioners>.



ARTICOL SPECIAL

Chirurgia pediatrică: trecut, prezent și viitor

Bernic Jana

Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Bernic Jana, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu” Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Institutul Mamei și Copilului, str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: jana.bernic@usmf.md

Introducere

Chirurgia pediatrică se ocupă cu diagnosticul și tratamentul chirurgical al unei mari varietăți de boli întâlnite la copii, din perioada neonatală până la pubertate 10-18 ani. Ea nu e limitată la o arie anatomică a corpului, cum ar fi toracele sau abdomenul, dar și la patologia aparatului locomotor, acoperind o serie întreagă de boli unice copiilor, ce necesită tratament specific. Un copil nu poate fi tratat în același mod ca un pacient adult de talie mai mică. Deși copilul prezintă aceleași organe și structuri, maturitatea și consistența lor sunt diferite. Chirurgia pediatrică poate fi definită ca o combinație de chirurgie generală, chirurgie plastică, chirurgie toracică, urologie, ortopedie și traumatologie, oncologie, neurochirurgie, anesteziologie și reanimatologie pediatrică, metode de detoxicare extracorporeală, hemodializă, toxicologie, ce se adresează pacientului pediatric.

Descoperiri notorii internaționale

Malformațiile congenitale de geneză ereditară reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nou-născuți, ca urmare a frecvenței, aspectelor etiopatogenice, particularităților clinico-paraclinice, impactului medico-social etc. Conform datelor OMS, malformațiile congenitale afectează aproximativ 1 din 33 nou-născuți și duc la circa 3,2 milioane nașteri de copii cu dizabilități în fiecare an. Se estimează că aproximativ 270.000 de nou-născuți decedază anual în primele 28 zile de viață, având ca factor cauzal anomalii congenitale [2]. Studiile efectuate în ultimii ani de către cercetători la nivel mondial arată, că malformațiile congenitale au impact semnificativ nu numai asupra nou-născuților, dar și asupra familiilor lor, sistemului de sănătate, societății și determină dezabilități majore pe termen lung [11].

În prezent, testele biochimice „screening” ale sarcinii se efectuează când sunt antecedente familiale, personale (con-

SPECIAL ARTICLE

Pediatric surgery: past, present, future

Jana Bernic

Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology „Natalia Gheorghiu”, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Jana Bernic, PhD, univ. prof.

Chair of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology „Natalia Gheorghiu”, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

Mother and Child Institute, 93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: jana.bernic@usmf.md

Introduction

Pediatric surgery deals with the diagnosis and surgical treatment of a wide variety of diseases encountered in children, from neonatal period to puberty 10-18 years. It is not limited to an anatomical area of the body, such as the thorax or abdomen, but also to the pathology of the musculoskeletal system, covering a whole series of diseases unique to children who need specific treatment. A child cannot be treated as a smaller adult patient. Although the child has the same organs and structures, their maturity and consistency are different. Pediatric surgery can be defined as a combination of general surgery, plastic surgery, thoracic surgery and urology, orthopedics and traumatology, oncology, neurosurgery, anesthesiology and pediatric resuscitation, extracorporeal detoxification methods, hemodialysis, toxicology for pediatric patients.

Notorious international discoveries

Due to their frequency, etiopathogenic aspects, clinical and paraclinical features, medical and social impact etc., congenital malformations of hereditary genesis represent a major cause of morbidity and mortality in newborns. According to WHO data, birth defects affect 1 in 33 newborns and lead to about 3,2 million births of children with disabilities each year. It is estimated that approximately 270,000 newborns are detected annually with birth defects in the first 28 days of life [2]. Studies conducted in recent years by researchers worldwide show that birth defects have a significant impact not only on newborns, but also on their families, the health system, society and cause major long-term disabilities [11].

Currently, biochemical “screening” tests of pregnancy are performed when there is a family, personal history (drug use, alcohol, smoking etc.) or polyhydramnios, oligohydramnios

sumul de droguri, alcool, fumat etc.) sau polihidroamniosul, oligohidroamniosul, care sugerează probabilitatea unor anomalii fetale. Dozarea markerilor în serul matern sunt printre cele mai utilizate metode de diagnostic al malformațiilor congenitale. Acestea nu pun viața mamei în pericol și nu pot provoca avort spontan. Un test de sânge frecvent folosit, constituie estimarea alfa-fetoproteinei serice materne, care este o glicoproteidă sintetizată în aria extraembrionară la începutul perioadei de gestație, iar mai apoi și de către ficatul fetal, fiind prezentă în lichidul amniotic, dar excretată de rinichi și creșterea nivelului căreia poate indica o malformație congenitală (hidrops fetal, tumori, ocluzie intestinală). Începând cu anii 80 al secolului XX, în chirurgia pediatrică a apărut oportunitatea de a efectua intervenții chirurgicale în anomaliile de dezvoltare a copilului în perioada prenatală, copilul, care încă nu s-a născut, dar care suferă de o malformație chirurgicală, care amenință viața lui – chirurgia prenatală. Chirurgia fetală a devenit realitate grație implementării ultrasonografiei (USG) cu rezoluție înaltă, tehnica Doppler, care estimează viteza și direcția circulației sangvine, cât și RMN, care apreciază fluxul sangvin între placentă și făt și poate depista malformația congenitală. Astfel, obstetricienii-ginecologi, medicii imagiști-ecografști și chirurgii-pediatri au unit forțele sale pentru a salva viața viitorilor copii. În Franța, 98% din gravide sunt evaluate prin screening-ul ultrasonografic pentru a aprecia morbiditatea reală și letalitatea „ascunsă” [4]. În Rusia, gravidele sunt examinate prin USG la 11-13, 18-20 și 32-34 săptămâni de sarcină. În depistarea anomaliei de dezvoltare a fătului, gravidele vor fi direcționate la un consiliu, care este organizat la baza centrului regional perinatalogic [12].

Amniocenteza este o metodă de examinare, prin care lichidul amniotic este aspirat transabdominal din cavitatea uterină. Prin această metodă se recoltează și studiază celulele din lichidul amniotic. Procedura se practică după 15 săptămâni de sarcină. Câteva cercetări retrospective de cohortă au raportat impactul puncției transplacentare. Ratele de avort au fost similare dacă puncția s-a făcut transplacentar sau transmembranar, dar puncția transplacentară s-a asociat cu creșterea incidenței probelor poluate hemoragice. S-a raportat un risc adițional de avort la pacientele cărora li se practică amniocenteza, în comparație cu pacientele martor, între 0,1%-1,0%, iar literatura mai recentă arată cifre mai aproape de limita de jos. După amniocenteză, riscul de ruptură de membrane este 1-2%. Riscul de avort legat de procedură poate fi mai mic dacă ginecologul este experimentat și familiarizat cu tehnica de amniocenteză. Riscul de avort poate să crească dacă manevra este tentată de mai multe ori, dacă lichidul amniotic este hemoragic și dacă sunt prezente anomalii fetale. Efectul altor factori de risc este mai puțin substanțial [14].

Cercetările efectuate în Italia, în 2013, au demonstrat că în 80% din cazuri anomalii congenitale a fătului sunt depistate de chirurgul-neonatalog. Descoperirea timpurie a malformațiilor congenitale ale fătului sunt importante pentru a preveni complicațiile, mortalitatea, ce poate apărea la această categorie de pacienți.

that suggest the likelihood of fetal abnormalities. Dosage of markers in maternal serum is among the most widely used methods of diagnosing birth defects. They do not endanger the mother's life and cannot cause miscarriage. A commonly used blood test is the estimation of maternal serum fetoprotein-alpha, which is a glycoprotein synthesized in the extra-embryonic area at the beginning of gestation, and later by the fetal liver, being present in amniotic fluid, but excreted by the kidneys and increasing its level, may indicate a congenital malformation (fetal hydrops, tumors, intestinal obstruction). Since the 80s of the twentieth century in pediatric surgery has appeared the opportunity to perform surgery on developmental abnormalities of the child in the prenatal period, the child, who has not yet been born, but who suffers from a life-threatening surgical malformation – prenatal surgery. Fetal surgery has become a reality thanks to the implementation of high-resolution ultrasonography (USG), the Doppler technique, which estimates the speed and direction of blood circulation and MRI, assesses blood flow between the placenta and fetus and can detect birth defects. Thus, obstetricians, gynecologists, ultrasound imagers and pediatric surgeons have joined forces to save the lives of future children. In France, 98% of pregnant women are evaluated by ultrasonographic screening to assess the actual morbidity and „hidden” lethality [4]. In Russia, pregnant women are examined by the USG at 11-13, 18-20 and 32-34 weeks of pregnancy. In detecting the developmental anomaly of the fetus, the pregnant women will be referred to a council, which is organized at the base of the regional perinatalogical center [12].

Amniocentesis is a method of examination by which amniotic fluid is aspirated transabdominally from the uterine cavity. This method collects and studies the cells in the amniotic fluid. The procedure is performed after 15 weeks of pregnancy. Several retrospective cohort studies have reported the impact of transplacental puncture. Abortion rates were similar if the puncture was transplacental or transmembrane, but transplacental puncture was associated with increased incidence of hemorrhagically contaminated specimens. An additional risk of abortion has been reported in patients undergoing amniocentesis, compared to control patients, between 0.1%-1.0%, and more recent literature shows figures closer to the lower limit. After amniocentesis, the risk of membrane rupture is 1-2%. The risk of miscarriage related to the procedure may be lower if the gynecologist is experienced and familiar with the amniocentesis technique. The risk of miscarriage may increase if the maneuver is attempted several times, if the amniotic fluid is hemorrhagic, and if fetal abnormalities are present. The effect of other risk factors is less substantial. Research conducted in Italy, in 2013, showed that in 80% of cases congenital anomalies of the fetus are detected by a neonatologist. Early detection of congenital malformations of the fetus is important to prevent complications, mortality that may occur in this category of patients.

Contribuții autohtone

În acest an, serviciul de chirurgie pediatrică din Republica Moldova împlinește 63 de ani de existență. Înființat în anul 1957, de către academicianul Natalia Gheorghiu, de-a lungul timpului a avut o importanță și o influență majoră asupra evoluției chirurgiei copilului în Republica Moldova. Serviciul dat a fost organizat, conform gândirii chirurgicale a savantului Natalia Gheorghiu, având 40 de paturi în Spitalul Republican de Copii „Emilian Coțaga”. Împreună cu colectivul Clinicii de Chirurgie Pediatrică, în serviciul dat s-au realizat teme științifice variate și extrem de interesante referitor la chirurgia abdominală, urologie, chirurgia toracică, ortopedie și traumatologie, chirurgia nou-născutului, anesteziologie și reanimare pediatrică etc. Dispunând de o activitate de 30 de ani în Spitalul „Emilian Coțaga”, savantul Natalia Gheorghiu și discipolii săi, au oferit tot ce aveau mai bun copiilor cu patologii chirurgicale: capacitatea de muncă, râvna, iscusința în arta chirurgiei, ortopediei, traumatologiei, anesteziologiei și reanimatologiei pediatrice etc. Profesorul, academicianul Natalia Gheorghiu și-a educat discipolii în strictețile chirurgiei de război. Fiind mobilizată în rândurile armatei, a acumulat material și a susținut două teze. În 1948, teza de doctor în științe medicale cu tema: *„Хирургическое лечение ампутированных культей бедра и голени”*, iar în 1954, teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema: *„Экспериментально-морфологический анализ патологического процесса, развивающейся после ампутаций конечности у собак”*. Atunci când își amintea de acea perioadă, era mândră de experiența chirurgiei de război, fiind, totodată, convinsă că documentându-se cu aproape toate aspectele chirurgiei de campanie, rezolvase o serie de probleme cu care chirurgii în timp de pace nu se confruntă în mod direct, decât sporadic. Pentru noi, elevii academicianului Natalia Gheorghiu, a fost o perioadă de zăbucium, dar și de acumulare a noilor cunoștințe în a ne aprofunda în tainele profesiei. În Spitalul Republican de Copii „Emilian Coțaga” s-a fondat nu numai serviciul de chirurgie pediatrică, dar s-a creat o școală în domeniul dat. Anume aceasta a fost cea mai mare realizare și reușită a chirurgilor pediatri, care au activat în această instituție. Aici au fost implementate noi procedee de diagnostic, tratament și profilaxie, care au avut ca scop nu numai diminuarea morbidității și complicațiilor bolilor chirurgicale, dar și scăderea numărului de decese și de invaliditate. Ce a reușit mai apoi serviciul de chirurgie pediatrică, fiind deplasat pe baza IMC. La catedră au fost pregătite și susținute 75 de teze de doctor și 12 de doctor habilitat în științe medicale. Pregătirea specialiștilor prin școala doctorală, secundariat clinic, permit acumularea, perfecționarea cunoștințelor specialiștilor pentru acordarea ajutorului copiilor cu patologii chirurgicale la cel mai înalt nivel. Colaboratorii catedrei sunt specialiști în diferite domenii ale chirurgiei copilului: Eva Gudumac, academician al AȘM, doctor habilitat în științe medicale, Om emerit, profesor universitar, dedică activitatea sa chirurgiei toracice și abdominale. Petru Moroz, dr. hab. șt. med., profesor universitar – renumit traumatolog-ortoped pediatru; Boris Curajos, dr. hab. șt. med., prof. univ., urolog pediatru; Lidia Dolghier, dr. șt. med., specialist în anesteziologie și terapie intensivă a

Local contributions

This year, the pediatric surgery service in the Republic of Moldova celebrates 63 years of existence. Founded in 1957 by academician Natalia Gheorghiu, over time it has had a major importance and influence on the evolution of child surgery in the Republic of Moldova. This service was organized, according to the surgical thinking of the scientist Natalia Gheorghiu, having 40 beds in Emilian Cotaga Republican Children's Hospital. Together with the staff of the Pediatric Surgery Clinic, various and extremely interesting scientific topics related to abdominal surgery, urology, thoracic surgery, orthopedics and traumatology, neonatal surgery, anesthesiology and pediatric resuscitation etc., were developed in this service. Having a 30-year activity in the Emilian Cotaga Hospital, the scientist Natalia Gheorghiu and her disciples offered everything they had best to children with surgical pathology: work capacity, zeal, and skill in the art of surgery, orthopedics, traumatology, anesthesiology and pediatric resuscitation etc. The professor, academician Natalia Gheorghiu, educated her disciples in the strictures of war surgery. Being enrolled in the army, she accumulated material and defended two theses. In 1948, the doctoral thesis on the theme: *“Хирургическое лечение ампутационных культей бедра и голени”*, and in 1954 the PhD thesis on the theme: *“Экспериментально-морфологический анализ патологического процесса, развивающегося после ампутаций конечности у собак”*. When she remembered that period, she was proud of her experience in war surgery, and was convinced that by documenting almost every aspect of field surgery, she had solved a number of problems that peacetime surgeons did not directly face, only sporadically. For us, the students of the academician Natalia Gheorghiu, it was a period of turmoil, but also of accumulation of new knowledge, deepening in the secrets of the profession. In Emilian Cotaga Republican Children's Hospital not only the pediatric surgery service was founded, but a school in this field was created. This was the greatest achievement and success of the pediatric surgeons who worked in this institution. New diagnostic, treatment and prophylaxis procedures were implemented here they aimed not only to reduce the morbidity and complications of surgical diseases, but also to reduce the number of deaths and disabilities. What did the pediatric surgery service succeed in being moved on the base of IMC 75 doctoral theses and 12 PhD theses were developed and defended at the department. The training of specialists at the doctoral school, clinical internship school allows the accumulation, improvement of the knowledge of specialists for providing help to children with surgical pathology at the highest level. The staff of the department are specialists in different fields of child surgery: Eva Gudumac, academician of the ASRM, Honourable Person, PhD, professor dedicates her activity to thoracic and abdominal surgery. Petru Moroz, PhD, professor – well-known pediatric traumatologist-orthopedist; Boris Curajos, PhD, professor, pediatric urologist; Lidia Dolghier, dr. in medicine, specialist in anesthesiology and intensive care of the child. Since April 2002, the Republican Center for Pediatric Surgery has been named after academician Natalia Gheorghiu – Natalia

copilului. Din aprilie 2002, Centrul Republican de Chirurgie Pediatrică poartă numele academicianului Natalia Gheorghiu – Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”. Fondatorii de școli chirurgicale pentru copii Academicianul Academiei de Științe a Moldovei – Eva Gudumac, profesorii Petru Moroz, Șavga Nicolae, Curajos Boris, Dolghier Lidia în continuu dezvoltă direcțiile principale ale chirurgiei pediatrice, ortopediei, traumatologiei, anesteziologiei și terapiei intensive pediatrice. Această structură a fost păstrată pe tot parcursul de când a apărut catedra de chirurgie, ortopedie, anesteziologie și reanimare pediatrică. Începând din 1957, au fost puse bazele și dezvoltate științifico-practic următoarele compartimente ale patologiei chirurgicale la copii: (1) malformațiile congenitale ale nou-născutului, ale copilului (sistemul bronhopulmonar, aparatul digestiv, ortopedie, traumatologie, urologie, neurochirurgie, oncopediatrie etc.). S-au efectuat studii, s-au elaborat noi programe de diagnostic și tratament de către Natalia Gheorghiu și Eva Gudumac (toate compartimentele bolilor chirurgicale ale copilului), P. Moroz și N. Șavga (traumatologie și ortopedie, vertebrologie), B. Curajos (urologie), Tamara Bivol, B. Pîrgaru, Lidia Dolghier, Tatiana Pasicovschi, N. Baculea (anesteziologie și terapie intensivă), V. Petrachi, V. Axentiuc, A. Litovcenco, A. Bajurea, C. Secară (neurochirurgie). (2) Chirurgia nou-născutului – Eva Gudumac, Aglaia Malai, Natalia Sinițina, Pisarenco Aliona, Ina Revenco, Doina Haidarlı. (3) Chirurgia toracică – Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac, Nadejda Andronic, V. Babuci, Tamara Bivol. (4) Chirurgia urgentă – Eva Gudumac, M. Seu, I. Nepaliuc, Lidia Grosu, Rodica Argatu, Rodica Pociumban, integrându-se în echipă, efectuează studii și elaborează noi metode de diagnostic și tratament în malformațiile congenitale bronhopulmonare, mediastinale, ale pericardului, esofagului, utilizând metode endoscopice, laparoscopice etc. (5) Chirurgia tractului digestiv – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Curajos, [V. Radilov](#), Vera Dzero, Nadejda Andronic, [G. Boian](#), V. Boian, A. Jalbă, M. Grăjdieru, O. Lesnic, Alina Dănilă. (6) Urologie pediatrică – [Natalia Gheorghiu](#), B. Curajos, Vera Dzero, Jana Bernic, [A. Munteanu](#), Larisa Seu, I. Zaharia, A. Curajos, E. Ghețeu, V. Roller, Victoria Celac, A. Revenco etc. (7) Ortopedie și traumatologie pediatrică – Natalia Gheorghiu, N. Șavga, P. Moroz, [A. Draganiuc](#), V. Golub, Argentina Moroz-Sandrăsean etc. (8) Combustiologie – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, N. Șavga, Tamara Bivol, [B. Edinac](#), Gh. Vicol, Olesea Prisăcaru, I. Calmațui etc. (9) Neurochirurgie pediatrică – [C. Secară](#), V. Petrachi, V. Axentiuc, A. Litovcenco, Ala Bajurea, A. Pleșco, V. Scutaru etc. (10) Oncopediatrie – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Curajos, N. Șavga, P. Moroz, Vera Dzero, [V. Radilov](#), Larisa Rusu. (11) Afecțiunile septico-purulente – [Natalia Gheorghiu](#), Nadejda Andronic, [V. Radilov](#), Gh. Gîncu, A. Jalbă, G. Boian, Lilia Baranov, Larisa Boiștean, A. Curajos, Liubovi Coroi, I. Negru, I. Ambros. (12) Anesteziologie și reanimatologie, toxicologie, metode aferente de detoxicare (plasmaferază, hemosorbție, hemodializă) – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Pîrgaru, Tamara Bivol, Lidia Dolghier, N. Baculea, Valentina Latăcevschi, Tatiana Pasicovschi, Ion Popa. (13) Afecțiunile parazitare (hidatidoza) – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, V. Babuci, [V. Radilov](#), [Gh. Grosu](#), I. Pascal, [V. Tcacenco](#) etc.

Gheorghiu National Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery. The founders of surgical schools for children, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Moldova Eva Gudumac, professors Petru Moroz, Șavga Nicolae, Curajos Boris, Dolghier Lidia continuously develop the main directions of pediatric surgery, orthopedics, traumatology, anesthesiology and pediatric intensive care. This structure has been preserved since the foundation of the Department of pediatric surgery, orthopedics, anesthesiology and resuscitation. Since 1957, the following compartments of surgical pathology in children have been laid and scientifically and practically developed: (1) Congenital malformations of the newborn, of the child (bronchopulmonary system, digestive system, orthopedics, traumatology, urology, neurosurgery, oncopediatrics). Natalia Gheorghiu and Eva Gudumac carried out studies, developed new diagnostic and treatment programs (all compartments of the child's surgical diseases), P. Moroz and N. Șavga (traumatology and orthopedics, vertebrology), B. Curajos (urology), Tamara Bivol, B. Pîrgaru, Lidia Dolghier, Tatiana Pasicovschi, N. Baculea (anesthesiology and intensive care), V. Petrachi, V. Axentiuc, A. Litovcenco, A. Bajurea, C. Secara (neurosurgery). (2) Newborn surgery – Eva Gudumac, Aglaia Malai, Natalia Sinitina, Pisarenco Aliona, Ina Revenco, Doina Haidarli. (3) Thoracic surgery – Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac, Nadejda Andronic, V. Babuci, Tamara Bivol. (4) Urgent surgery – Eva Gudumac, M. Seu, I. Nepaliuc, Lidia Grosu, Rodica Argatu, Rodica Pociumban, integrating in the team, they perform studies and develop new methods of diagnosis and treatment in congenital bronchopulmonary malformations, mediastinal, pericardium, esophagus. In urgent surgery they use endoscopic, laparoscopic methods etc. (5) Digestive tract surgery – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Curajos, [V. Radilov](#), Vera Dzero, Nadejda Andronic, [G. Boian](#), V. Boian, A. Jalbă, M. Grajdieru, O. Lesnic, Alina Danila. (6) Pediatric urology – [Natalia Gheorghiu](#), B. Curajos, Vera Dzero, Jana Bernic, [A. Munteanu](#), Larisa Seu, I. Zaharia, A. Curajos, E. Ghețeu, V. Roller, Victoria Celac, A. Revenco etc. (7) Pediatric orthopedics and traumatology – Natalia Gheorghiu, N. Șavga, P. Moroz, [A. Draganiuc](#), V. Golub, Argentina Moroz-Sandrăsean and others. (8) Combustiologie – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, N. Șavga, Tamara Bivol, [B. Edinac](#), Gh. Vicol, Olesea Prisăcaru, I. Calmatui etc. (9) Pediatric neurosurgery – [C. Secara](#), V. Petrachi, V. Axentiuc, A. Litovcenco, Ala Bajurea, A. Plesco, V. Scutaru etc. (10) Pediatric Oncology – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Curajos, N. Șavga, P. Moroz, Vera Dzero, [V. Radilov](#), Larisa Rusu. (11) Septic-purulent diseases – [Natalia Gheorghiu](#), Nadejda Andronic, [V. Radilov](#), Gh. Gîncu, A. Jalba, G. Boian, Lilia Baranov, Larisa Boiștean, A. Curajos, Liubovi Coroi, I. Negru, I. Ambros. (12) Anesthesiology and resuscitation, toxicology, related methods of detoxification (plasmapheresis, hemosorption, hemodialysis) – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, B. Pîrgaru, Tamara Bivol, Lidia Dolghier, N. Baculea, Valentina Latăcevschi, Tatiana Pasicovschi, Ion Popa. (13) Parasitic diseases (hydatidosis) – [Natalia Gheorghiu](#), Eva Gudumac, V. Babuci, [V. Radilov](#), [Gh. Grosu](#), I. Pascal, [V. Tcacenco](#) etc.

The use of modern diagnostic techniques allows to perform an economical surgery in relation to the disease and the

Utilizarea tehniilor de diagnostic moderne folosite în timp permit de a efectua o chirurgie economă în raport cu boala și resursele funcționale ale copilului – organism în creștere. Aceasta s-a repercutat pozitiv în evoluția imediată postoperatorie ca și în evoluția îndepărtată (mortalitatea, complicațiile, invalidizarea redusă). Trei mari capitole de patologie pediatrică constituie elementul specific al acestei specialități. Acestea sunt: (1) chirurgia nou-născutului – domeniu foarte modern, dezvoltat abia în ultimii 40-50 de ani, abordează totalitatea patologiei chirurgicale a nou-născutului, în principal, malformațiile majore, cu risc vital, ale diverselor aparate și sisteme. Tehnologiile de diagnostic, tratament, terapie intensivă, nutriție parenterală etc. au contribuit imens la succesul extraordinar realizat de chirurgia neonatală. Astăzi, în marile centre mondiale din țările dezvoltate, din totalitatea cazurilor de nou-născuți cu afecțiuni chirurgicale majore se salvează 92% dintre pacienți. În centrele cu dotare medie, fără tehnologii foarte sofisticate de diagnostic și tratament, procentul vindecărilor este 75%. În Centrul Medical Neonatal Chirurgical, Chișinău, acest procent constituie 50-60%. (2) Chirurgia diverselor malformații. Multitudinea și diversitatea malformațiilor congenitale aparente sau inaparente, cu sau fără risc vital imediat sau ulterior, ce cauzează prejudicii anatomice, funcționale, cosmetice și psihice – reprezintă un vast teritoriu specific chirurgiei pediatrice. Practic aproape nu există malformație congenitală solitară sau multiplă, care în prezent să nu aibă un tratament eficient. Multitudinea malformațiilor, ce interesează aparate și sisteme diverse, a dus la necesitatea apariției subdiviziunilor chirurgiei pediatrice. Exemplu: chirurgia malformațiilor mâinii sau subdiviziunea de ortopedie pediatrică, care abordează patologia rahidiană. În domeniul malformațiilor congenitale și al altor afecțiuni chirurgicale ale nou-născutului, sugarului, copilului (sistemul bronhopulmonar, aparatul digestiv, ortopedie, traumatologie, urologie, neurochirurgie, oncopediatrie etc.) s-au efectuat noi studii, s-au elaborat noi programe de diagnostic și tratament (Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac – toate compartimentele bolilor chirurgicale ale copilului; N. Șavga – traumatologie și ortopedie; P. Moroz – ortopedie-traumatologie; B. Curajos – urologie; Tamara Bivol, B. Pîrgaru, Lidia Dolghier, Tatiana Pasicovschi, N. Baculea – anesteziologie și terapie intensivă; Vera Dzero, Natalia Sinițana, Aglaia Malai, V. Radilov, Nadejda Andronic, Jana Bernic, V. Petrachi, V. Axentiuc, Aliona Pisarenco, Ina Revenco, Alina Dănilă), ceea ce a permis o ameliorare semnificativă a indicilor sănătății copiilor. (3) Chirurgia tumorilor pediatrice. Tumorile extrem de diverse, pe care le întâlnim în vârsta pediatrică, de la nou-născut și până la adolescent, benigne, deseori congenitale, și maligne, cu localizări și extensii diverse, fac ca patologia tumorală a copilului, inclusă în marea specialitate a oncopediatriei, să reprezinte cel de al treilea domeniu specific și propriu chirurgiei pediatrice. Crearea centrelor specializate de oncopediatrie, aplicarea tratamentelor combinate a făcut ca în patologia tumorală malignă a copilului, procentul de supraviețuire să oscileze între 50-60% din totalitatea cazurilor. Studiile efectuate în domeniul dat (Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac, P. Moroz, N. Șavga, B. Curajos, Vera Dzero, Jana Bernic, V. Roller etc.) s-au soldat cu crearea noilor scheme de diagnos-

functional resources of the child – growing body. This had a positive impact on the immediate postoperative evolution as well as on the distant evolution (mortality, complications, reduced disability). Three major chapters in pediatric pathology are the specific element of this specialty. These are: (1) newborn surgery. Very modern field, developed only in the last 40-50 years, addresses the totality of the surgical pathology of the newborn, mainly, major malformations, with vital risk, of the various organs and systems. Technologies for diagnosis, treatment, intensive care, parenteral nutrition etc. have contributed immensely to the extraordinary success of neonatal surgery. Today, in the world's major centers in developed countries, 92% of patients are saved from all cases of newborns with major surgical conditions. In centers with medium endowment, without very sophisticated diagnostic and treatment technologies, the percentage of cures is 75%. In the Neonatal Surgical Medical Center, Chisinau, this percentage is 50-60%. (2) Surgery of various malformations. The multitude and diversity of apparent or inapparent congenital malformations, with or without immediate or further vital risk, which cause anatomical, functional, cosmetic and mental damage – is a vast area specific to pediatric surgery. There is virtually no single or multiple congenital malformation that does not currently have an effective treatment. The multitude of malformations affecting various organs and systems has led to the need for the emergence of pediatric surgery subdivisions. Example: hand malformation surgery or the pediatric orthopedics subdivision that addresses spinal pathology. In the field of congenital malformations and other surgical conditions of the newborn, infant, child (bronchopulmonary system, digestive system, orthopedics, traumatology, urology, neurosurgery, oncopediatrics etc.) new studies have been performed, new programs of diagnosis and treatment have been developed. Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac – all types of surgical disease in children, N. Șavga – traumatology and orthopedics, P. Moroz – traumatology and orthopedics, B. Curajos – urology, Tamara Bivol, B. Pîrgaru, Lidia Dolghier, Tatiana Pasicovschi, N. Baculea – anesthesiology and intensive care, Vera Dzero, Natalia Sinitana, Aglaia Malai, V. Radilov, Nadejda Andronic, Jana Bernic, V. Petrachi, V. Axentiuc, Aliona Pisarenco, Ina Revenco, Alina Danila, facts that significantly improved children's health indices. (3) Pediatric tumor surgery. The extremely diverse tumors that we encounter at pediatric age, from newborn to adolescent, benign, often congenital, and malignant, with various locations and extensions, make the tumor pathology of the child, included in the great specialty of oncopediatrics, to represent the third field specific to pediatric surgery. The creation of specialized oncopediatric centers, the application of combined treatments made that in the malignant tumor pathology of the child, the survival rate ranged between 50-60% of all cases. Studies carried out in this field (Natalia Gheorghiu, Eva Gudumac, P. Moroz, N. Șavga, B. Curajos, Vera Dzero, Jana Bernic, V. Roller etc.) resulted in the creation of new schemes for diagnosis, treatment, prophylaxis of oncological pathology in children. Many other elements create an extremely well-individualized profile for pediatric surgery, with specific diagnostic and therapeutic methods. Interpreting pediatric

tic, tratament, profilaxie a patologiei oncologice la copil. Multe alte elemente creează chirurgiei pediatrice un profil extrem de bine individualizat, cu metode diagnostice și terapeutice specifice. Interpretarea chirurgiei pediatrice ca o chirurgie a adultului miniaturizată este o gravă eroare, care încă se comite, în schimb orice adult cu o afecțiune chirurgicală, dacă întâmplător sau de necesitate este tratat după principiile chirurgiei pediatrice, nu se va comite nici o eroare fundamentală, ce va putea compromite calitatea vieții pacientului [9].

Un rol important în chirurgia pediatrică și anume în chirurgia toracică l-a adus dna academician Eva Gudumac, dr. hab. șt. med., prof. univ., care a susținut teza de dr. hab. șt. med. cu tema: „Патогенетическое обоснование дифференцированной тактики хирургического лечения острой гнойной деструктивной пневмонии у детей” [15]. În urma studiului efectuat a fost elaborată pentru prima dată o schemă de lucru a patogeniei pneumoniei bacteriene distructive la copil. În baza studiilor efectuate, dna academician Eva Gudumac a publicat peste 400 lucrări științifice, peste 20 recomandări metodice, 3 manuale.

O ramură importantă a chirurgiei pediatrice o constituie ortopedia pediatrică. Dl Profesor Petru Moroz a susținut în 1966 teza de doctor în științe medicale la Moscova cu tema: „Хирургическое лечение врожденной косолапости у детей”. În 1988, la Moscova susține teza de doctor habilitat în științe medicale cu tema: „Профилактика деформаций хирургическим лечением сложных переломов дистального конца плечевой кости у детей”. În baza studiilor clinice și științifice a obținut 33 brevete de invenții, 76 propuneri de raționalizare, circa 20 diplome și medalii la diverse expoziții internaționale. A publicat 2 monografii, peste 300 lucrări științifice, 2 protocoale clinice naționale. Dl Profesor, Petru Moroz a perfectat metodele de tratament chirurgical a patologiei congenitale de șold la copil, cu scop de profilaxie a coxartrozei juvenile. A perfectat metodele de corecție chirurgicală a deformităților displastice fizare la copii (umăr, antebraț, femur și gambă). A modernizat osteosinteza fină în fracturile intraarticulare și diafizare la copii. A dobândit o experiență majoră în tratamentul chirurgical al tumorilor benigne osoase la copii cu aloplastie ulterioară. Cu succes a fost implementată metoda de tratament cu aparatul Ilizarov, în consecințele fracturilor, deformități posttraumatice și anomalii congenitale. În perspectivele dezvoltării ortopediei pediatrice se prevede implementarea metodei de osteosinteză TEN, perfectarea algoritmului de tratament în anomaliile congenitale complicate ale aparatului locomotor la copii.

Sandrosean Argentina, dr. șt. med., pentru prima dată a efectuat un studiu complex și multilateral la copii cu malformații multiple congenitale a aparatului locomotor. A fost realizat un studiu al modificărilor biochimice, imunologice, genetice și hormonale la acești copii și la mamele lor. Au fost implementate în practică metode actuale în cercetarea copiilor (ecografia șoldului, rezonanța magneto-nucleară a piciorului). A fost folosită o metodă nouă complexă (cu brevet de invenție) în tratamentul conservator ambulator la copiii cu malformația luxantă de șold și picior strâmb echino-varus congenital. A fost elaborat un algoritm de diagnostic și tratament, principi-

surgery as a miniaturized adult surgery is a serious mistake that is still being made. On the other hand, any adult with a surgical condition, if accidentally or out of necessity is treated according to the principles of pediatric surgery, no fundamental error, which could compromise the patient's quality of life, will be committed [9].

An important role in pediatric surgery, namely in thoracic surgery, was brought by the academician Eva Gudumac, PhD, professor. She defended the PhD thesis on the theme: „Патогенетическое обоснование дифференцированной тактики хирургического лечения острой гнойной деструктивной пневмонии у детей” [14]. Following the study, for the first time, a working scheme of the pathogenesis of destructive bacterial pneumonia in children was developed. Based on the studies conducted, academician Eva Gudumac published over 400 scientific papers, over 20 guidelines, 3 textbooks.

An important branch of pediatric surgery is pediatric orthopedics. Professor Petru Moroz in 1966, in Moscow, defended the doctoral thesis on the theme: „Хирургическое лечение врожденной косолапости у детей”. In 1988, in Moscow, he defended the PhD thesis on the theme: „Профилактика деформаций хирургическим лечением сложных переломов дистального конца плечевой кости у детей”. Based on clinical and scientific studies, he obtained 33 patents, 76 rationalization proposals, about 20 diplomas and medals at various international exhibitions. He published 2 monographs, over 300 scientific papers, 2 national clinical protocols. Professor Petru Moroz developed methods of surgical treatment of congenital hip pathology in children for the purpose of prophylaxis of juvenile hip osteoarthritis. developed the methods of surgical correction of dysplastic deformities in children (shoulder, forearm, femur and leg). He modernized fine osteosynthesis in intraarticular fractures and diaphysis in children. He gained major experience in the surgical treatment of benign bone tumors in children with subsequent alloplasty. The Ilizarov treatment method was successfully implemented with the consequences of fractures, post-traumatic deformities and congenital anomalies. In the perspectives of the development of pediatric orthopedics, the implementation of the TEN osteosynthesis method, the improvement of the treatment algorithm in the complicated congenital anomalies of the locomotor system in children, are foreseen.

Argentina Sandrosean, doctor in medicine, for the first time, performed a complex and multilateral study in children with multiple congenital malformations of the musculoskeletal system. A study of biochemical, immunological, genetic and hormonal changes was performed in these children and their mothers. Current methods have been implemented in practice in children's research (hip ultrasound, magneto-nuclear resonance of the foot). A complex new method (patented) was used in the outpatient conservative treatment in children with dislocating hip and congenital crooked leg malformation. A diagnostic and treatment algorithm was developed, the principles of recovery and dispensary in patients with multiple malformations of the musculoskeletal system, which significantly improved the results of orthopedic treatment [13]. Prospects are in the development and emphasis on neonatal orthope-

ile de recuperare și dispensarizare la bolnavii cu malformații multiple a aparatului locomotor, care a ameliorat semnificativ rezultatele tratamentului ortopedic [13]. Perspectivele sunt în dezvoltarea și punerea accentului pe ortopedia neo-natală. Aceasta prevede diagnosticul precoce, inclusiv prenatal a malformațiilor aparatului locomotor la copil și tratamentul ortopedic efectuat cât mai devreme, ameliorând astfel rezultatele.

Lidia Dolghier a adus contribuții esențiale în anesteziologia pediatrică, efectuând o analiză comparativă a diverselor tipuri de anestezie la pacienții cu patologie ortoped-traumatologică [16].

Contribuții autohtone în dezvoltarea chirurgiei nou-născutului a adus Aglaia Malai, discipolul doamnei academician Eva Gudumac, chirurg pediatru, prin evaluarea prognozării evoluției, diagnosticului precoce, corecția etiopatogenică și profilaxia complicațiilor osteomielitei hematogene acute (OHA) la nou-născuți și copii până la trei luni de viață. Dumneaei a efectuat un studiu complex a intoxicației generale în OHA, prin determinarea concomitentă a conținutului de molecule cu masa moleculară medie (N. Gabrielean, și coaut., 1981), indicele leucocitar de intoxicație (după formula Kalf-Kalif). A apreciat integritatea structurală și activitatea funcțională a membranelor biologice, inclusiv a celor eritrocitare, care depinde, pe deoparte, de capacitatea sistemului de protecție antiperoxidică și, pe de altă parte, de concentrația peroxidelor. Astfel, în prognozarea și diagnosticul precoce, în terapia patologiei infecțioase la nou-născut și la copii de până la 3 luni indicii hidrolazelor lizozomale, a properdinei, a fermenților proteolitici, a sistemului suprarenohipofizar au o mare importanță informațională. După nivelul și dinamica acestora se poate determina gravitatea procesului inflamator, perioada îmbolnăvirii, forma maladiei, gravitatea bolii. Rezultatele acestui studiu au completat și argumentat schema de tratament, plinitudinea reconvenșei în osteomielita hematogenă acută la copii [5].

Luând în considerație reintervențiile chirurgicale pe abdomen, frecvent înregistrate la copii în 1996, a apărut necesitatea de a efectua un studiu a cauzelor acestora, astfel contribuții esențiale în chirurgia abdominală a copilului a adus Grăjdieru Marcel, chirurg pediatru, discipolul doamnei academician Eva Gudumac, a efectuat un studiu complex, multidirecțional observații clinice, metode complexe de laborator (starea sistemului de peroxidare a lipidelor, enzimelor de protecție antiperoxidice, hidrolazelor lizozomale etc., morfologice, microbiologice) la copii cu reintervenții chirurgicale abdominale specificându-se rata complicațiilor postoperatorii în chirurgia abdominală la copii. Utilizarea locală, rațională a remediilor antiproteolitice sintetice, care de comun cu medicația antiproteolitică, dispenzarizarea catamnestică pe o perioadă de 2-4 ani și tratamentul de recuperare, în scopul corecției modificărilor metabolice, au contribuit în mod cert la profilaxia complicațiilor la această categorie de pacenți [8].

Un aport esențial în chirurgia abdominală a adus Jalbă Alexandru, chirurg pediatru, prin studierea aspectelor clinico-biochimice și terapeutice în fistulele intestinale la copii, susținând teza de doctor în științe medicale, în 2003. În urma studiului efectuat, a elaborat un algoritm de diagnostic și tratament în fistulele enterocutate spontane și artificiale la copii.

It provides for the early diagnosis, including prenatal locomotor malformations in children and orthopedic treatment performed as early as possible, thus improving the results.

Lidia Dolghier, made essential contributions in pediatric anesthesiology by performing a comparative analysis of various types of anesthesia in patients with traumatological orthopedic pathology [15].

Local contributions to the development of newborn surgery brought Aglaia Malai – pediatric surgeon, the disciple of academician Eva Gudumac, by evaluating the prognosis of evolution, early diagnosis, etiopathogenic correction and prophylaxis of complications of acute hematogenous osteomyelitis (AHO) in newborns and children up to three months of life. She performed a complex study of general intoxication in AHO by concomitant determination of the content of molecules with average molecular weight (N. Gabrielean and coauthors, 1981), leukocyte intoxication index (according to the formula Kalf-Kalif). She appreciated the structural integrity and functional activity of biological membranes, including erythrocytes, which depends on the one hand on the capacity of the anti-peroxide protection system and on the other hand on the concentration of peroxides. Thus, in the early prognosis and diagnosis, in the therapy of infectious pathology in the newborn and in children up to 3 months, the indices of lysosomal hydrolases, properdin, proteolytic enzymes, adrenohypophyseal system have a great informational importance. According to their level and dynamics, the severity of the inflammatory process, the period of the disease, the form of the disease, the severity of the disease can be determined. The results of this study complemented and argued the treatment regimen, the fullness of recovery in acute hematogenous osteomyelitis in children [5].

Taking into account the surgical reinterventions on the abdomen frequently recorded in children in 1996, the need to conduct a study of their causes arose. So, essential contributions to the abdominal surgery of the child was brought by Marcel Grajdieru, pediatric surgeon, the disciple of the academician Eva Gudumac. He performed a complex, multidirectional study (clinical observations, complex laboratory methodstate of lipid peroxidation system, antiperoxide protection enzymes, lysosomal hydrolases etc., morphological, microbiological methods) in children with abdominal reoperations specifying the rate of postoperative complications in abdominal surgery. The local, rational use of synthetic antiproteolytic remedies, which together with antiproteolytic medication, catamnestic dispensary for a period of 2-4 years and recovery treatment in order to correct metabolic changes, have certainly contributed to prophylaxis complications in this category of patients [8].

An essential contribution in abdominal surgery was made by Alexandru Jalba, pediatric surgeon, by studying the clinical-biochemical and therapeutic aspects in intestinal fistulas in children, defending his doctoral thesis in medical sciences, in 2003. Following the study, he developed a diagnostic algorithm and treatment in spontaneous and artificial enterocutaneous fistulas in children.

A complex study of postoperative abdominal adhesion

Un studiu complex a fost efectuat de dna Baranov Lilia, cu procese patologice aderențiale abdominale postoperatorii. Studiul a avut ca scop estimarea comparativă a activității unor reactanți și mediatori proinflamatori în serul sangvin (substanțele necrotice au fost determinate conform procedurii descris de Sârmeatnicova și coaut., 2002; nivelul oxidului nitric (NO) a fost apreciat prin metoda propusă de Golicov P. și coaut., 1999; dinamica principalelor proteine fazei acute a inflamației: Haptoglobina (HPT), Complementul C3 și factorul properdinic B (FPB) au fost determinate prin metoda turbidimetrică, utilizând trusele de analiză a formei Beckman, Ireland), pentru prognozarea procesului inflamator aderențial intraperitoneal la copii cu formațiuni aderențiale în diverse patologii chirurgicale pe cavitatea abdominală. Cercetările histopatologice au avut rol bine codificat în evaluarea severității procesului inflamator patologic aderențial intraperitoneal, prognozând riscul asocierii unor complicații severe, cât și optimizarea tacticii medico-chirurgicale și a profilaxiei procesului aderențial abdominal. Astfel, prevenirea formării aderențelor impune un diagnostic precis de tratament chirurgical adecvat și îngrijit, hemostază atentă, utilizare de fire monofilament la efectuarea anastomozelor [1].

Un rol aparte aparține dezvoltării urologiei pediatrice. Astfel, Curajos Boris, discipolul doamnei academician Natalia Gheorghiu și doamnei Eva Gudumac, a efectuat un studiu în domeniul urologiei pediatrice, aducând contribuții valoroase în domeniul stenozelor congenitale a uretrei posterioare și consecințelor ei la copii. Tatamentul complex etiopatogenic cu includerea rezecției transuretrale a segmentului stenozat cu uretrotomie de construcție originală, constituie metoda de elecție în rezolvarea stenozei congenitale a uretrei posterioare și complicațiilor ei [5].

Sub conducerea domnului profesor Curajos Boris, a fost efectuat un studiu complex de doamna Bernic Jana. Dumneaei, pentru prima dată a efectuat o cercetare multiplanică și complexă a morbidității în uropatiile malformative și afecțiunile urologice, a factorilor de risc a perioadei antenatale, postnatale la copil, în dezvoltarea infecțiilor de tract urinar. S-a efectuat un studiu al markerilor biochimici în serul sanguin, eritrocite, sistemul de peroxidare lipidică (dialdehida malonică, hidroperoxidii lipidici), protecția antiperoxidică (ciclul glutationic, superoxidismutaza, catalaza). Studiul markerilor biochimici reflectă obiectiv intensitatea procesului inflamator, gravitatea sindromului de endotoxicoză, gradul de alterare a membranelor celulare, caracterul complicațiilor asociate, permit eşalonarea măsurilor terapeutice diferențiate. S-au evaluat markerii biochimici în urină, care au oferit date concludente despre gradul de ischemie tisulară, alterare a membranelor celulare renale, a endoteliului vascular și au constituit un criteriu de prognoză a recidivelor pielonefritei cronice, de prognoză a bolii și pronosticul ei, poziției terapeutice pe care o adoptăm. Elaborarea și implementarea markerilor biochimici în urină a oferit noi posibilități în diagnosticul precoce, tratament, profilaxie, prevenirea recidivelor, a cronicizării urosepsisului, sindromului de disfuncție multiorganică în infecția de tract urinar, în uropatiile malformative la copil. În baza studiului complex pro-

pathological processes was performed by Lilia Baranov. The study aimed at comparatively estimating the activity of some proinflammatory reactants and mediators in the blood serum, necrotic substances (SN) were determined after, according to the procedure described by Saromeatnicova and coauthors, 2002. The level of nitric oxide (NO) was assessed by the method proposed by P. Golicov and coauthors in 1999, the dynamics of the main proteins of the acute phase of inflammation Haptoglobin (HPT), Complement C3 and properdinic factor B (FPB) were determined by the turbidimetric method, using the Beckman shape analysis kits (Ireland) for predicting the intraperitoneal adhesion inflammatory process in children with adrenal formations in various surgical pathologies on the abdominal cavity. Histopathological research has had a well-coded role in assessing the severity of the intraperitoneal adrenal pathological inflammatory process, predicting the risk of severe complications, as well as optimizing medical-surgical tactics and prophylaxis of the adrenal abdominal process. Thus, the prevention of adrenal formation requires an accurate diagnosis of adequate and careful surgical treatment, careful hemostasis, use of monofilament threads when performing anastomoses [1].

A special role belongs to the development of pediatric urology. Thus, Boris Curajos, the disciple of academicians Natalia Gheorghiu and Eva Gudumac conducted a study in the field of pediatric urology, making valuable contributions in the field of congenital stenosis of the posterior urethra and its consequences in children. The etiopathogenic complex treatment with the inclusion of the transurethral resection of the stenotic segment with urethrotomy of original construction is the method of choice in solving the congenital stenosis of the posterior urethra and its complications [5].

Jana Bernic, led by scientific advisor Professor Boris Curajos, carried out a complex study. For the first time, she performed a multiplanar and complex research of the morbidity in malformative uropathies and urological diseases of the risk factors of the antenatal, postnatal periods in the development of urinary tract infections. A study of biochemical markers in blood serum, erythrocytes was performed: lipid peroxidation system (malonic dialdehyde, lipid hydroperoxide), antiperoxide protection (glutathione cycle, superoxidismutase, catalase). The study of biochemical markers objectively reflects the intensity of the inflammatory process, the severity of endotoxemia syndrome, the degree of alteration of cell membranes, the nature of the associated complications, allow the staggering of differentiated therapeutic measures. Biochemical markers in the urine were evaluated, this thing provided conclusive data on the degree of tissue ischemia, alteration of renal cell membranes, vascular endothelium and were a criterion for predicting chronic pyelonephritis recurrences, for predicting the disease and its prognosis, therapeutic measures, that are adopted. The development and implementation of biochemical markers in the urine offered new possibilities in early diagnosis, treatment, prophylaxis, prevention of relapses, chronicity, urosepsis, multiorgan dysfunction syndrome in the urinary tract infection in malformative uropathies in children. Based on this complex study, a working scheme of pathoge-

priu s-a elaborat o schemă de lucru a patogeniei în infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil [3].

Diagnosticul prenatal este posibil la 13-14 săptămâni de gestație. Întreruperea sarcinii e recomandată în ureterohidronefroza bilaterală, gr. V, cu dilatarea marcantă a sistemului calice-bazinet, oligohidroamnios. Postnatal, se recomandă obligatoriu, de a consulta urologul-pediatru, examenul ultrasonografic al sistemului urinar, chiar dacă a fost o suspjecție intranatală și nu sunt semne clinice. Tratamentul este chirurgical prin metode de plastie radicală, uneori etapizat [17].

Oportunități, provocări, perspective

Actualmente, în lume ca și în țara noastră există probleme legate de anomaliile congenitale a fătului, care într-un procent mare prezintă un pericol pentru viața nou-născutului și a viitorului adult. Astfel, specialiștii de peste hotare, cât și din țara noastră se confruntă cu aceeași problemă – copilul cu anomalii multiple, probabilitatea rezolvării acestei deficiențe fetale, complicațiile care pot apărea în timpul intervenției chirurgicale, în postoperator. Gastroschizisul poate să se prezinte prin așa complicație ca volvulusul, cu necroza anselor intestinale încă în perioada intrauterină, cu decesul copilului sau dezvoltarea sindromului de intestin scurt, cu necesitatea copilului de a se afla de durată la alimentație parenterală. Acest tip de complicație apare foarte rar, în 0,5% din cazuri, dar viitorii părinți trebuie să fie informați și despre această variantă de decurgere a procesului patologic. În Franța, Israel, legea permite de a întrerupe sarcina la orice termen a perioadei intrauterine, dacă fătul suferă de o patologie incompatibilă cu viața, ceea ce nu este acceptabil în țara noastră. În Republica Moldova, întreruperea sarcinii se efectuează până la a 21-a săptămână de gestație, ceea ce pune la grele încercări medicii chirurghi, fiind restrânși în timp pentru a primi o hotărâre promptă, corectă. Aceasta nu permite de a acorda o șansă de a se produce un proces reversibil referitor la anomalia congenitală depistată, conduce la întreruperea sarcinii în perioada incipientă a procesului de dezvoltare intrauterină [16].

Intervențiile chirurgicale deschise la făt nu au beneficiat, actualmente, o răspândire largă în medicina practică, din cauza multor complicații, așa ca iminența de avort, scurgerea apelor fetale din uter, infecția. De exemplu: studiile cu referire la eficacitatea intervențiilor chirurgicale deschise pe făt în hernia diafragmatică nu au prezentat o superioritate, nu au îmbunătățit rezultatul final. Acesta se află, la moment, în studiu [7].

Una din cele mai importante probleme o constituie termeni optimi de apreciere și efectuare a intervenției chirurgicale. Se consideră irațional efectuarea intervenției chirurgicale până la a 18-a săptămână de sarcină, în legătură cu mărirea insuficientă a fătului.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Actualmente, la catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică s-a inițiat un studiu, cu referire la modificările multiorganice la copiii, care au suportat infecția cu COVID-19 (creier, ficat, rinichi), prin tehnici de laborator și imagistice.

neis in urinary tract infections in malformative uropathies in children was developed [3].

Prenatal diagnosis is possible at 13-14 weeks of gestation. Abortion is recommended in bilateral ureterohydronephrosis V degree, with marked dilation of the calyx-pelvic system, oligohydroamnios. It is recommended postnatally, to consult a pediatric urologist, make a ultrasonographic examination of the urinary system, even if there was any intranatal suspicion and there are no clinical signs. The treatment is surgical by radical plastic surgery methods, sometimes in stages [16].

Opportunities, challenges, perspectives

Currently, in the world, as well as in our country, there are problems related to congenital anomalies of the fetus, which in a large percentage present a danger to the life of the newborn and the future adult. Thus, specialists from abroad, as well as from our country face the same problem – the child with multiple abnormalities, the probability of resolving this fetal deficiency, complications that may occur during surgery, postoperatively. Gastroschisis may present with such a complication as the volvulus with necrosis of the intestinal loops still in the intrauterine period with the death of the child, or the development of short bowel syndrome with the child's need to be on long-term parenteral nutrition. This type of complication occurs very rarely, in 0.5% of cases, but future parents must be informed about this variant of the pathological process. In France and Israel the law allows to terminate the pregnancy at any time of the intrauterine period, if the fetus suffers from a pathology incompatible with life, which is not acceptable in our country. In our country, the abortion is performed until the 21st week of gestation, which puts surgeons to a difficult test, being restricted in time to make a prompt, correct decision. This does not give a chance to a reversible process, regarding the detected congenital anomaly, to be produced, which leads to the termination of pregnancy in the early period of the intrauterine development process [16].

Open surgeries in the fetus have not currently benefited from a widespread use in practical medicine due to many complications, such as the eminence of abortion, leakage of fetal water from the uterus, infection. For example: studies on the effectiveness of open surgery on the fetus in diaphragmatic hernia did not show superiority, did not improve the final result. It is currently under study [7].

One of the most important problems is the optimal terms of assessment, to perform the surgery. It is considered irrational to perform surgery up to 18 weeks of pregnancy in connection with the insufficient size of the fetus.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

Currently, at the Department of pediatric surgery, orthopedics and anesthesiology, a study, regarding multiorgan modifications in children who have undergone COVID-19 infection (brain, liver, kidneys) by laboratory and imaging techniques, has been initiated.

Concluzii

Decizia referitor la prelungirea sau întreruperea sarcinii, la depistarea anomaliilor de dezvoltare a fătului trebuie de condus la o hotărâre multidisciplinară între chirurg, ultrasonografist, obstetrician-ginecolog, neonatolog, genetic, psiholog, jurist, pentru a crea o concluzie obiectivă despre anomalia depistată, ceea ce ar conduce la minimalizarea nașterii unui copil incurabil.

Referințe / references

1. Baranov L. Particularități de diagnostic și tratament medico-chirurgical în procesele patologice inflamatorii aderențiale abdominale postoperatorii la copil. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2006, 24 p.
2. Bembea M., Covic M., Macovei M., Jurca C. Malformațiile congenitale izolate. *Editor Covic M. Genetica medicală*, Iași: Polirom, 2011, p. 487-492.
3. Bernic J. Infecțiile de tract urinar în uropatiile malformative la copil. Aspecte clinico-paraclinice și medico-chirurgicale. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2008, 54 p.
4. Blondel B., Lelong N., Kermarrec M., Goffinet F. National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2000. Results from the French National Perinatal France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.*, 2012; 41 (4): 5.
5. Covic M. Genetică medicală. Iași, IMF, 1981.
6. Curajos B. Diagnosticul și tratamentul chirurgical diferențiat al stenozei congenitale a uretrei posterioare și consecințele ei la copii. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 1997, 47 p.
7. Deprest J., Brady P., Nicolaidis K., Benachi A., Berg C., Vermeesch J., Garddener G., Gratacos E. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial. *Fetal Neonatal Med.*, 2014; 19: 338-48 e.
8. Grăjdieru M. Reintervențiile chirurgicale abdominale la copil. Aspecte clinico-biochimice și terapeutice. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 1999, 22 p.
9. Gudumac Eva. Rolul chirurgiei pediatrice în ameliorarea calității vieții copiilor din Republica Moldova. *Curierul medical*, Chișinău, 2008; 6 (306): 6-10.

Conclusions

The decision to continue or terminate the pregnancy to identify fetal developmental abnormalities should be made by an interdisciplinary team consisting of a surgeon, ultrasonographer, obstetrician-gynecologist, neonatologist, geneticist, psychologist, lawyer, in order to make an objective conclusion about the detected abnormality, which minimizes the birth of an incurable child.

10. Malai A. Prognozarea evoluției, diagnosticul precoce, corecția etiopatogenică și profilaxia complicațiilor osteomielitei hemato-gene acute la nou-născuți și copii până la trei luni. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 1997, 24 p.
11. Oster M., Lee K., Honein M. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*, 2013; 131 (5): 1502-8.
12. Patel P., Farley J., Impey L., Lakhoo K. Evaluation of a fetomaternal surgical clinic for prenatal counselling of surgical anomalies. *Pediatr. Surg. Im.*, 2008; 24 (4): 391-4.
13. Sandrosean A. Particularitățile de diagnostic și tratament ortopedic la copii cu malformații congenitale multiple ale aparatului locomotor. Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău, 2003, 29 p.
14. Tudorache S., Iliescu D. Ghidurile ISUOG de practică medicală: manevrele invazive utilizate în diagnosticul prenatal. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2016; 48: 256-268. Published online in Wiley Online Library (wileylinelibrary.com) DOI: 10.1002/uog.15945.
15. Гудумак Е. Патогенетическое обоснование дифференцированной тактики хирургического лечения острых гнойной деструктивной пневмонии у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 1986, 27 с.
16. Долгиеру Лидия. Клинико-фармакологическая характеристика анестезии морадолом при ортопедо-травматологических операциях у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинев, 1994, 27 с.
17. Кучеров Ю., Стыгар А., Жиркова Ю., Борисова Н. Пренатальный консилиум при пороках развития плода. *Детская хирургия*, 2016; 20 (4): 211-215.



ARTICOL SPECIAL

Cercetarea în Centrul Științific al Medicamentului: realizări și perspective

Valica Vladimir

Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Valica Vladimir, cercetător științific principal

Centrul Științific al Medicamentului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: vladimir.valica@usmf.md

Introducere

Elaborarea și cercetarea medicamentului au o importanță deosebită, prin faptul că aduc un aport imens dezvoltării societății și progresului științifico-tehnic. Totodată, această activitate constituie astăzi un instrument de investigare, organizare și comunicare a experimentelor și rezultatelor acestora, cu implicarea specialiștilor din diferite ramuri ale medicinei și farmaciei. În acest sens, Centrul Științific al Medicamentului (CȘM) a fost și rămâne în continuare un pilon important în studiul medicamentului atât în țară, cât și peste hotarele ei.

Din punct de vedere istoric, CȘM a fost fondat de Ministerul Sănătății și Protecției Sociale la 14 octombrie 2006, ca o subdiviziune a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, fiind o continuitate a tuturor resurselor fostului Institut Național de Farmacie (primul director – Parii Boris, doctor habilitat în medicină, profesor universitar). De rând cu aceasta, este nevoie de menționat și rolul extrem de important al academicianului Vasile Procopișin, în fondarea atât al INF cât și CȘM.

Strategia de activitate a CȘM este îndreptată spre promovarea științei în spiritul valorilor democrației, al libertății academice și deschiderii spre integrare în comunitatea științifică internațională și în spațiul de cultură și civilizație europeană, cu respectarea identității naționale. Această strategie oferă un cadru general prin care CȘM urmează să-și îndeplinească obiectivul strategic, orientat spre elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi. Obiectivele strategiei definesc principalele aspecte ce caracterizează cercetarea științifică de excelență, pe plan național și internațional, în privința tendințelor, cerințelor, oportunităților și exigențelor. Pilonii de la care se pornește

SPECIAL ARTICLE

Research in the Scientific Center of Medicine: achievements and perspectives

Valica Vladimir

Scientific Center of Medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Valica Vladimir, principal scientific researcher

Scientific Center of Medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: vladimir.valica@usmf.md

Introduction

The elaboration and research of the medicine have special importance, by the fact that they bring a huge contribution to the development of the society and the scientific-technical progress. At the same time, this activity is today a tool for investigation, organization, and communication of experiments and their results, with the involvement of specialists from different branches of medicine and pharmacy. In this sense, the Scientific Center of Medicine (SCM) has been and remains an important pillar in the study of medicine both in the country and abroad.

From a historical point of view, SCM was founded by the Ministry of Health and Social Protection on October 14, 2006, as a subdivision of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, being a continuity of all resources of the former National Institute of Pharmacy (first director being Parii Boris, doctor habilitatus in medicine, university professor). Along with this, it is necessary to mention the extremely important role of academician Vasile Procopișin, in founding both the NIPh and the SCM.

The activity strategy of the SCM is aimed at promoting science in the spirit of the values of democracy, academic freedom, and openness to integration in the international scientific community and the space of European culture and civilization while respecting national identity. This strategy provides a general framework through which the SCM is to fulfill its strategic objective, oriented towards the development and implementation of drugs designed to optimize evidence-based pharmacotherapy. The objectives of the strategy define the main aspects that characterize the scientific research of excellence, at the national and international level, regarding

sunt resursele umane, infrastructura de cercetare, colaborarea în regim de parteneriat inter-, multidisciplinar, geografic și instituțional, managementul proiectelor de cercetare, generând obiectivele specifice, privind cercetarea științifică ale CȘM: (1) studiul compușilor biologic activi din diverse specii de plante și obținute prin sinteză; (2) studii farmaceutice, farmacologice și clinice ale produselor de sinteză cu acțiune antiinfecțioasă, regenerantă, anestezică, expectorantă, anticolinesterazică, psihotropă; (3) studiul complex al formelor farmaceutice elaborate; (4) acordarea în permanență a serviciilor contractuale de transfer tehnologic pentru producătorii autohtoni de medicamente. Obiectivele dezvoltării sectorului inovațional sunt îndreptate spre noi metode de obținere a principiilor biologic active, analiza substanțelor biologic active și a formelor farmaceutice; noi formulări de medicamente, noi procedee de fabricare a formelor farmaceutice, noi metode și procedee de tratament.

Sarcina de bază pusă în fața Centrului este obținerea preparatelor medicamentoase, în primul rând, din materie primă locală, ceea ce va spori accesibilitatea populației la medicamente și va diminua într-o anumită măsură dependența de importul de medicamente. Insuficiența pe piața farmaceutică din RM a medicamentelor eficiente și accesibile încurajează includerea produselor elaborate în schemele terapeutice și de reabilitare, contribuind la suplinirea acestui deficit și, totodată, va duce la rezolvarea unor probleme ce țin de ameliorarea sănătății umane. Unul din principalele argumente rămâne acțiunea polivalentă a acestora, confirmată prin suportul studiilor clinice, ce vor veni să confirme potențialul curativ-profilactic al acestor preparate.

Descoperiri notorii internaționale

Luând ca bază ideea obținerii medicamentelor din diferite surse, cercetările în CȘM s-au axat pe următoarele direcții: (1) produse obținute din materie primă vegetală; (2) produse obținute prin sinteză; (3) produse combinate. Direcțiile menționate sunt obiect de studiu actuale și în activitatea mai multor centre și instituții de cercetare din lume.

Există multe lucrări recent publicate despre elaborarea, fitochimia, activitatea farmacologică, terapia, controlul calității și toxicitatea produselor farmaceutice de origine vegetală [1-4]. Totodată, este nevoie de menționat, că în continuare se fac cercetări pentru extinderea surselor de materie primă vegetală. Printre acestea se regăsește și cercetarea plantelor din genul *Monarda* și genul *Macleaya*, care posedă un spectru larg de acțiune antimicrobiană împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, dar și a fungilor patogeni ale genului *Candida* [7, 8].

Produsele obținute prin sinteză reprezintă o direcție cu potențial vast de cercetare a medicamentului. Pe parcursul anilor, CȘM s-a orientat spre elaborarea produselor de sinteză, preponderent cu acțiune antimicobacteriană, antimicrobiană și antifungică. În ciuda progresului rapid al științei, tratamentul bolilor infecțioase rămâne o problemă serioasă, care se referă la comunitatea științifică, din cauza diferitor factori, care conduc la apariția acestor boli și de asemenea, numărul crescut de microorganisme patogene cu rezistență multiplă la medicamente [9-13]. Nevoia de proiectare a agenților antimicro-

the tendencies, requirements, opportunities, and exigencies. The pillars from which it starts are human resources, research infrastructure, collaboration in inter-, multidisciplinary, geographical and institutional partnership, management of research projects, generating specific objectives for scientific research of the SCM: (1) study of biologically active compounds from various plant species and obtained by synthesis; (2) pharmaceutical, pharmacological and clinical studies of products with different action: antibacterial, antifungal, regenerating, anesthetic, expectorant and anticholinesterasic; (3) the complex study of the elaborated pharmaceutical forms (4) the permanent provision of the contractual services of technological transfer for the local manufacturers of medicines. The objectives of the development of the innovation sector are aimed at new methods of obtaining biologically active principles and analysis of biologically active substances and pharmaceutical forms, new processes for the manufacture of pharmaceutical forms and new formulations of drugs, as well as new methods and procedures of treatment.

The basic task in front of the Center is to obtain medicinal preparations, primarily from local raw materials, that will increase the accessibility of the population to medicines and will diminish to a certain extent the dependence on the import of medicines. The insufficiency on the pharmaceutical market of the Republic of Moldova of efficient and accessible medicines encourages the inclusion of developed products in therapeutic and rehabilitation schemes, contributing to fill this deficit and will also lead to solving problems related to improving human health. One of the main arguments remains their polyvalent action, confirmed by clinical studies that attest to the curative-prophylactic potential of these preparations.

Notorious international discoveries

Based on the idea of obtaining medicines from different sources, the research in the SCM focused on the following directions: (1) products obtained from plant raw materials; (2) products obtained by synthesis; (3) combined products. The mentioned directions are the object of study nowadays in the activity of several research centers and institutions throughout the world. There are many recently published papers on the development, phytochemistry, pharmacological activity, therapy, quality control and toxicity of herbal pharmaceuticals [1-4]. At the same time, it should be mentioned that further research is being done to expand the sources of plant raw materials. The research of plants from the genus *Monarda* and the genus *Macleaya* is among them, they have a wide range of antimicrobial action against gram-positive and gram-negative bacteria, but also pathogenic fungi of the genus *Candida* [7, 8].

Products obtained by synthesis represent a direction with vast potential for drug research. Over the years within the SCM, we have focused on the development of synthetic products, mainly with antimicobacterial, antimicrobial and antifungal action. Despite the rapid progress of science, the treatment of infectious diseases remains a serious problem for the scientific community, due to various factors that lead to these diseases and also the increased number of pathogenic microorganisms with multiple drug resistance [9-13]. The need for the design of new antimicrobial agents is even greater for the

bieni noi este chiar mai mare pentru tratamentul infecțiilor pacienților spitalizați cu transplant de organe, chimioterapie anticancerosă și pentru pacienții cu SIDA [14-17].

Totodată, este nevoie de menționat, că Republica Moldova rămâne în topul țărilor europene cu cele mai multe cazuri de tuberculoză. Un fenomen important în TBC este rezistența la medicamente anti-TBC larg răspândită. Rezistența la medicamente este întâlnită în 105 țări. Aproximativ 9,7% dintre persoanele cu tuberculoză multidrog-rezistentă au chimio-rezistență extinsă [18]. Tratamentul formelor rezistente de tuberculoză este toxic și costisitor, iar rata de succes în mare măsură nesatisfăcătoare. Luând în considerare rapiditatea cu care tulpinile de *Micobacterium* devin rezistente, sunt deosebit de actuale cercetările de dezvoltare de noi medicamente, care implică noi mecanisme pentru tratarea tuberculozei, inclusiv, a celei multidrog-rezistente [19-23].

De rând cu cele spuse mai sus, putem specifica că accentuarea și gestionarea eficientă a vecinătății Republicii Moldova cu UE reprezintă o reală oportunitate, determinată de poziționarea actuală a granițelor UE. Elaborarea Politicilor transfrontaliere ale Republicii Moldova, în special, în cadrul euroregiunilor prezintă o continuitate a aplicării Planului de Acțiune RM-UE, care și-au dovedit, până în prezent, eficiența. CȘM are un șir de acorduri de colaborare și parteneriat, în vigoare, cu diferite instituții din mai multe țări, care vizează, inclusiv, și colaborarea științifică. În ultimii ani, CȘM a fost activ implicat în relații de colaborare cu universități din România, centre de cercetare din Ucraina, Germania, Rusia: UMF „Carol Davila”, București; UMF „Gr. T. Popa”, Iași; UMF „Iuliu Hațieganu” și Universitatea Babeș Bolyai din Cluj-Napoca; Asociația pentru studiul auzului și Clinica Urechii, București; Spitalul Clinic de Recuperare, Iași; Institutul de Farmacologie și toxicologie al AȘ, Kiev; Institutul patologic experimentală, oncologie și radiobiologie R. E. Kravetzki al AȘ, Kiev; Centrul de Studii Clinice Innophar, Ucraina, Cernăuți; Centrul de Medicină Moleculară Max-Delbruck, Berlin, Germania; Clinica ORL a Universității de Medicină acad. I. P. Pavlov, Sankt-Petersburg, Federația Rusă etc.

De asemenea, au fost lansate propuneri de colaborare internațională și propuneri de proiecte bilaterale, perfecționarea cadrelor științifice cu parteneri din Polonia, Austria, Croația, Slovacia, Ungaria, Estonia, Belarus, SUA. CȘM este interesat în consolidarea sistemului național de cercetare-dezvoltare și inovare prin intensificarea cooperării științifice internaționale. Persoane notorii, savanți, cadre didactice au participat la conferințe, congrese organizate în cadrul CȘM, au desfășurat activități didactice în cadrul Programului CEEPUS și vizite de coordonare a activităților de colaborare. Astfel de parteneriate științifice oferă CȘM oportunitatea neprețuită de a colabora cu specialiști de marcă din diversele domenii de activitate.

Contribuții autohtone

Pe parcursul anilor, tematica cercetărilor științifice ale CȘM a fost într-o dezvoltare dinamică, domeniul principal fiind medicamentul. Tema proiectului instituțional în baza căruia activează CȘM este: „Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor

treatment of infections in hospitalized patients with organ transplantation, anticancer chemotherapy and for AIDS patients [14-17].

At the same time, it should be mentioned that Republic of Moldova remains at the top of European countries with most cases of tuberculosis. An important phenomenon in TB is the widespread resistance to anti-TB drugs. Drug resistance is found in 105 countries. Approximately 9.7% of people with multidrug-resistant tuberculosis have extensive chemoresistance [18]. Treatment of resistant forms of tuberculosis is toxic and expensive, and the success rate is largely unsatisfactory. Given the rapidity with which *Micobacterium* strains are becoming resistant, research into the development of new drugs, involving new mechanisms for the treatment of tuberculosis, including multidrug-resistant, is particularly relevant [19-23].

Along with the above, we can specify that the emphasis and efficient management of Moldova's neighborhood with the EU is a real opportunity, determined by the current positioning of EU borders. The elaboration of the Cross-border Policies of the Republic of Moldova, especially within the Euroregions presents a continuity of the application of the Moldova-EU Action Plan, which has proved, so far, their efficiency. The SCM has a series of collaboration and partnership agreements in force with various institutions in several countries, which also include scientific collaboration. In recent years, SCM has been actively involved in collaboration relations with Romanian universities, research centers in Ukraine, Germany, Russia: UMPh “Carol Davila”, Bucharest; UMPh “Gr. T. Popa”, Iasi; UMPh “Iuliu Hatieganu” and Babes Bolyai University of Cluj-Napoca; Association for the Study of Hearing and Ear Clinic (Bucharest), Iasi; Clinical Rehabilitation Hospital; Institute of Pharmacology and Toxicology of the AS, Kiev; Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology R. E. Kravetzki of the AS Kiev; Innophar – Ukraine Clinical Studies Center (Chernivtsi); Max-Delbruck Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany; ORL Clinic of the University of Medicine acad. I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation etc.

Proposals for international collaboration and proposals for bilateral projects, improving scientific staff with partners from Poland, Austria, Croatia, Slovakia, Hungary, Estonia, Belarus, USA. The Scientific Center of Medicine is interested in strengthening the national system of research, development and innovation by intensifying international scientific cooperation. Notorious people, scientists, teachers participated in conferences, congresses organized within the SCM, carried out teaching activities within the CEEPUS Program and visits to coordinate collaboration activities. Such scientific partnerships offer the SCM the invaluable opportunity to collaborate with brand specialists in the various fields.

Local contributions

Over the years, the theme of the SCM's scientific research has been in a dynamic development, the main field being the medicine. The theme of the institutional project based on which SCM activates is: “Complex research in the field of elaboration and implementation of new pharmaceutical forms of medicines of herbal origin and obtained by synthesis”. Given the

de origine vegetală și obținute prin sinteză”. În condițiile dezvoltării ascendente a industriei farmaceutice autohtone, știința medicamentului contribuie atât direct, cât și indirect la dezvoltarea durabilă a țării prin majorarea securității farmaceutice a țării și, ca rezultat – îmbunătățirea calității vieții, accesibilitatea populației la medicamente, crearea noilor locuri de muncă etc.

În această perioadă, în cadrul CȘM au fost elaborate și implementate o serie de proiecte de cercetare, și anume:

- proiecte instituționale aplicative: 06.420.039A „Elaborarea, studierea, producerea și standardizarea medicamentelor autohtone din materie primă locală”, 2006-2010; 11.817.09.15A „Studii privind elaborarea și implementarea unor medicamente indigene destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi”, 2010-2014; 15.817.04.44A „Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor de origine vegetală și obținute prin sinteză”, 2015-2019.
- proiecte în cadrul programului de stat: 16.00353.80.01A „Elaborarea produselor farmaceutice în baza design-ului molecular a unor noi substanțe chimice cu acțiune antituberculoasă și antineoplazică”, „Design-ul substanțelor chimice și dirijarea arhitecturii materialelor pentru diverse aplicații”, 2015-2016; 20.80009.8007.14 „Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare”, 2020-2023 (în derulare).
- proiecte de transfer tehnologic, scontate cu producerea mai multor medicamente noi autohtone: „Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-Hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice”, 2007-2008; „Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adevzivă”, 2010-2011; „Elaborarea și implementarea soluției antiseptice pentru mâini Aseptomin-RNP”, 2012-2013; „Implementarea în practică a siropului de păducel cu acțiune antihipertensivă”, 2012-2013.

Proiectele de inovare și transfer tehnologic au fost realizate în parteneriate cu întreprinderi farmaceutice, care sunt interesate în procese de cercetare și dezvoltare pentru susținerea activităților cu caracter economic performant.

CȘM a participat și în numeroase proiecte internaționale de cercetare bilaterale moldo-române (București 2014-2015, 2016-2018; Cluj-Napoca 2016-2018; Iași 2016-2018); moldo-belarus (Minsk 2019-2020). În cadrul acestor proiecte au fost sintetizate substanțe chimice noi, derivați ai norfloxacinii, s-a elaborat un preparat farmaceutic inovator sub formă de picături auriculare și au fost obținuți 3 compuși sintetici din grupul propiltiodiazolochinazolinonei. Aceste proiecte au contribuit la integrarea cercetătorilor autohtoni în grupuri de cercetare internaționale, la instruirea tinerilor cercetători în tehnici moderne de sinteză, analiză și testare a efectelor biologice, la stabilirea colaborărilor, care vor continua și în alte proiecte și la creșterea vizibilității științifice prin realizarea de publicații la nivel înalt în reviste internaționale cu factor de impact.

upward development of the domestic pharmaceutical industry, drug science contributes both directly and indirectly to the sustainable development of the country by increasing the country's pharmaceutical security and, as a result – improving the quality of life, accessibility to medicines, creating new jobs etc.

During this period, a series of research projects were developed and implemented within the SCM, namely:

- applied institutional projects: 06.420.039A “Development, study, production and standardization of domestic medicines from local raw materials”, 2006-2010; 11.817.09.15A “Studies on the development and implementation of indigenous medicines for the optimization of evidence-based pharmacotherapy”, 2010-2014; 15.817.04.44A “Complex research in the field of development and implementation of new pharmaceutical forms of drugs of plant origin and obtained by synthesis” 2015-2019.
- project within the state program: 16.00353.80.01A “Development of pharmaceutical products based on the molecular design of new chemicals with antituberculous and antineoplastic action”; “Design of chemicals and directing Materials Architecture for various applications”, 2015-2016; 20.80009.8007.14 “Complex research for the development of new local antiinfective pharmaceuticals for optimizing the pharmacotherapy of dental, oropharyngeal and ear disorders”, 2020-2023 (ongoing).
- technology transfer projects, resulting with the production of several new local medicines: “Implementation in the medical practice of Neamon-Hepa capsules for the treatment and prophylaxis of liver cirrhosis”, 2007-2008; “Implementation in the medical practice of products Floralghin, ointment and Floralghin, adhesive toothpaste”, 2010-2011; “Development and implementation of the antiseptic solution for hands Aseptomin-RNP”, 2012-2013; “Implementation in the practice of hawthorn syrup with antihypertensive action”, 2012-2013.

Within the innovation and technology transfer project, partnerships have been established with pharmaceutical companies, which are interested in research and development processes to support high-performance economic activities.

SCM has also participated in numerous international bilateral research projects: Moldovan-Romanian (Bucharest, 2014-2015, 2016-2018; Cluj-Napoca, 2016-2018; Iasi, 2016-2018); Moldo-Belarus (Minsk, 2019-2020). New chemicals, norfloxacin derivatives, were synthesized in these projects, an innovative pharmaceutical preparation was developed in the form of ear drops and 3 synthetic compounds were obtained from the propylthiodiazoloquinazolinone group. These projects have contributed to the integration of local researchers in international research groups, to the training of young researchers in modern techniques of synthesis, analysis and testing of biological effects, to the establishment of collaborations that will continue in other projects and to increased scientific visibility by high level publishing in international journals with impact factor.

During the last years within the SCM, a series of scientific results have been obtained that refer to the products obtained from vegetable raw material. The phytochemical study of the

Pe parcursul ultimilor ani, în cadrul CȘM au fost obținute o serie de rezultate științifice care se referă la produsele obținute din materie primă vegetală. S-a efectuat studiul fitochimic al principiilor farmacologic active din speciile *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde și *Monarda fistulosa* L., introduse în cultură pe teritoriul CȘCPM, USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și genul *Crataegus*, specia *Hypericum perforatum* L., specia *Chelidonium majus* L., colectate din flora spontană a RM.

S-a elaborat o nouă tehnologie de izolare a alcaloizilor benzofenantridinici sanguinarină și cheleritrină – în formă de bisulfati din frunze de maclee. Tehnologia propusă nu utilizează solvenți cu conținut de halogeni sau alte substanțe toxice și este inofensivă pentru sistemul ecologic. De asemenea, s-au elaborat procedee de purificare a alcaloizilor izolați și transformarea lor în salicilați – o nouă formă chimică, mai lipofilă, cu destinație topică. S-a elaborat procedeul tehnologic de obținere a uleiului volatil de monardă îmbogățit cu timochinonă. Ca urmare, din materia primă autohtonă au fost obținute substanțele active: „Sanguiritrin” (suma alcaloizilor benzofenantridinici, în formă de bisulfati), care se utilizează pentru prepararea formelor farmaceutice de uz intern și extern cu acțiune antimicrobiană, antifungică și anticolinesterazică; „Sanguirisal” (suma alcaloizilor benzofenantridinici, în formă de salicilați) și „Ulei volatil de monardă cu timochinonă”, poate fi utilizată pentru prepararea formelor farmaceutice de uz extern cu acțiune antimicrobiană și antifungică. Pe baza produselor vegetale și substanțelor active obținute din plantele de monardă și maclee au fost elaborate formele farmaceutice: „Extract fluid de monardă”, „Tinctură de monardă”, „Sirop de monardă”, „Ulei volatil de monardă 1%, soluție cutanată”, „Ulei volatil de monardă 5%, picături bucofaringiene”, „Sanguirisal 0,25%, soluție cutanată”. Studiile efectuate au permis elaborarea standardelor de calitate pentru produsele vegetale „Frunze de maclee” și „Părți aeriene de monardă”, precum și pentru formele farmaceutice elaborate, conform cerințelor Farmacopeei Europene și legislației naționale în vigoare.

Studiul compușilor biologic activi din specia *Hypericum perforatum* L. s-a soldat cu elaborarea unui procedeu relativ simplu de obținere a substanței farmaceutice – Hiperforină de dietilamoniu, din extractele hidroalcoolice de sunătoare, fără izolarea preventivă a hiperforinei, care posedă efect antidepresiv, antimicrobian, antitumoral [35, 36].

În studiul farmaceutic al plantei de rostopască (*Chelidonium majus* L.), de asemenea, a fost elaborat un nou procedeu simplu, ieftin și cu randament înalt de izolare din părți aeriene a coptizinei, în formă de bisulfat de Coptizină, care are mai multe acțiuni farmacologice: hepatoprotectoare, coleretice, antivirală, antimicrobiană, antiinflamatoare, antitumorală [37].

Nu în ultimul rând, este nevoie de menționat și „Siropul de păducel”, obținut din materie primă locală „Flori și frunze de păducel” și utilizat în tratamentul maladiilor cardio-vasculare. Acest produs a fost implementat în producerea industrială (producător autohton „Depofarm” SRL, Republica Moldova).

Majoritatea substanțelor active obținute, cât și produsele farmaceutice elaborate, necesită continuarea cercetărilor, preponderent farmacologice și clinice.

pharmacologically active principles of the species *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde and *Monarda fistulosa* L., introduced in culture on the territory of SCMPC, SUMPh “Nicolae Testemițanu”, as well as the genus *Crataegus*, species *Hypericum perforatum* L., species *Chelidonium majus* L. collected from the spontaneous flora of RM.

A new technology has been developed to isolate benzophenanthridine alkaloids sanguinarine and chelerythrine – in the form of bisulphates from the leaves of maclee. The proposed technology does not use solvents containing halogens or other toxic substances, and is harmless to the environment. Processes have also been developed for the purification of isolated alkaloids and their transformation into salicylates – a new, more lipophilic, topical chemical form. The technological process for obtaining volatile monard oil enriched with thymoquinone has been developed. As a result, the active substances were obtained from the local raw material: “Sanguiritrin” (sum of benzophenanthridine alkaloids, in the form of bisulphates), which is used for the preparation of pharmaceutical forms for internal and external use with antimicrobial, antifungal and anticholinesterase action; “Sanguirisal” (sum of benzophenanthridine alkaloids, in the form of salicylates) and “Monard volatile oil with thymokinone”, can be used for the preparation of pharmaceutical forms for external use with antimicrobial and antifungal action. Based on herbal products and active substances obtained from monard and maclee plants, the pharmaceutical forms were developed: “Monard fluid extract”, “Monard tincture”, “Monard syrup”, “Monard volatile oil 1%, skin solution”, “Monard volatile oil 5%, oropharyngeal drops”, “Sanguirisal 0.25%, skin solution”. The studies carried out allowed the elaboration of quality standards for the vegetal products “Maclee leaves” and “Aerial parts of monard”, as well as for the elaborated pharmaceutical forms, according to the requirements of the European Pharmacopoeia and the national legislation in force.

The study of biologically active compounds of the species *Hypericum perforatum* L. resulted in the development of a relatively simple process for obtaining the pharmaceutical substance – Diethylammonium hyperforin, from St. John’s wort hydroalcoholic extracts, without preventive isolation of hyperforin, which has antidepressant and antimicrobial effect [35, 36].

The pharmaceutical study of the celandine plant (*Chelidonium majus* L.) also developed a new simple, inexpensive and high yield process of isolation of aerial parts of coptizine, in the form of Coptizine bisulfate that has several pharmacological actions: hepatoprotective, choleric, antiviral, antimicrobial, antiinflammatory, antitumor [37].

Last but not least, “Hawthorn Syrup” should be mentioned, obtained from the local raw material “Hawthorn flowers and leaves” and used in the treatment of cardiovascular diseases. This product was implemented in industrial production (domestic producer “Depofarm” SRL, Republic of Moldova).

Most of the active substances obtained as well as the developed pharmaceutical products require further research, mainly pharmacological and clinical.

Regarding the products obtained by synthesis, research in recent years has been directed towards the development

Pentru produsele obținute prin sinteză, cercetările în ultimii ani au fost îndreptate spre elaborare de medicamente cu acțiune antimicobacteriană și antifungică. Motivul alegerii acestei direcții a fost dictat de situația, că Republica Moldova este printre cele mai importante țări europene cu cea mai mare rată de tuberculoză. Conform datelor OMS, incidența globală a tuberculozei în Moldova a depășit de aproximativ 3 ori media înregistrată în Regiunea Europeană OMS (110 comparativ cu 40 de cazuri la 100.000 de persoane). În acest context, OMS a estimat pentru Republica Moldova în 2018 o incidență de 154 de cazuri la 100.000 de persoane, înregistrând 100 de cazuri la 100.000 de persoane [24-26]. De-a lungul anilor, în ciuda realizărilor remarcabile ale medicamentului, tuberculoza (TBC) rămâne o boală răspândită, una dintre primele zece cauze de deces pentru populația globală [27]. Luând în considerare rapiditatea cu care tulpinile de *Micobacterium* devin rezistente, sunt deosebit de actuale cercetările de dezvoltare de noi medicamente, care implică noi mecanisme pentru tratarea tuberculozei, inclusiv a celei multidrog-rezistente.

Sunt bine cunoscute proprietățile curative, inclusiv antituberculoase ale alcaloidului Tryptanthrin, însă utilizarea triptantrinei în calitate de substanță activă cu acțiune antituberculoasă este imposibilă din cauza toxicității înalte [28, 29].

În baza docking-ului molecular, în cadrul Institutului de chimie au fost obținuți mai mulți compuși de sinteză. Printre chinazolinone substituie sunt deja cunoscute substanțe cu activitate anticanceroasă, anticonvulsivantă, antibacteriană, antifungică, citotoxică, antimicrobiană [30-32]. Cel mai mare interes îl reprezintă derivații S-Me ai chinazolinonei [33, 34]. Propiltiohinotiazolul este un derivat de chinazolinonă, testat la activitate antimicobacteriană, cu o inhibiție de 100% a tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) la o concentrație minimă de inhibiție de 6.25 μg/ml, în comparație cu Rifampicina [22]. Substanța nu este toxică, fiind clasată în categoria 5 (DL50 >5000 mg/kg, p.o.) [23]. Această substanță este cercetată complex în vederea elaborării unui nou produs farmaceutic antimicobacterian.

În cadrul Laboratorului de evaluare preclinică și clinică a medicamentului al CȘM a fost implementată audiologia experimentală pentru evaluarea efectelor ototoxice și otoprotectoare a produselor medicamentoase (unică în regiunea transfrontalieră). A fost determinată eficacitatea otoprotectoare a preparatelor medicamentoase Neamon-hepa (elaborat anterior în cadrul CȘM). De rând cu cele menționate, a fost determinată toxicitatea acută la peste 20 substanțe medicamentoase; toxicitatea subcronică pentru 8 substanțe medicamentoase; evaluată activitatea hepatoprotectoare preclinică la 2 produse medicamentoase; au fost monitorizate 2 studii clinice de determinare a eficacității și inofensivității produselor medicamentoase (Neamon-hepa capsule, Flamena emulsie).

În cadrul CȘM a fost elaborată teza de doctor habilitat în științe medicale „Eficacitatea diagnosticului și farmacoterapiei afecțiunilor analizatorului auditiv” (autor – Sergiu Parii, dr. șt. med., conf. cercet.), axată pe cercetări științifice interdisciplinare complexe a unor preparate medicamentoase combinate cu principii active de sinteză și naturiste și cercetarea inofensivității farmacologice și eficacității otoprotectoare,

of drugs with antimycobacterial and antifungal action. The reason for choosing this direction was dictated by the situation that the Republic of Moldova is among the most important European countries with the highest rate of tuberculosis. According to WHO data, the overall incidence of tuberculosis in Moldova has exceeded about 3 times the average recorded in the WHO European Region (110 compared to 40 cases per 100,000 people). In this context, the WHO estimated for the Republic of Moldova in 2018 an incidence of 154 cases per 100,000 people, registering 100 cases per 100,000 people [24-26]. Over the years, despite the remarkable achievements of the drug, tuberculosis (TB) remains a widespread disease, one of the top ten causes of death for the global population [27]. Given the rapidity with which *Micobacterium* strains are becoming resistant, research into the development of new drugs, involving new mechanisms for the treatment of tuberculosis, including multidrug-resistant, is particularly relevant.

The healing properties are well known, including the anti-tuberculosis ones of the alkaloid Tryptanthrin, but the use of triptanthrine as an active substance with antituberculous action is impossible due to its high toxicity [28, 29].

Based on molecular docking, several synthetic compounds were obtained at the Institute of Chemistry. Substituted quinazolinones are already known substances with anticancer, anticonvulsant, antibacterial, antifungal, cytotoxic, antimicrobial [30-32] activities. The greatest interest present the S-Me derivatives of quinazolinone [33, 34]. Propylthiohinotiazole is a quinazolinone derivative, tested for antimycobacterial activity, with 100% inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv strains (ATCC 27294) at a minimum inhibitory concentration of 6.25 μg/ml compared to Rifampicin [22]. The substance is not toxic, being classified in category 5 (LD50 >5000 mg/kg, p.o.) [23]. This substance is being researched complexly in order to develop a new antimycobacterial pharmaceutical product.

Within the Preclinical and Clinical Evaluation of Medicines Laboratory of the SCM, experimental audiology was implemented to evaluate the ototoxic and otoprotective effects of medicinal products (unique in the cross-border region). The otoprotective efficacy of the drug preparation Neamon-hepa (previously developed within the SCM) was determined. Along with those mentioned, the following were performed: determination of acute toxicity of over 20 drugs, subchronic toxicity of 8 drugs, evaluation of preclinical hepatoprotective activity of 2 medicinal products, monitoring of 2 clinical trials to evaluate the efficacy and safety of medicinal products approved by MH RM (Neamon-hepa capsules, Flamena emulsion).

Within the SCM, the thesis of doctor habilitat in medical sciences “Efficiency of the diagnosis and pharmacotherapy of the auditory analyzer diseases” was elaborated (author – Sergiu Parii, PhD, associate professor), focused on complex interdisciplinary scientific research of combined medicinal preparations with active synthetic and natural principles and research on pharmacological safety and otoprotective efficacy, as well as the elaboration of prognostic principles of vocal audiometry parameters, efficacy of pharmacotherapeutic treatment and hearing aids in ear diseases.

precum și elaborarea principiilor de pronostic a parametrilor audiometriei vocale, a eficacității tratamentului farmacoterapeutic și protezării auditive în afecțiunile urechii.

Actualmente, sunt la diferite etape de elaborare mai multe proiecte de cercetare: de doctor habilitat în științe farmaceutice (Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.); de doctor în științe farmaceutice (doctoranzii – Uncu Andrei, Nicolai Eugeniu, Podgornii Ana, Mazur Ecaterina, Fursenco Cornelia, Drumea Maria, Ștefăneț Tatiana).

Rezultatele activității științifice, obținute în cadrul Centrului Științific al Medicamentului, pe perioada 2015-2019 sunt reflectate în 247 lucrări publicate, dintre care: articole în reviste științifice în străinătate ISI, cu factor de impact / alte reviste științifice atestate – 13/10 articole în reviste științifice în țară – 30; articole în culegeri, în țară / în străinătate – 2/3; publicații științifice electronice 5; comunicări orale / postere la manifestări științifice din țară – 26/35; rezumate publicate la manifestări științifice din țară – 74; comunicări orale / postere la manifestări științifice de peste hotare – 24/39; rezumate publicate la manifestări științifice de peste hotare – 109; rezultate menționate cu medalii de aur la expoziții și saloane în țară / peste hotare – 19; alte distincții de apreciere a rezultatelor cercetărilor și elaborărilor (premiu, diplome, mențiuni) – 15; metode noi documentate – 1; procedee documentate – 11.

Oportunități, provocări, perspective

Trebuie de menționat că insuficienta și instabila finanțare au provocat anumite fenomene negative, care au afectat potențialul științific existent: învechirea parțială a bazei materiale și tehnico-științifice și reducerea afluxului cadrelor tinere etc. Cu toate acestea, au fost depuse eforturi importante pentru păstrarea potențialului științific uman. În pofida dificultăților cu care ne-am confruntat putem semnala o creștere importantă a eficienței activității științifice, exprimată prin sporirea numărului de publicații științifice, inclusiv peste hotare, în total, și la un cercetător. Elaborările științifico-tehnologice, prezentate la diverse târguri și expoziții naționale și internaționale, au fost menționate cu diferite distincții prestigioase. Acest fapt s-a datorat în mare măsură fenomenului numit „efectul inerției” (utilizarea informației științifice și științifico-experimentale acumulate anterior) și, în primul rând, extinderii și consolidării relațiilor științifice internaționale de colaborare și cooperare.

Pentru eficientizarea activității științifice, sunt binevenite măsuri de consolidare a potențialului de cercetare, precum extinderea colaborării internaționale cu centrele universitare și de cercetare din alte state în vederea accesării fondurilor și programelor europene finanțate de UE, determinarea surselor financiare necesare pentru stimularea materială a cadrelor de cercetare pentru elaborarea proiectelor; intensificarea elaborării articolelor științifice publicate în reviste recenzate internaționale și revistele recenzate naționale din categoria B și C, consolidarea parteneriatului dintre mediul universitar și de afaceri prin realizarea cercetărilor aplicative pe baze contractuale cu diverse instituții și agenți economici.

Dezvoltarea cercetării în domeniul medicamentului trebuie să răspundă constrângerilor majore existente la nivel regional și național. Studiile desfășurate în diverse Universități și In-

Along with this, it is necessary to mention that several research projects are being elaborated at different stages: of doctor habilitat in pharmaceutical sciences (Livia Uncu, PhD, associate professor), of doctor in pharmaceutical sciences, (doctoral students – Uncu Andrei, Nicolai Eugeniu, Podgornii Ana, Mazur Ecaterina, Fursenco Cornelia, Drumea Maria, Ștefăneț Tatiana).

The results of the scientific activity, obtained within the Scientific Center of Medicine for the period 2015-2019 are reflected in 247 published papers of which: articles in ISI abroad scientific journals, with impact factor / other certified scientific journals – 13/10; articles in domestic scientific journals – 30; articles in collections, in the country / abroad – 2/3; electronic scientific publications – 5; oral communications / posters at scientific events in the country – 26/35; abstracts published at scientific events from the country – 74; oral communications / posters at scientific events abroad – 24/39; abstracts published at scientific events abroad – 109; results mentioned with gold medals at exhibitions and salons in the country / abroad – 19; other distinctions for assessing the results of research and elaboration (awards, diplomas, mentions) – 15; newly documented methods – 1; documented procedures – 11.

Opportunities, challenges, perspectives

It should be mentioned that insufficient and unstable funding has caused certain negative phenomena that have affected the existing scientific potential: partial aging of the material and technical-scientific base, reducing the influx of young staff etc. However, significant efforts have been made to preserve human scientific potential. Despite the difficulties we have encountered, we can report a relatively significant increase in the efficiency of scientific activity, expressed by the increased number of scientific publications, including abroad, in total, and per researcher. The scientific-technological elaborations, presented at various national and international fairs and exhibitions, were mentioned with various prestigious distinctions. This was largely due to the phenomenon called the “inertia effect” (the use of previously accumulated scientific and scientific-experimental information) and, first of all, to the expansion and consolidation of international scientific relations of collaboration and cooperation.

In order to make the scientific activity more efficient, measures to strengthen research potential are welcome, such as expanding international collaboration with university and research centers in other countries in order to access European funds and programs funded by the EU, determining the financial sources necessary for the material stimulation of the research staff for the elaboration of the projects; intensify the elaboration of scientific articles published in international peer-reviewed journals and national peer-reviewed journals in category B and C, strengthening the partnership between the university and business environment by conducting applied research on a contractual basis with various institutions and economic agents.

The development of research in the field of medicine must respond to the major existing constraints at the regional and national level. Studies conducted in various Universities and Research Institutes are dispersed, punctual and related to

stitute de cercetare sunt dispersate, punctuale și conexe altor arii primordiale de interes (chimie, fizică, nanomateriale). Mai mult, există o sincopă între cercetarea fundamentală, cea care indică posibile substanțe cu acțiune medicamentoasă și fazele următoare de cercetare pe animale de laborator și pe pacienți. Totodată, colaborarea între industria farmaceutică și zona de cercetare fundamentală și clinică este precară, rezumându-se la tatonări de laborator sau studii de bioechivalență (pentru producerea de medicamente generice). Întreaga industrie de profil din țară realizează produse generice (medicamente care au aceeași substanță activă ca și originalul dar suportă doar costurile de producție nu și cele de dezvoltare). Pe de altă parte, multe mari companii farmaceutice se confruntă cu serioase probleme în fazele de cercetare-dezvoltare, la care se adaugă costurile imense implicate. Există și anumite riscuri, care pot periclitiza activitatea CȘM, ca normele legislative neadecvate, dependența accesului la materie primă locală de factorii climaterici, finanțarea insuficientă.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Pandemia de COVID-19 este caracterizată prin provocări clinice și de management, care necesită a fi abordată comprehensiv cu informație relevantă și completă pentru cercetare și întreprinderea măsurilor ce se impun bazate pe dovezi științifice. În Republica Moldova majoritatea studiilor care sunt inițiate privitor la această nouă amenințare se bazează pe date, de ordin instituțional (instituția medicală) local sau regional. Grupul de cercetători, inclusiv și din cadrul CȘM își propun elaborarea unui Registru electronic de date și dovezi, privind infecția cu coronavirusul de tip nou (COVID-19). Registrul electronic de evidență al pacienților COVID-19 va servi o sursă de date și dovezi privind pacienții spitalizați cu COVID-19 în instituțiile medico-sanitare publice de tip spitalicesc din municipiul Chișinău. Informația stocată în acest Registru va fi utilizată în îmbunătățirea tacticii de conduită în managementul pacienților COVID-19. Registrul electronic de evidență al pacienților COVID-19 va fi o sursă pentru cercetările științifice atât la nivel național, cât și pentru compararea datelor naționale cu cele internaționale. Analiza datelor obținute din acest Registru va oferi ipoteze semnificative pentru studiile clinice și pentru evaluarea potențialului managerial.

Concluzii

Rezultatele științifice obținute de-a lungul anilor în cadrul CȘM permit să constatăm, că cercetarea științifică farmaceutică este în continuă dezvoltare, în pofida multiplelor obstacole și impedimente. Obținerea substanțelor active din materia primă autohtonă și elaborarea în baza lor a formelor farmaceutice originale; elaborarea și dezvoltarea de noi produse combinate cu aplicare în diverse ramuri farmacoterapeutice; obținerea, cercetarea compușilor de sinteză cu dezvoltarea ulterioară a formelor farmaceutice; dezvoltarea noilor scheme de tratament – toate sunt menite să accelereze atingerea obiectivelor strategice stipulate.

Prin colaborarea mai eficientă între industria farmaceutică autohtonă și zona de cercetare fundamentală și clinică aceste obiective vor avea șanse reale de implementare.

other key areas of interest (e.g. chemistry, physics, nanomaterials). Moreover, there is a syncope between basic research, which indicates possible substances with drug action, and the next phases of research on laboratory animals and patients. The collaboration between the pharmaceutical industry and the basic and clinical research area is precarious, limited to laboratory testing or bioequivalence studies (for the production of generic drugs). The entire profile industry in the country manufactures generic products (drugs that have the same active substance as the original but bear only the costs of manufacture and not development). On the other hand, many large pharmaceutical companies face serious problems in the research and development phases, to which are added the huge costs involved. There are also certain risks, which can jeopardize the activity of the SCM, as inadequate legislative norms, the dependence of access to local raw materials on climatic factors, insufficient financing.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

The COVID-19 pandemic is characterized by clinical and management challenges, which need to be comprehensively addressed with relevant and complete information for research and taking the necessary measures based on scientific evidence. In the Republic of Moldova, most studies that are initiated regarding this new threat are based on local or regional institutional data (medical institution). The group of researchers, including some from the SCM, aims to develop an electronic Registry of data and evidence on new type coronavirus infection (COVID-19). The electronic register of COVID-19 patients will serve as a source of data and evidence on patients hospitalized with COVID-19 in public hospital medical institutions in Chisinau. The information stored in this Registry will be used to improve conduct tactics in the management of COVID-19 patients. The electronic register of COVID-19 patients will be a source for scientific research both nationally and for comparing national data with international ones. The analysis of the data obtained from this Registry will provide significant assumptions for clinical trials and for the evaluation of managerial potential.

Conclusions

The scientific results obtained over the years within the SCM allow us to ascertain that pharmaceutical scientific research is constantly evolving, despite the many obstacles and impediments. Obtaining the active substances from the local raw material and elaborating on their base the original pharmaceutical forms; elaborating and developing new combined preparations with therapeutic use in various pharmacotherapeutic areas; obtaining, researching synthetic compounds with the subsequent development of pharmaceutical forms; developing new treatment schemes – all aimed at accelerating the achievement of the stipulated strategic objectives.

Through more efficient collaboration between the domestic pharmaceutical industry and the area of fundamental and clinical research, these objectives will have real chances of implementation.

Referințe / references

1. Yuelin Z., Dongli Q., Gao C., Yukun Z. Yiting L., Hui P., Huan Q., Xunan S., Xinru S., Yingpeng L., Zhidong L. History of uses, phytochemistry, pharmacological activities, quality control and toxicity of the root of *Stephania tetrandra* S. *Journal of Ethnopharmacology*, Available online 1 June 2020; 112995 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112995>.
2. Wado E., Kubicki M., Abaissou H., Hervé N., Kenko D., Damo J., Rebe N., Kamleu B., Lamshoeft M., Acha E., Harquin S. Anxiolytic and antidepressant effects of *Ziziphus mucronata* hydromethanolic extract in male rats exposed to unpredictable chronic mild stress: possible mechanisms of actions. 22 May 2020; 112987, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112987>.
3. Fatma T., Mert I., Sobarzo E., Esra K. The investigation of the potential antidepressant-like activity of *Xanthium orientale* subsp. *Italicum* (Moretti) Greuter in rodents, *Journal of Ethnopharmacology*, 258; 10 August 2020. 112914 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112914>.
4. Фролова А. Экспериментальное обоснование антимикробного и иммуномодулирующего эффекта нового вида сырья маклейи мелко-плодной – *Folia Macleaya*. Фролова А., Косинец А., Булавкин В. *Вестн. ВГМУ*, 2007, 1, С. 106-115.
5. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. October; 2015; 109 (7): 309-318.
6. Oniga O., Nastasă C., Ionuț I., Stana A., Oniga S., Tipericiu B. Recent developments in antibacterial antibiotics. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2016; nr. 1-4, p. 42-50.
7. Вичканова С. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата Сангвиритрин. *Поликлиника*, 2012; 1, с. 81-86.
8. Фролова, А., Косинец А., Бузук А. Сравнительный анализ антимикробной активности лекарственных растений. *Вестн. фармации*, 2006; 4, С. 54-61.
9. Ablordeppey S., Fan P.; Ablordeppey J., Mardenborough L. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development. *Curr. Med. Chem.*, 1999; 6, 1151-1196.
10. Sheehan D., Hitchcock C., Sibley C. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999; 12, 40-79.
11. Wei Q., Zhang S., Gao J., Li W., Xu L., Yu Z. Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006; 14: 7146-7153.
12. Warn P., Sharp A., Parmar A., Majithiya J., Denning D., Hope W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel triazole, isavuconazole: mathematical modeling, importance of tissue concentrations and impact of immune status on antifungal effect. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009; 53: 3453-3461.
13. Fung J., Bonner D. Recent developments in pradimycin-benacomyacin and triazole antibiotics. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 1997; 6: 129-145.
14. Fostel J., Lartey P. Emerging novel antifungal agents. *Drug Discov. Today*, 2000; 5, 25-32.
15. Kane J., Summerbell R. Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton and agents of superficial mycoses. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. Murray P. et al. Eds.; ASM Press: Washington, DC, 1999; p. 1275.
16. Hartman, P. G.; Sanglard, D. Inhibitors of ergosterol biosynthesis as antifungal agents. *Curr. Pharm. Des.*, 1997, 3, 177-208.
17. Geronikaki A., Fesatidou M., Kartsev V., Macaev F. Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents, current topics. *Medicinal Chemistry*, 2013; 13: 2684-2733.
18. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Strategia Națională de Sănătate 2014-2020, anexa 1, noiembrie, 2014; p. 76.
19. Gosling R. et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 168 (11): 1342-1345. doi: 10.1164/rccm.200305-6820C.
20. Houben R., Dodd P. The global burden of latent tuberculosis infection: are estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.*, 2016; 13 (10). e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
21. Kalia N. et al. Exploiting the synthetic lethality between terminal respiratory oxidases to kill *Mycobacterium tuberculosis* and clear host infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017; 114 (28). 7426-7431. doi: 10.1073/pnas.1706139114.
22. Macaev F., Pogrebnoi S., Zveaghințeva M., Boldescu V., Duca G. Compusul 2-propiltio-5H-[1,3,4]-tiazolo-[2,3-b]-chinazolin-5-onă, care manifestă activitate antituberculoasă și procedeu de sinteză a acestuia. *Brevet de invenție*, 2016; 4404. *BOPI 2/2016*, p. 34-35.
23. Nicolescu F., Uncu A., Chiriță C., Ancuceanu R., Ioniță C., Uncu L., Negreș S., Macaev F., Valica V. Screening toxicologic asupra unui nou compus antimicobacterian, derivat al 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazolului. *Revista farmaceutică a Moldovei*, 2014; 3-4, 55. ISSN 1812-5077.
24. Lungu E., Munteanu E., Cotea I. Tuberculosis situation analysis 2017. National Tuberculosis Control Program for 2016-2020.
25. Protocol Clinic Național Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2018.
26. PROGRESS REPORT – TR.III 2019 Global Fund Grants: Consolidated TB, HIV / AIDS Grant and CNC Grant; Chisinau, November 2019.
27. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2019; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. Popova A., Osipovc A., Korepanovac A., Krivoshapkoa N., Shtodaa P., Klimovicha A. Investigation of the antioxidant and membrano-tropic activity of the quinoxaline alkaloid triptantrin in different model systems. *Biophysics*, 4 (60): 574-580. ISSN 00063509.
29. Mitscher L., Baker W. Tuberculosis: a search for novel therapy starting with natural products. *Medicinal research reviews*, 1998; 18 (6): 363-374.
30. El-Azab A S., ElTahirK H. Design and synthesis of novel 7-aminoquinazoline derivatives: antitumor and anticonvulsant activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012; 22, 1879-1885.
31. Khodarahmi G., Rahmani K., Hakimelahi G., Abedi D., Jafari E., Hasanzadeh F. Antibacterial, antifungal and cytotoxic evaluation of some new 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinone derivatives. *Research Pharm. Sci.*, 2012; 7 (3): 151-158.
32. Al-Omary F., Abou-Zeid L., Nagi M., Habib S., Abdel-Aziz A., Hamide S., Al-Omar M., Al-Obaid A., El-Subbagh H. Non-classical antifolates. Part 2: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling study of some new 2,6-substituted-quinazolin-4-ones. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010; 18, 2849-2863.
33. El-AzabA., Abdel-AzizA. A., Al-SwaidanI A., Weng N., TiekinkE. R. 2-Methylsulfonyl-9H-1,3,4-thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-9-one. *Acta Cryst.*, 2012; E68, 2134.
34. Pathak U., Devani M., Shishoo C., Kulkarni R., Rakholia V., Bhadti V., Ananthan S., Dave M., Shah V. A new synthesis of 1,3,4-thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-ones. *Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.*, 1989; 25B (5): 489-491.

ARTICOL SPECIAL

Aspecte de elaborare și utilizare a produselor farmaceutice combinate

Livia Uncu

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Malina Mică, 66, blocul didactic nr. 2, Chișinău, Republica Moldova,

MD-2025

e-mail: livia.uncu@usmf.md

Introducere

Cercetarea științifică farmaceutică poartă un caracter multidisciplinar, care se axează pe direcții de investigare bine conturate: medicamentul și activitatea farmaceutică. Acest domeniu este într-o legătură indispensabilă cu cercetarea biomedicală, sub aspectul cercetării multilaterale a medicamentului. Medicamentul are un rol primordial în tratarea bolnavilor, reintegrarea lor în muncă. Fara medicament nu poate fi conceput nici un domeniu al medicinei contemporane.

În prezent, se constată o nevoie crescândă de a identifica și de a dezvolta produse sigure și eficiente, prin descoperirea de molecule noi, dar și prin aplicarea de noi strategii de dezvoltare farmaceutică. Se pune un accent tot mai mare pe cercetarea translațională și inovativă. Frecvența crescută a efectelor adverse la terapiile utilizate în practica medicală impune crearea și dezvoltarea de noi produse farmaceutice, cu mecanisme de acțiune diferite, biodisponibilitate optimală și cu concentrarea preferențială în organul țintă.

În acest context, centrelor universitare de cercetare le revine un important rol de coordonare și implicare în procesele de dezvoltare a noilor medicamente, având o experiență adecvată, o capacitate de a distinge și evalua acele diferențe existente între recomandările ghidurilor oficiale și fundamentarea științifică a fiecărei teme sau direcții de cercetare în parte. Consolidarea eforturilor mediului academic în strânsă conlucrare cu industria autohtonă, prin evaluarea specificului și necesităților la nivel local este un deziderat primordial în dezvoltarea de noi medicamente în țara noastră.

Dezvoltarea de noi produse farmaceutice are la bază un fundament extrem de solid legislativ și de reglementare, atât

SPECIAL ARTICLE

Aspects of development and use of combined pharmaceutical products

Livia Uncu

Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Livia Uncu, PhD, assoc. prof.

Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

66, Malina Mica str., didactic block nr. 2, Chisinau, Republic of Moldova,

MD-2025

e-mail: livia.uncu@usmf.md

Introduction

Pharmaceutical scientific research has a multidisciplinary character, which focuses on well-defined directions of investigation: medicine and pharmaceutical activity. This field is in an indispensable link with biomedical research, in terms of multilateral drug research. The drug has a primary role in treating patients, their reintegration into work. Without drugs, no field of contemporary medicine can be conceived.

Currently, there is a growing need to identify and develop safe and effective products, by discovering new molecules, but also by applying new pharmaceutical development strategies. A considerable emphasis is placed on translational and innovative research. The increased frequency of adverse effects in therapies used in medical practice requires elaboration and development of new pharmaceuticals, with different mechanisms of action, optimal bioavailability and with preferential concentration in the target organ.

In this context, university research centers have an important role of coordination and involvement in the development processes of new drugs, having adequate experience, an ability to distinguish and evaluate the differences that exist between the recommendations of official guidelines and the scientific basis of each topic or individual research directions. Strengthening the efforts of the academic environment in close cooperation with the local industry, by assessing the specifics and needs at the local level, is a key goal in the development of new drugs in our country.

The development of new pharmaceutical products is based on an extremely solid legislative and regulatory basis, both general and sectoral. The European Medicines Agency (EMA),

general, cât și sectorial. Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), Food and Drug Administration (FDA), International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) și alte organisme internaționale de resort elaborează și perfectează regulamente și ghiduri, care cuprind toate etapele de cercetare-dezvoltare de la ideea conceperii unui medicament până la punerea lui pe piață, acestea fiind respectate și în Republica Moldova. Politica de Stat în domeniul medicamentului aprobată prin hotărârea Parlamentului nr. 1352 din 03.10.2002, cu referire la sfera de cercetare-dezvoltare stipulează că vor fi stimulate cercetările legate de elaborarea și implementarea noilor medicamente, precum și de organizarea producerii de medicamente indigene pe baza materiei prime locale [1].

Așa cum medicamentele sunt o parte integrantă a asistenței medicale, acestea sunt utilizate pentru tratarea fie a unei afecțiuni unice, fie a mai multor afecțiuni comorbide. Foarte frecvent pentru un tratament complex sunt necesare două sau mai multe medicamente, administrarea simultană a cărora poate crea mai multe incomodități și probleme. În ajutorul rezolvării și depășirii unor obstacole de tratament vin medicamentele combinate în doze fixe (FDC-Fixed Dose Combinations), care conțin două sau mai multe principii active într-un raport fix, incorporate în aceeași formă de dozare. Utilizarea FDC este bine justificată atunci când acestea demonstrează beneficii semnificative prin potențarea eficacității terapeutice, reducerea incidenței reacțiilor adverse, avantajarea profilului farmacocinetic, reducerea dozelor de medicamente individuale, minimalizarea dezvoltării rezistenței și, nu în ultimul rând, reducerea costului tratamentului, comparativ cu folosirea medicamentelor individuale. De regulă, FDC sunt mai rentabile decât medicamentele individuale administrate separat, cheltuielile de fabricație și distribuție sunt mai mici în comparație cu produsele separate [13-15].

Toate aspectele nominalizate trebuie să fie susținute în mod adecvat de dovezi științifice acumulate prin cercetări multilaterale [2].

Descoperiri notorii internaționale

Combi-națiile cu doză fixă de medicamente într-o singură formă farmaceutică au căpătat actualitate în anii 60 ai secolului trecut, ca o concepție de reducere a numărului de medicamente individuale administrate frecvent în mai multe patologii, pentru a îmbunătăți complianța pacienților și a reduce costurile de tratament. De-a lungul anilor au fost și numeroase abateri de la aceste idei nobile, prin implicarea unor inițiative de marketing, dar totuși, actualmente, există numeroase dovezi clinice în favoarea utilizării FDC [2]. Începutul revigorării conceptului FDC a fost odată cu utilizarea mai multor sulfonamide într-o singură doză cu realizarea de concentrații optime antibacteriene, fiind urmate de contraceptivele orale, care au devenit mult mai sigure și mai eficiente la combinarea unui estrogen și a unui progestagen. În ultimii ani, există numeroase progrese pentru utilizarea combinațiilor de agenți antiretrovirali extrem de activi pentru pacienții cu HIV/SIDA, inclusiv cu complicații tuberculoase [3]. Pentru dezvoltarea de FDC au fost exploarate zone terapeutice extinse, precum dia-

the Food and Drug Administration (FDA), the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and other relevant international organizations develop and finalize regulations and guidelines, covering all stages of research and development, from the idea of designing a drug to its marketing, which are also obeyed in the Republic of Moldova. The state policy in the field of medicine approved by the decision of the Parliament nr. 1352 of 03.10.2002 with reference to the research-development area stipulates that research related to the elaboration and implementation of new medicines, as well as to the organization of the production of indigenous drugs based on local raw materials will be stimulated [1].

Just as medicines are an integral part of healthcare, they are used to treat either a single condition or several comorbid conditions. Very often for a complex treatment two or more drugs are needed, the simultaneous administration of which can create more discomfort and problems. Fixed-dose drugs (FDCs), which contain two or more active ingredients in a fixed ratio, incorporated in the same dosage form, help to solve and overcome treatment obstacles. The use of FDCs is well justified when they demonstrate significant benefits by enhancing therapeutic efficacy, reducing the incidence of adverse reactions, enhancing the pharmacokinetic profile, reducing individual drug doses, minimizing the development of resistance and, last but not least, reducing the cost of treatment compared to using individual drugs. As a rule, FDCs are more cost-effective than individual medicines administered separately, manufacturing and distribution costs are lower compared to separate products [13-15].

All the nominated aspects must be adequately supported by scientific evidence accumulated through multilateral research [2].

Notorious international discoveries

Fixed-dose combinations of drugs in a single pharmaceutical form became relevant in the 1960s, as a concept of reducing the number of individual drugs frequently administered in several pathologies, in order to improve patient compliance and reduce the costs of treatment. Over the years, there have been numerous deviations from these noble ideas, by involving marketing initiatives, but currently there are numerous clinical evidence for the use of FDC [2]. The beginning of the revival of the FDC concept was with the use of several sulfonamides in a single dose with the achievement of optimal antibacterial concentrations, followed by oral contraceptives, which became much safer and more effective in combining estrogen and progestogen. In recent years there has been much progress in the use of combinations of highly active antiretroviral agents for patients with HIV/AIDS, including tuberculous complications [3]. Extensive therapeutic areas have been explored for the development of FDC, such as diabetes, cardiovascular and respiratory diseases, malaria, women's health, infectious diseases [4].

There are four types of pharmaceutical products combined with fixed doses, for which different development and registration requirements apply worldwide. (1) The new FDC product contains the same active ingredients in the same doses as

betul zaharat, maladiile cardiovasculare și respiratorii, malaria, sănătatea femeii, patologiiile infecțioase [4].

Există patru tipuri de produse farmaceutice combinate cu doze fixe, pentru care la nivel mondial se aplică diferite cerințe legate de dezvoltare și înregistrare. (1) Produsul nou FDC conține aceiași principii activi în aceleași doze ca un alt FDC deja existent, adică este un „generic” al FDC existent. (2) Noul FDC conține aceleași principii active, doze și regim de utilizare ca și produsele monocomponente, și, alternativ, acestea se pot combina cu alt FDC. (3) Noul FDC combină principii active cunoscute, dar care nu au fost folosite anterior în combinație pentru această indicație. Tot în acest scenariu se înscriu și FDC cunoscute care vor fi utilizate într-un regim diferit de dozare. (4) Noul FDC conține una sau mai multe entități chimice noi [5]. Toate aceste tipuri de FDC pot fi utilizate pentru tratament în trei situații distincte: (1) ca terapie substituentă, în loc de două entități administrate separat; (2) terapie suplimentară, prin înlocuirea regimului, când pacientul primește unul din componente; (3) terapie combinată inițială [6].

Directivile OMS stipulează clar, că FDC trebuie să fie considerate drept medicamente noi, care sunt acceptabile numai atunci când combinația are un avantaj dovedit față de compuşii singuri administrați separat în ceea ce privește efectul terapeutic, siguranța sau conformitatea. Ele nu trebuie să fie tratate ca versiuni generice ale produselor monocomponent [7, 8].

Și FDA din SUA are politici clare, privind aprobarea produselor FDC: două sau mai multe medicamente pot fi combinate într-o singură formă de dozare atunci când fiecare component contribuie la efectele revendicate și combinația este sigură și eficientă pentru o populație semnificativă de pacienți care necesită o terapie concomitentă definită în prospectul medicamentului [9, 10].

Reguli similare atribuie produselor FDC și EMA [11, 12, 17]. Din aceste directive și reglementări se desprind cerințele clare atribuite produselor FDC: demonstrarea necesităților medicale pentru care acestea se elaborează, stabilirea clară a populațiilor de pacienți beneficiari, prezența raporturilor și a dozelor minime bine stabilite de principii activi, demonstrarea siguranței și a eficienței pentru grupurile preconizate de pacienți, asigurarea unui raport risc / beneficiu mai mic sau cel mult la fel ca și la componentele individuale, efectuarea studiilor farmacodinamice și farmacocinetice; cercetarea și documentarea strictă asupra proprietăților fizico-chimice, formulării, procesului de fabricație, controlului calității și stabilității produsului elaborat [16].

Formulările cu doză fixă pot oferi suficiente avantaje în comparație cu monoterapia tradițională. În primul rând trebuie de evidențiat creșterea complianței pacienților, prin utilizarea unui număr mai mic de medicamente, în special la pacienții cronici [18, 19]. Simplificarea schemei de dozare la fel este un factor important [20]. Creșterea eficacității tratamentului în comparație cu monoterapia este raportată în multe studii [21, 22]. Totodată, scade și intensitatea reacțiilor adverse [23]. Un număr mare de produse FDC sunt concepute pentru a crea efecte sinergice [24, 25, 26]. Inhibarea rezistenței microbiene prin combinarea agenților antibacterieni cu mecanisme de

another existing FDC, i.e. it is a generic of the existing FDC. (2) The new FDC contains the same active ingredients, doses and regimen of use as the one-component products, and alternatively they may be combined with another FDC. (3) The new FDC combines active principles known but not previously used in combination for this indication. Also known in this scenario are FDCs that will be used in a different dosing regimen. (4) The new FDC contains one or more new chemical entities [5]. All these types of FDC can be used for treatment in three distinct situations: (1) as substitute therapy, instead of two entities administered separately; (2) additional therapy, by replacing the regimen when the patient receives one of the components; (3) initial combination therapy [6].

The WHO directives clearly stipulate that FDCs should be considered as novel drugs, which are only acceptable when the combination has a proven advantage over the single compounds administered separately in terms of therapeutic effect, safety or compliance. They should not be treated as generic versions of one-component products [7, 8].

The US FDA also has clear policies for FDC approval: two or more drugs can be combined in a single dosage form when each component contributes to the claimed effects and the combination is safe and effective for a significant patient population that requires a concomitant therapy defined in the package leaflet [9, 10].

Similar rules apply to FDC and EMA products [11, 12, 17]. These directives and regulations provide clear requirements for FDC products: demonstration of the medical needs for which they are developed, clear determination of beneficiary patient populations, the presence of well-established ratios and minimum doses of active ingredients, demonstrating safety and efficacy for target patient groups, ensuring a risk / benefit ratio lower or at most the same as for the individual components, performing pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, strict research and documentation on the physico-chemical properties, formulation, manufacturing process, quality control and stability of the developed product [16].

Fixed dose formulations may offer sufficient benefits compared to traditional monotherapy. First of all, it is necessary to highlight the increase of patient compliance, by using a smaller number of drugs, especially in chronic patients [18, 19]. Simplification of the dosing schedule is also an important factor [20]. Increased treatment efficacy compared to monotherapy is reported in many studies [21, 22]. At the same time, the intensity of adverse reactions decreases [23]. A large number of FDC products are designed to create synergistic effects [24-26]. Inhibition of microbial resistance by combining antibacterial agents with different mechanisms of action is a reasonable advantage in anti-infective therapy [20]. The reduction of treatment costs cannot be neglected by simplifying the management process of FDC products [27].

Currently, the number of FDC products is constantly growing, accounting for about 25% of the total number of new drugs approved by the FDA. On average, 5-6 FDCs have been recorded in each of the last 30 years, with a clear upward trend in this figure [28]. Thus, in 2019, 16 FDC products were approved, and in just 5 months of 2020 (January-May) another

acțiune diferite este un avantaj rezonabil în terapia antiinfecțioasă [20]. Nu poate fi de neglijat nici reducerea costurilor de tratament prin simplificarea procesului de gestionare a produselor FDC [27].

Actualmente, numărul de produse FDC este în continuă creștere, constituind circa 25% din numărul total de medicamente noi aprobate de către FDA. În medie, în fiecare din ultimii 30 de ani au fost înregistrate câte 5-6 FDC, cu o tendință vădită de creștere a acestei cifre [28]. Astfel, în anul 2019 au fost aprobate 16 produse FDC, iar în doar 5 luni a anului 2020 (ianuarie-mai) încă 8 produse [35]. Majoritatea FDC sunt forme farmaceutice orale, deși sunt disponibile și forme topice, parenterale sau de inhalare. Circa 90% din FDC conțin două principii active, alte 7% sunt cu trei componente.

Procesul de elaborare a FDC este unul mult mai laborios și complicat decât a produselor monocomponente. Pornind de la faptul, că componentele unei FDC posedă proprietăți fizico-chimice și biofarmaceutice diferite, sunt necesare procedee de formulare complexe pentru a asigura o biodisponibilitate performantă. Principalele probleme și provocări, care pot apărea în procesul de dezvoltare a FDC sunt legate de raporturile de doză ale componentelor active și numărul de concentrații selectate, incompatibilitatea fizico-chimică între componentele active sau componentele active și excipienții folosiți în formulare, interacțiunile medicament-medicament, modificări în eliberarea (sau dizolvarea) medicamentelor și în farmacocinetica componentelor active, necesitățile de dezvoltare a diferitelor metode de analiză și testare simultană pentru componente active, necesitatea de dezvoltare a noilor tehnologii combinate de formulare și administrare a medicamentelor, creșterea volumului (sau a masei) formei farmaceutice la doze mari, apariția unor caracteristici nedorite la prelucrare și fabricație, creșterea numărului parametrilor de calitate necesari de a fi testați în procesul de standardizare și în studiile de stabilitate [29].

Sunt destul de dificile combinațiile cu doze disproporționate, fiind complicat de atins o uniformitate bună a conținutului și optimizarea procesului. Proprietățile fizico-chimice diferite în stare solidă și soluție, dar și caracteristicile de prelucrare ale substanțelor active individuale necesită o atenție sporită. Este necesară și abordarea clasificării biofarmaceutice în vederea selectării design-ului, tehnologiei de formulare pentru asigurarea controlului asupra cedării, absorbției și bioechivalenței [30].

O provocare majoră este elaborarea metodelor de analiză pentru testarea simultană a fiecărui component din amestec. De regulă, sunt dezvoltate metode instrumentale complexe, de separare, cu grad sporit de specificitate și exactitate.

Toate principiile active din componența FDC trebuie evaluate la compatibilitate fizico-chimică, împreună cu excipienții lor, pentru a se asigura de lipsa interacțiunilor reciproce, capabile să genereze impurități. Incompatibilitatea dintre componentele active poate duce la instabilitatea fizico-chimică a produsului FDC, pierderea activității și probleme de siguranță. Testul de compatibilitate în FDC este întotdeauna primul pas în proiectarea formulării și dezvoltarea procesului [16].

Încă o etapă indispensabilă în elaborarea FDC este cerce-

er 8 produse [35]. Most FDCs are oral pharmaceutical forms, although topical, parenteral, or inhalation forms are also available. About 90% of FDCs contain two active ingredients, another 7% have three components.

The process of developing FDC is much more laborious and complicated than one-component products. Given that the components of an FDC have different physicochemical and biopharmaceutical properties, complex formulation procedures are required to ensure high bioavailability. The main problems and challenges that may arise in the development of FDC are related to: the dose ratios of the active components and the number of concentrations selected; physico-chemical incompatibility between the active components or active components and the excipients used in the formulations; drug-drug interactions; changes in the release (or dissolution) of drugs and in the pharmacokinetics of the active components; the need to develop different methods of simultaneous analysis and testing for active components; the need to develop new combined drug formulation and administration technologies; increasing the volume (or mass) of the pharmaceutical form at high doses; the appearance of undesirable characteristics in processing and manufacturing; increasing the number of quality parameters needed to be tested in the standardization process and in stability studies [29].

Combinations with disproportionate doses are quite difficult, being difficult to achieve good uniformity of content and process optimization. The different physicochemical properties in solid state and solution, but also the processing characteristics of individual active substances require increased attention. It is also necessary to address the biopharmaceutical classification in order to select the design, formulation technology to ensure control over release, absorption and bioequivalence [30].

A major challenge is the development of analytical methods for the simultaneous testing of each component from the mixture. As a rule, complex instrumental methods of separation are developed, with a high degree of specificity and accuracy.

All active ingredients in the FDC should be evaluated for physicochemical compatibility, together with their excipients, to ensure that there are no interactions capable of generating impurities. Incompatibility between the active components can lead to physico-chemical instability of the FDC product, loss of activity and safety issues. The FDC compatibility test is always the first step in formulation design and process development [16].

Another indispensable step in the elaboration of the FDC is the research of the bioequivalence between the combined product and the individual products administered jointly. This process is much more difficult than with single-drug formulations [31].

One of the key issues in the development of FDC is stability, which can be influenced by the chemical interaction between the active principles combined in a formulation. Stability research is regulated by ICH guidelines [32, 33].

The selection of the active principles from the FDC component is made based on the pharmacokinetic tests, the manu-

tarea bioechivalenței dintre produsul combinat și produsele individuale administrate în comun. Acest proces este mult mai dificil decât la formulările cu un singur medicament [31].

Una din problemele esențiale în dezvoltarea FDC este stabilitatea, care poate fi influențată de interacțiunea chimică între principiile active combinate într-o formulare. Cercetările de stabilitate sunt reglementate de ghidurile ICH [32, 33].

Selectarea principiilor activi din componența FDC se efectuează în baza profilurilor farmacocinetice, a posibilităților de fabricație și pornind de la nevoile nesatisfăcute clinice, prin demonstrarea integrității fizico-chimice.

Contribuții autohtone

Ideea elaborării produselor farmaceutice combinate autohtone a fost concepută și dezvoltată de către Boris Parii, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, remarcabil farmacolog, primul director al fostului Institut Național de Farmacie. Domnia sa a argumentat necesitatea petrecerii cercetărilor pentru elaborarea mai multor compoziții, printre care produsul Neamon Hepa, destinat tratamentului maladiilor hepatice, cu conținut de aspartat de arginină, spironolactonă și BioR sub formă de capsule. Acest produs elaborat în cadrul Centrului Științific al Medicamentului (CȘM) a USMF „Nicolae Testemițanu” a trecut deja investigațiile clinice și este la etapa perfectării dosarului pentru înregistrare. Aspartol, este un alt preparat combinat, conceput spre utilizare în encefalopatia hepatică, ciroza hepatică, intoxicații acute și cronice cu amoniac. În componența lui intră principiile active L-aspartat, L-arginină, L-acid malic, L-ornitina, L-aspartat și excipienți, sub formă de pulbere în sachete.

Conceptul de produse combinate a fost susținut și preluat de către profesorul universitar, doctor habilitat în științe farmaceutice, Vladimir Valica, directorul CȘM, care a promovat inițierea unei direcții noi de cercetare în cadrul centrului, dedicată elaborării și dezvoltării produselor farmaceutice combinate (coordonator Livia Uncu, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar).

Așa cum a fost menționat, la baza elaborării combinațiilor cu doze fixe se află necesitatea acoperirii unor nevoi terapeutice în anumite domenii medicale. Prin frumoase și fructuoase colaborări dintre sectorul clinic și cel farmaceutic de cercetare au fost inițiate mai multe proiecte interdisciplinare în vederea elaborării unor noi produse combinate autohtone.

Actualmente, produsele combinate constituie circa 10% din numărul total de medicamente înregistrate în RM (conform Nomenclatorului de Stat la data de 30.04.2020), practic toate fiind din import, ceea ce nu este un factor favorizant pentru accesibilitatea populației la terapiile complexe.

Este demonstrat faptul, că medicamentele combinate sunt utilizate cu succes în terapia antibacteriană, inclusiv topică. Plăgile, arsurile infectate, dermatitele necesită asigurarea concomitentă a efectelor antibacterian, antiinflamator, regenerant, analgezic, pentru a reduce din durata tratamentului. Totodată, este foarte importantă selectarea compușilor antibacterieni, care ar fi eficienți și pentru care agenții patogeni nu ar dezvolta rezistență. În colaborare cu Viorel Prisăcari, doctor

facturing possibilities and starting from the unsatisfied clinical needs, by demonstrating the physico-chemical integrity.

Local contributions

The idea of elaborating local combined pharmaceutical products was conceived and developed by Boris Parii, habilitated doctor in medical sciences, university professor, remarkable pharmacologist, the first director of the former National Institute of Pharmacy. He argued the need for research to develop several compositions, including the product Neamon Hepa, intended for the treatment of liver disease, containing arginine aspartate, spironolactone and BioR in capsule form. This product developed within the Scientific Center of Medicine (SCM) of *Nicolae Testemitanu* SUMPh has already passed the clinical investigations and is at the stage of completing the file for registration. Aspartol is another combination preparation, designed for use in hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, acute and chronic ammonia poisoning. It contains the active ingredients L-aspartate-L-arginine, L-malic acid, L-ornithine, L-aspartate, and excipients, in the form of powder in sachets.

The concept of combined products was supported and taken over by the university professor, habilitated doctor in pharmaceutical sciences, Vladimir Valica, director of CSM, who promoted the initiation of a new research direction within the center, dedicated to the elaboration and development of combined pharmaceutical products (coordinator Livia Uncu, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor).

As mentioned, the basis for developing fixed-dose combinations is the need to cover therapeutic needs in certain medical fields. Through beautiful and fruitful collaborations between the clinical and pharmaceutical research sectors, several interdisciplinary projects have been initiated in order to develop new local combined products.

Currently, the combined products constitute about 10% of the total number of medicines registered in the Republic of Moldova (according to the State Nomenclature on 30.04.2020), practically all of them being imported, which is not a favorable factor for the accessibility of the population to complex therapies.

It has been shown that combination drugs are used successfully in antibacterial therapy, including topical therapy. Wounds, infected burns, dermatitis require the concomitant provision of antibacterial, anti-inflammatory, regenerating, analgesic effects to reduce the duration of treatment. At the same time, it is very important to select antibacterial compounds that would be effective and for which pathogens would not develop resistance. In collaboration with Viorel Prisăcari, habilitated doctor in medicine, university professor, MC of the AS of the Republic of Moldova, head of the Laboratory of Intrahospital Infections of *Nicolae Testemitanu* SUMPh, where the substance Izohydrofural, a local derivative of nitrofurans, was successfully investigated with pronounced antibacterial action, low toxicity and high stability, the doctoral research project “*Development, analysis and standardization of combined pharmaceutical forms with isohydrofural content*” was

abilitat în medicină, profesor universitar, MC al AȘ din RM, șeful Laboratorului de Infecții intraspitalicești al USMF „Nicolae Testemițanu”, unde a fost investigată cu succes substanța Izohidrafural, un derivat autohton din rândul nitrofuranilor cu acțiune antibacteriană pronunțată, toxicitate joasă și stabilitate înaltă, a fost realizat proiectul de cercetare doctorală „Elaborarea, analiza și standardizarea formelor farmaceutice combinate cu conținut de izohidrafural” (dr. șt. farm., Elena Donici). Au fost elaborate și cercetate trei unguente combinate: izohidrafural cu metiluracil; izohidrafural, metiluracil și benzocaină; izohidrafural cu fluocinolon acetamid, elaborate documentele analitice de normare a calității (DAN); proiectele Regulamentelor Tehnologice de producere și proiectele Monografiilor Farmaceutice. Acestea au fost implementate în secția Forme magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” al USMF „Nicolae Testemițanu” și în cadrul întreprinderii S.A. Farmaco, fiind obținute și trei certificate de inovator.

Un alt domeniu medical, unde este necesară o farmacoterapie combinată este otorinolaringologia, în special maladiile urechii. Afecțiunile inflamatorii ale urechii implică utilizarea remediilor antibacteriene, regenerative, antiinflamatoare, antihistaminice, simptomatice etc. Din numărul total de medicamente combinate înregistrate în RM, cele utilizate în afecțiunile auriculare ocupă un procent foarte mic, circa 0.16%, dintre care ½ constituie produse analgezice, anestezice și antiinflamatoare, restul fiind preponderent medicamente antiinfecțioase.

Utilizarea compușilor de origine sintetică cu acțiune antimicrobiană, prin combinarea acestora cu produse de origine vegetală reprezintă o direcție actuală în elaborarea noilor preparate combinate pentru tratamentul maladiilor inflamatorii. În contrast cu medicamentele de sinteză bazate pe o singură substanță, fitoterapicele își exercită efectul benefic printr-o acțiune adițională sau sinergică a mai multor compuși, care acționează asupra unuia sau mai multor situsuri țintă asociate unui proces fiziologic. În urma colaborării dintre CȘM (Uncu L., Parii S.) și Laboratorul de otorinolaringologie al USMF „Nicolae Testemițanu” (șef de laborator Mihail Maniuc, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar), au fost obținute produse medicamentoase combinate noi pentru tratamentul afecțiunilor auriculare.

Pentru prima dată s-a cercetat și argumentat acțiunea sinergică antibacteriană a uleiului volatil de busuioc și a ciprofloxacinei în aceeași formă farmaceutică ototopică, fiind elaborată compoziția, tehnologia de preparare, metodele de analiză și standardizare, cercetată stabilitatea, toxicitatea și elaborate proiectele DAN pentru aceste picături. În baza acestor studii a fost obținut certificat de inovare, cercetările fiind parte componentă a tezei de doctor habilitat în științe medicale „Eficacitatea diagnosticului și farmacoterapiei afecțiunilor analizatorului auditiv” (autor – Sergiu Parii, dr. șt. med., conf. univ.).

Ce-a de-a doua formă farmaceutică sub formă de picături auriculare conține ca principii active clorhidrat de ciprofloxacina, loratadină, dexametazonă și ulei volatil de busuioc. Această compoziție a fost brevetată (brevet de invenție MD 4291 C1) și actualmente este subiectul unui proiect de cercetare

carried out (PhD Elena Donici). Three combined ointments were developed and researched: isohydrofural with methyluracil; isohydrofural, methyluracil and benzocaine; isohydrofural with fluocinolon acetamide, elaborated the analytical documents of quality standardization (DAN), the projects of the Technological Regulations of production and the projects of the Pharmacopoeic Monographs. These were implemented in the master forms section of the “Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center of the Nicolae Testemitanu SUMPh and within the S.A. Farmaco, being obtained three certificates of innovator.

Another medical field where combined pharmacotherapy is needed is otorhinolaryngology, especially ear diseases. Inflammatory ear diseases involve the use of antibacterial, regenerative, anti-inflammatory, antihistamine, symptomatic remedies. Of the total number of combined drugs registered in the Republic of Moldova, those used in ear diseases occupy a very small percentage, about 0.16%, of which ½ are analgesic, anesthetic, and anti-inflammatory products, the rest being mainly anti-infective drugs.

The use of compounds of synthetic origin with antimicrobial action, by combining them with products of plant origin is a current direction in the development of new preparations combined for the treatment of inflammatory diseases. In contrast to synthetic drugs based on a single substance, phytotherapeutics exert their beneficial effect through an additional or synergistic action of several compounds that act on one or more target sites associated with a physiological process. Following the collaboration between Scientific Center of Medicine (Uncu L., Parii S.) and the Otorhinolaryngology Laboratory of Nicolae Testemitanu SUMPh (head of laboratory Mihail Maniuc, habilitated doctor in medical sciences, university professor), new combined medicinal products were obtained for treatment of ear diseases.

For the first time, the synergistic antibacterial action of volatile basil oil and ciprofloxacin in the same ototopical pharmaceutical form was researched and argued, the composition, preparation technology, analysis and standardization methods, stability, toxicity and DAN projects for these drops were elaborated. Based on these studies, a certificate of innovation was obtained, the research being part of the thesis of doctor habilitatus in medical sciences “Efficiency of diagnosis and pharmacotherapy of auditory analyzer diseases” (author – Sergiu Parii, PhD, associate professor).

The second pharmaceutical form in the form of ear drops contains as active ingredients ciprofloxacin hydrochloride, loratadine, dexamethasone and volatile basil oil. This composition was patented (patent MD 4291 C1) and is currently the subject of a doctoral research project at the completion stage “Development of a new combined drug for the treatment of otitis” (PhD student Eugeniu Nicolai).

Another combination of fixed doses for the treatment of otitis, which is in the development stage in the CSM involves the combination of isohydrofural with methyluracil in the form of ear drops, with the aim of replacing antibiotics with an antibacterial agent of another chemical class, to prevent resistance and increase the healing rate. The ototoxicity of

tare doctorală la etapa de finalizare „*Elaborarea unui produs medicamentos combinat nou pentru tratamentul otitelor*” (doctorand Eugeniu Nicolai).

Încă o combinație cu doze fixe destinată terapiei otitelor, care se află la etapa de elaborare în cadrul CȘM presupune asocierea izohidrafuralului cu metiluracil în formă de picături auriculare, având ca scop înlocuirea antibioticelor cu un agent antibacterian din altă clasă chimică, pentru a preveni rezistența și a spori rata de vindecare. S-a cercetat ototoxicitatea izohidrafuralului și metiluracilului, care vor fi aplicați pentru prima dată în terapia auriculară. Actualmente, se efectuează cercetări de preformulare și optimizare a compoziției.

O altă patologie întâlnită frecvent în otorinolaringologie sunt infecțiile fungice, care merită cea mai serioasă atenție atât la adulți, cât și la copii, deoarece otomicoza este diagnosticată în aproximativ 50% din toate cazurile de afecțiuni ale organelor ORL. Totodată, micozele adesea se asociază cu o infecție secundară de natură bacteriană, însoțită de manifestările inflamației. Din acest motiv, foarte frecvent tratamentul include nu doar remedii antimicotice, dar și antibacteriene. Pentru a evita problemele care pot apărea la aplicarea sistemică separată a medicației antifungice și antibacteriene (erori de dozare, durate de aplicare etc.) sunt preferate combinațiile topice de medicamente. O analiză a medicamentelor combinate auriculare existente pe piață denotă prezența unui număr destul de redus de remedii cu conținut de antifungice, majoritatea fiind asociate cu antiinflamatoare steroidiene. La moment, nu există combinații dintre antimicotice și antibacteriene fluorochinolone. De menționat, că majoritatea combinațiilor cu antifungice se prezintă sub formă de unguente sau creme, care sunt greu de aplicat. Aceste constatări argumentează necesitatea dezvoltării de noi combinații, cu aplicare topică facilitată (picături auriculare), care ar conține o substanță antifungică cu afinitate maximă asupra fungilor specifice otice, și o substanță antibacteriană. În acest aspect, în cadrul CȘM au fost inițiate cercetări în vederea elaborării unor picături auriculare combinate cu conținut de nitrat de econazol și clorhidrat de ciprofloxacina. S-a cercetat compatibilitatea fizico-chimică a acestor două substanțe și profilul lor farmacocinetic la aplicare topică, fiind obținute rezultate satisfăcătoare. S-a inițiat preformularea picăturilor auriculare, se lucrează la elaborarea metodelor de analiză și standardizare, a fost obținut certificatul de inovare.

Pierderea auzului este o problemă actuală, de proporții mondiale. În ultimul secol incidența afecțiunii a crescut mult. Conform datelor OMS, circa 466 mln de oameni la momentul de față suferă de o formă a hipoacuziei, dintre care 34 de mln sunt copii, iar spre anul 2050 aceasta cifră poate ajunge la 900 mln de oameni [36]. Pentru Republica Moldova, problema hipoacuziei, de asemenea este una foarte actuală. Dificultatea identificării mecanismului de apariție a acestei afecțiuni a determinat imposibilitatea stabilirii, până în prezent, a unui tratament eficient, care să asigure cu certitudine o recuperare auditivă satisfăcătoare după administrare. Dar în urma analizei datelor din literatura de specialitate au fost constatate câteva grupe de preparate utilizate în tratamentul hipoacuziei: vasodilatatoare cerebrale, nootrope, antiinflamatoare, an-

isohidrafural and methyluracil was investigated, which will be applied for the first time in atrial therapy. Preformulation and composition optimization research is currently being performed.

Another pathology commonly encountered in otorhinolaryngology are fungal infections, which deserve the most serious attention in both adults and children, because otomycosis is diagnosed in about 50% of all cases of ENT diseases. At the same time, mycoses are often associated with a secondary bacterial infection, accompanied by manifestations of inflammation. For this reason, very often the treatment includes not only antifungal remedies, but also antibacterial. To avoid problems that may occur with the separate systemic application of antifungal and antibacterial medication (dosing errors, application times etc.), topical drug combinations are preferred. An analysis of the combined ear medications on the market indicates the presence of a relatively small number of antifungal remedies, most of which are associated with steroidal anti-inflammatory drugs. Now, there are no combinations between antifungals and antibacterial fluoroquinolones. It should be noted that most combinations with antifungals come in the form of ointments or creams, which are difficult to apply. These findings argue the need to develop new combinations, with facilitated topical application (ear drops), which would contain an antifungal substance with maximum affinity on specific otic fungi, and an antibacterial substance. In this regard, research has been initiated within the CSM to develop ear drops combined with econazole nitrate and ciprofloxacin hydrochloride. The physico-chemical compatibility of these two substances and their pharmacokinetic profile at topical application were investigated, obtaining satisfactory results. The preformulation of the ear drops has been initiated, the elaboration and standardization methods are being elaborated, an innovation certificate has been obtained.

Hearing loss is a current problem of global proportions. In the last century, the incidence of the disease has increased greatly. According to WHO data, about 466 million people currently suffer from some form of hearing loss, of which 34 million are children, and by 2050 this figure could reach 900 million people [36]. For the Republic of Moldova, the issue of hearing loss is also a very current one. The difficulty of identifying the mechanism of occurrence of this condition has determined the impossibility of establishing, so far, an effective treatment, which would ensure with certainty a satisfactory hearing recovery after administration. But following the analysis of data from the literature, several groups of drugs used in the treatment of hearing loss were found cerebral vasodilators, nootropics, anti-inflammatory drugs, antioxidants. The multitude of drugs used in this disease is an incentive to identify the right combinations of active substances and the possibility of incorporating them in a single form with fixed doses of active ingredients. In collaboration with our colleagues, an original composition of medicinal substances consisting of nicergoline, piracetam and dry hawthorn extract is currently being researched. The compatibility of the active substances in the mechanical mixture was demonstrated, the acute toxicity, ototoxicity, antioxidant effect were studied. At the current

tioxidanți. Multitudinea de medicamente utilizate în maladia dată este un imbold de a identifica combinațiile potrivite dintre substanțele active și posibilitatea de a le incorpora într-o singură formă cu doze fixe de principii active. În colaborare cu colegii oreliști, actualmente este cercetată o compoziție originală de substanțe medicamentoase alcătuită din nicergolină, piracetam și extract uscat de păducel. A fost demonstrată compatibilitatea substanțelor active în amestec mecanic, studiată toxicitatea acută, ototoxicitatea, efectul antioxidant. La etapa actuală, se precaută posibilitatea incorporării principiilor active în capsule, fiind în derulare cercetările de preformulare-optimizare, a fost obținut și certificat de inovare.

Produsele farmaceutice menționate sunt subiectul cercetărilor complexe în cadrul unei teze de doctor habilitat cu tema aprobată „*Studiu preclinic privind elaborarea unor produse farmaceutice combinate cu aplicație în terapia afecțiunilor urechii*” (autor – Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.).

Un număr tot mai mare de dovezi experimentale, epidemiologice și fiziologice demonstrează pericolele hipopotasemiei și a altor tulburări electrolitice, care pot complica utilizarea cronică a medicamentelor diuretice la pacienții cu boli cardiovasculare. Tulburările de echilibru a potasiului sunt frecvente la pacienții care iau diuretice, și nu numai. Mărimea acestei probleme este deosebit de îngrijorătoare, datorită datelor convingătoare care leagă hipopotasemia la astfel de pacienți de instabilitatea electrolitică a inimii și de rezultatul letal după o leziune cardiacă acută. De aceea, corecția agravantă a hipopotasemiei este justificată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare [34]. Pentru tratarea hipopotasemiei se propune o combinație originală sub formă de pulbere perorală în sachete cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, care va duce la scăderea substanțială a riscului complicațiilor cardiace și va asigura un tratament causal. Ideea acestei combinații îi aparține la fel profesorului B. Parii, și actualmente este dezvoltată în cadrul unui proiect de cercetare doctorală „*Elaborarea unui nou produs medicamentos combinat cu utilizare în hipopotasemie*” (doctorand Ecaterina Mazur).

Rezultatele tuturor cercetărilor enumerate sunt subiectul publicațiilor științifice în reviste internaționale cu factor de impact și naționale, sunt raportate la foruri internaționale, prezentate la expoziții de invenție peste hotarele țării cu obținerea medaliilor de aur, premii și diplome de prestigiu.

Oportunități, provocări, perspective

Cele mai importante provocări în elaborarea produselor FDC sunt legate de soluționarea problemelor apărute la diferite etape de cercetare-dezvoltare, enumerate mai sus. Combinațiile de medicamente pot avea toxicități, efecte adverse aditive sau sinergice și șanse crescute de interacțiuni multiple. De menționat și lipsa flexibilității dozării, dar și instabilitatea produselor FDC [7, 8, 14]. Aceste limitări ar putea fi reduse prin selectarea rațională a componentelor și a dozelor acestora, precum și prin utilizarea strategiilor de dezvoltare farmaceutică a produselor optimizate [13, 32].

Un factor important în desfășurarea cercetărilor de elaborare a produselor FDC autohtone este oportunitatea de a efectua unele investigații peste hotarele țării. Doctoranzii CȘM au

stage, the possibility of incorporating the active principles in the capsules is being avoided, as the pre-formulation-optimization research is ongoing, an innovation certificate has been obtained.

The mentioned pharmaceutical products are the subject of complex researches within a doctoral thesis with the approved topic “*Preclinical study on the elaboration of some pharmaceutical products combined with application in the therapy of ear diseases*” (author – Livia Uncu, PhD, associate professor).

A growing body of experimental, epidemiological, and physiological evidence demonstrates the dangers of hypokalemia and other electrolyte disturbances, which may complicate the chronic use of diuretic drugs in patients with cardiovascular disease. Potassium balance disorders are common in patients taking diuretics and more. The magnitude of this problem is particularly worrying, due to the convincing data linking hypokalemia in such patients to the electrolytic instability of the heart and the lethal outcome after an acute heart injury. Therefore, the aggravating correction of hypokalemia is justified in patients with cardiovascular disease [34]. For the treatment of hypokalemia, an original combination in the form of oral powder in sachets containing potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate and spironolactone is proposed, which will substantially reduce the risk of cardiac complications and provide causal treatment. The idea for this combination also belongs to Professor Parii B. and is currently being developed in a doctoral research project “*Development of a new combined drug with use in hypokalemia*” (PhD student Ecaterina Mazur).

The results of all the listed researches are the subject of scientific publications in international and impact journals, are reported at international forums, presented at inventions exhibitions abroad with gold medals, awards and prestigious diplomas.

Opportunities, challenges, perspectives

The most important challenges in the development of FDC products are related to solving the problems that occurred at different stages of research and development, listed above. Drug combinations may have toxicity effects, additive or synergistic side effects and an increased chance of multiple interactions. Also, worth mentioning is the lack of dosing flexibility, but also the instability of FDC products [7, 8, 14]. These limitations could be reduced by rational selection of components and their doses, as well as by using strategies for the pharmaceutical development of optimized products [13, 32].

An important factor in conducting research on the development of domestic FDC products is the opportunity to conduct some investigations abroad. CSM PhD students have repeatedly won research mobility scholarships under the CEEPUS program in prestigious university centers in Austria, Poland, the Czech Republic, Slovakia, Croatia, Romania, where they have had access to modern equipment, techniques and advanced methods. At the same time, by capitalizing on the close collaboration relations with the Romanian faculties of pharmacy (Cluj Napoca, Bucharest, Iasi, Targu Mures, Timisoara), joint researches are carried out, guided by teachers from the neigh-

câștigat de repetate ori burse de mobilitate de cercetare în cadrul programului CEEPUS în centre universitare prestigioase din Austria, Polonia, Cehia, Slovacia, Croația, România, unde au avut acces la aparatură modernă, tehnici și metode avansate. Totodată, prin valorificarea relațiilor strânse de colaborare cu facultățile de farmacie din România (Cluj Napoca, București, Iași, Târgu Mureș, Timișoara) sunt efectuate cercetări comune, ghidate de cadre didactico-științifice din țara vecină, care sunt și membri ai grupurilor de coordonare la proiectele de doctorat.

În perspectivă sunt investigate posibilități de abordare și a altor domenii terapeutice, suntem deschiși pentru colaborare cu colegii din sectorul clinic, la noi idei și proiecte de cercetare.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Actualmente, FDC ocupă un rol esențial în terapia antivirală. 22 de produse combinate antiretrovirale sunt acceptate la nivel mondial în diverse scheme de tratament a infecțiilor virale [37]. Unele din ele au fost incluse și în schemele de tratament a bolnavilor de COVID-19, fiind obținute rezultate promițătoare. Căutarea de noi agenți antivirali și valorificarea potențialului celor existenți este o preocupare stringentă a întregii comunități științifice mondiale. În acest aspect, echipa de cercetători din cadrul CȘM este în căutare de inițiative și colaborări cu parteneri din exterior, de oportunități și posibilități de inițiere a studiilor privind argumentarea unor asocieri antivirale combinate. Este necesară conjugarea eforturilor specialiștilor din diverse domenii – virusologi, epidemiologi, farmacologi, farmaciști, prin participare în proiecte comune de cercetare, valorificarea materiei prime locale, inclusiv a potențialului produselor vegetale.

Concluzii

Această direcție de cercetare, consacrată elaborării produselor FDC este una promițătoare, cu șanse reale de succes și aplicabilitate practică datorită actualității și perspectivelor de dezvoltare la nivel mondial. Preocupările de viitor sunt legate de implicarea activă și încadrarea în cercetări internaționale prin aplicarea la proiecte; dezvoltarea de noi tematici de cercetare în colaborare cu sectorul clinic, conlucrarea mai strânsă cu companiile autohtone producătoare de medicamente și implementarea realizărilor obținute prin transfer tehnologic pentru a putea extinde portofoliul existent la nivel național de forme farmaceutice combinate eficiente și accesibile prin scăderea costurilor de cercetare-dezvoltare și creșterea competitivității industriei farmaceutice autohtone, instruirea și implicarea în cercetare a personalului tânăr și creșterea adaptabilității resurselor umane din domeniul cercetării farmaceutice la provocările și evoluția rapidă a domeniului.

Referințe / references

1. Politica de stat în domeniul medicamentului. Hotărârea Parlamentului Republicii Moldova nr. 1352 din 03-10-2002 cu privire la aprobarea politicii de stat în domeniul medicamentului, publicat: 07-11-2002 în monitorul oficial nr. 149 art. 1161.
2. Gupta Y., Ramachandran S. Fixed dose drug combinations: is-

boring country, who are also members of coordination groups for doctoral projects.

In perspective, possibilities of approach and other therapeutic fields are investigated, we are open for collaboration with colleagues from the clinical sector, to new ideas and research projects.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

FDC currently plays a key role in antiviral therapy. 22 combined antiretroviral products are accepted worldwide in various treatment schemes for viral infections [37]. Some of them have also been included in the treatment schemes of COVID-19 patients, with promising results. The search for new antiviral agents and harnessing the potential of existing ones is a pressing concern of the entire global scientific community. In this respect, the team of researchers within the CSM is looking for initiatives and collaborations with external partners, opportunities, and possibilities to initiate studies on the argumentation of combined antiviral associations. It is necessary to combine the efforts of specialists in various fields – virologists, epidemiologists, pharmacologists, pharmacists, by participating in joint research projects, capitalizing on local raw materials, including the potential of plant products.

Conclusions

This research direction, dedicated to the development of FDC products is a promising one, with real chances of success and practical applicability due to the topicality and development prospects worldwide. Future concerns are related to active involvement and integration in international research by applying to projects, development of new research topics in collaboration with the clinical sector, closer cooperation with domestic drug companies and implementation of achievements through technology transfer in order to expand the existing national portfolio of combined and efficient pharmaceutical forms by reducing research and development costs and increasing the competitiveness of the domestic pharmaceutical industry, training and involvement of young staff in research and increasing the adaptability of human resources in the field of pharmaceutical research to the challenges and rapid evolution of the field.

- sues and challenges in India. *Indian J. Pharmacol.*, 2016; 48 (4): 347-349. doi:10.4103/0253-7613.186200.
3. Wertheimer A. The economics of polypharmacology: fixed dose combinations and drug cocktails. *Curr. Med. Chem.*, 2013; 20:1635-8.

4. Arya D. *et al.* Clinical benefits of fixed dose combinations translated to improved patient compliance. *Journal of the Association of Physicians of India*, december 2019; Vol. 67, p. 58-64. https://www.japi.org/december_2019/10-ra.pdf.
5. World Health Organization. Annex 5, Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products [WHO Technical Report 2]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesRegistrationFixedDoseCombinationTRS929Annex5.pdf?ua=1.
6. Ole J. *et al.* Analysis of the authorized target populations for fixed dose combination products between 2000 and 2017 reveals discrepancies between EMA's and FDA's views on initial dual-therapy. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 2019; 1-6. doi.org/10.1177/2168479019836976.
7. WHO drug information, 2003; 17 (3): 143-227.
8. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. *WHO Tech. Rep. Ser.*, 2005; 929.
9. FDA Guidance for industry fixed dose combinations, copackaged drug products, and single entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV. *Rockville*, 2006.
10. FDA Fixed-combination and co-packaged drugs: applications for approval and combinations of active ingredients under consideration for inclusion in an over-the-counter monograph. Proposed rule, Federal Register, 12/23/2015.
11. EMA Guideline on pharmaceutical fixed combination products. European Medicines Agency, 2006; London.
12. EMA Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. European Medicines Agency, 2015; London.
13. Pourkavoos N. Unique risks, benefits, and challenges of developing drug-drug combination products in a pharmaceutical industrial setting. *Combination Products in Therapy*, 2012; 2. <https://doi.org/10.1007/s13556-012-0002-2>.
14. Desai D., Wang J., Wen H., Li X., Timmins P. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharm. Dev. Technol.*, 2013; 18 (6): 1265-1276. doi: 10.3109/10837450.2012.660699.
15. Hiremath P., Bhonsle S., Thumma S., Vemulapalli V. Recent patents on oral combination drug delivery and formulations. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, 2011; 5: 52-60.
16. Cheol M., Euichaul O. Rationale and strategies for formulation development of oral fixed dose combination drug products. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2016; 46 (7). doi: 10.1007/s40005-016-0286-4.
17. Guideline on Fixed Combination Medicinal Products, CPMP/EWP/240/95 Rev. 1, European Medicines Agency, page 3, London, 21 February 2008.
18. Penali K., Jansen F., Single-day, three-dose treatment with fixed dose combination artesunate / sulfamethoxyprazine / pyrimethamine to cure Plasmodium falciparum malaria. *Int. J. Infect. Diseases*, 2018; 12 (4): 430437.
19. Drug update, regional drug and therapeutics centre, fixed dose combinations, Part 1, October 2008.
20. Blomberg B. *et al.* The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis, *Bulletin of the World Health Organization*, 2001; 79: 61-68.
21. Wang J. *et al.* Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, 2013; 102 (1): 16-24.
22. Donohue J. *et al.* Efficacy and safety of once-daily umeclidinium / vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538-46.
23. Gupta A., Arshad S. Poulter N. Agents: a meta-analysis compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive. *Hypertension*, 2010; 55 (2): 399-407.
24. Davies G. Fixed-dose combination for adults accessing antiretroviral therapy. *Afr. J. HIV Med.*, 2013; 14 (1): 41-43.
25. Szałek E. *et al.* The pharmacokinetics of the effervescent vs. conventional tramadol / paracetamol fixed-dose combination tablet in patients after total gastric resection. *Pharmacol. Rep.*, 2014; 66: 159-164.
26. Schoor J. A review of weak opioids used in combination with other analgesics to treat low back pain. *S. Afr. Pharm. J.*, 2012; 79 (2): 10-12.
27. Hao J. Economics of fixed-dose combination drugs approved in the United States (2015). doctoral dissertations. https://scholarworks.umass.edu/dissertations_2/528.
28. Kararli T., Sedo K., Bossart J. Fixed-dose combination products. A review (Part 1 – introduction). *Drug Dev. Deliv.*, 2014; 14 (2): 32-35.
29. Siew A. Fixed-dose combinations. *Pharm. Technol.* 2015; 39 (4): 36-39.
30. Desai D., Rao V., Guo H., Li D., Stein D., Hu F., Kiesnowski C. An active film-coating approach to enhance chemical stability of a potent drug molecule. *Pharm. Dev. Technol.*, 2012; 17, 227-235.
31. Mitra A., Wu Y. Challenges and opportunities in achieving bioequivalence for fixed-dose combination products. *AAPS J.*, 2012; 14: 646-655.
32. Dierickx L., Remon J., Vervaet C. Co-extrusion as manufacturing technique for multilayer mini-matrices with dual drug release. *Eur J. Pharm. Biopharm.*, 2013; 85: 1157-1163.
33. ICH guidelines, Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (revision 2), International Conference on Harmonization. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
34. Schulman M., Narins R. Hypokalemia and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, March 6 1990; Volume 65, Issue 10, Pages E4-E9.
35. <https://www.drugs.com/newdrugs-archive/january-2020.html> Accesat mai 2020.
36. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> Accesat mai 2020.
37. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/2/7176_Accesat_iunie_2020.

ARTICOL SPECIAL

Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și hepatoprotectoare

Nicolae Ciobanu

Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Nicolae Ciobanu, dr. șt. farm., conf. univ.

Centrul Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 22, Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: nicolae.ciobanu@usmf.md

Introducere

Actualmente, în plină epocă de sinteză chimică, se constată pe plan mondial, o revenire la tratamentele naturiste grație însușirilor terapeutice milenar incontestabile a plantelor medicinale. Conform datelor literaturii de specialitate, 60% din medicamente sunt de origine vegetală, iar 85% din medicina tradițională implică utilizarea plantelor, sub formă de fitopreparate sau suplimente alimentare [1]. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) medicamentele pe bază de plante oferă asistență medicală primară pentru o cifră notabilă de 3.5 miliarde de persoane din întreaga lume [2].

Baza conceperii unui medicament naturist este consolidată de identificarea și izolarea grupărilor și / sau entităților chimice unice din plante și produse vegetale. Din circa 400.000 specii de plante existente pe Terra, doar 31.000 au o utilizare documentată, însă pentru cele mai multe dintre acestea sunt disponibile cunoștințe limitate. În prezent, există cel puțin 15 grupe fitochimice majore ce servesc ca surse de medicamente cu proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, hepatoprotectoare, antimicrobiene, antivirale etc. Fiecare grup conține principii chimice individuale, de exemplu: flavonoidele includ peste 9.000 de structuri cunoscute, grupul alcaloizilor este constituit din cca 10.000 de principii [3, 4]. Structura principiilor active naturale diferă semnificativ de structura medicamentelor de sinteză, prin frecvența diferiților atomi, radicali și configurații spațiale, au mai puține molecule de azot, fosfor, sulf, halogeni și o complexitate moleculară mai mare, prin diversitatea sistemului de inele și constituenți de carbohidrați [5, 6].

SPECIAL ARTICLE

Biological and phytochemical study of medicinal plants with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective action

Nicolae Ciobanu

Chair of drug technology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Nicolae Ciobanu, PhD., assoc. prof.

Scientific Center for Cultivation of Medicinal Plants

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

22, Nicolae Testemitanu str., University Pharmaceutical Center “Vasile Procopișin”, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: nicolae.ciobanu@usmf.md

Introduction

Currently, in the age of chemical synthesis, there is a worldwide return to natural treatments on account of the millennial undisputed therapeutic properties of medicinal plants. According to the literature, 60% of medicines are of plant origin and 85% of traditional medicine involves the use of plants, either in the form of phytopreparations or food supplements [1]. According to the World Health Organization (WHO) assessment, herbal medicines provide worldwide primary health care to a significant number of 3.5 billion people [2].

Identification and isolation of unique groups and / or chemical entities from plants and plant products represents the fundamental issue in the design of natural medicines. Of the approximately 400,000 plant species on Earth, only 31,000 have documented use, but limited knowledge is available for most of them. Currently, there are at least 15 major phytochemical groups that serve as sources of drugs with antioxidant, anti-inflammatory, hepatoprotective, antimicrobial, antiviral etc., properties. Each group contains individual chemical principles, for example flavonoids include over 9,000 known structures, the group of alkaloids consists of about 10,000 principles [3, 4]. The structure of natural active principles differs significantly from the structure of synthetic drugs by the frequency of different atoms, radicals and spatial configurations, have fewer molecules of nitrogen, phosphorus, sulfur, halogens and greater molecular complexity, by the diversity of the ring system and carbohydrate constituents [5, 6].

It is well known that drugs treat pathophysiological condi-

Este arhicunoscut faptul că medicamentele tratează afecțiunile fiziopatologice prin interacțiuni cu ținte specifice și pot provoca schimbări fie de excitare sau de suprimare. Cercetările științifice contemporane au ca scop demonstrarea corelației dintre indicile fitochimic și efectul farmacologic exercitat prin analiză moleculară. Astfel, pe lângă bazele de date ce conțin ținte biologice și fragmente moleculare, precum WOMBAT, există baze de date electronice despre medicamente de origine vegetală, de exemplu, THINKherb, o bază inovatoare ce include informații integrate despre 499 de plante și TCM-ID, ce conține 1.313 plante și 5.669 compuși biologic activi în structură 3D [7].

După evaluarea structurii compușilor chimici extrași din plante medicinale, se poate estima valoarea terapeutică și efectele adverse prin intermediul studiilor farmacologice. De obicei, principiul activ este extras cu un solvent, apoi concentrat, fracționat și purificat. Având în vedere că activitatea biologică poate fi rezultatul combinării mai multor compuși, procesul de izolare poate duce la pierderea sau reducerea acestuia. Uneori complexul sumativ de principii active din fitopreparate are efect mai pronunțat decât compușii individuali izolați. Astfel, avantajele medicamentelor naturiste derivă din compoziția lor complexă și reacții adverse minore. De asemenea, produsele naturale au capacitatea de a modula sau inhiba interacțiunile proteină-proteină. Drept urmare, aceste molecule sunt modulatori eficienți ai proceselor celulare, cum ar fi răspunsul imun, mitoza și apoptoza.

Orice produs natural procesat dintr-o plantă alcătuiește o „*mini-bibliotecă combinatorie*” de analogi biochimici, precursori și metaboliți care pot avea acțiuni farmacologice specifice, sinergice și de menținere a homeostaziei prin efect antioxidant iar rezultatele remarcabile în domeniul cercetării plantelor medicinale a impregnat terapiei naturiste o nouă valență față de cea din trecut.

Descoperiri notorii internaționale

În ultimii ani, o atenție deosebită a fost acordată antioxidantilor și asocierii lor cu multiple beneficii asupra sănătății umane. Antioxidanții sunt substanțe care inhibă oxidarea și sunt capabile să contracareze efectele distructive ale oxidării în țesuturile corpului prin captarea radicalilor liberi, ce prezintă molecule foarte instabile cu un electron nepereche, ce provoacă un șir de maladii umane, precum cancerul, boala Alzheimer, insuficiență cardiacă și renală etc [8]. Antioxidanții sunt intermediari importanți în procesele naturale, inclusiv controlul tonusului vascular, citotoxicității și neurotransmisiei [9].

Un grup major de substanțe fitochimice cu proprietăți antioxidante, care joacă rol important în captarea și neutralizarea radicalilor liberi sunt compușii fenolici. Plantele medicinale au un conținut de compuși fenolici semnificativ mai mare, comparativ cu legumele și fructele, care de asemenea posedă activitate antioxidantă. Din grupul polifenolilor, plantele medicinale sunt bogate în flavonoide, acizi fenolici, cumarine, substanțe tanante, compuși ce manifestă efecte biologice multiple, inclusiv antioxidante.

În ultimile două decenii, au avansat remarcabil metodele aplicate pentru determinarea activității antioxidantilor. În tre-

tații through interactions with specific targets and can cause changes in either arousal or suppression. Contemporary scientific research aims to demonstrate the correlation between phytochemical indices and the pharmacological effect through molecular analysis. Thus, in addition to databases containing biological targets and molecular fragments, such as WOMBAT, there are electronic databases on herbal medicines, for example, THINKherb, an innovative database that includes integrated information on 499 plants and TCM-ID, containing 1,313 plants and 5,669 biologically active compounds in 3D structure [7].

After evaluating the structure of chemical compounds, extracted from medicinal plants, the therapeutic value and adverse effects can be estimated through pharmacological studies. Usually, the active ingredient is extracted with a solvent, then concentrated, fractionated and purified. Since biological effect occurs in the result of a combination of several compounds, the isolation process can lead to its loss or reduction. Sometimes the summative complex of active principles in phytopreparations has a more pronounced action than the isolated individual compounds. Thus, the benefits of natural medicines derive from their complex composition and minor side effects. Natural products also have the ability to modulate or inhibit protein-protein interactions. As a result, these molecules are effective modulators of cellular processes, such as the immune response, mitosis and apoptosis.

Any natural product processed from a plant makes up a “*combinatorial mini-library*” of biochemical analogs, precursors and metabolites that can have specific, synergistic pharmacological actions within maintaining homeostasis by antioxidant effect, also the remarkable achievements in the research of medicinal plants have conferred herbal therapy a new valence compared to the past.

Notorious international discoveries

In recent years, special attention has been paid to antioxidants and their association with multiple human health benefits. Antioxidants are substances that inhibit oxidation and are able to counteract the destructive effects of oxidation in body tissues by capturing free radicals, which have highly unstable molecules with an unpaired electron, causing a large number of human diseases such as: cancer, Alzheimer’s disease, heart and renal failure [8]. Antioxidants are important intermediates in natural processes, including the control of vascular tone, cytotoxicity and neurotransmission [9].

A major group of phytochemicals with antioxidant properties that play an important role in capturing and neutralizing free radicals are phenolic compounds. Medicinal plants have a significantly higher content of phenolic compounds compared to vegetables and fruits, which also have antioxidant activity. From the group of polyphenols, medicinal plants are rich in flavonoids, phenolic acids, coumarins, tannins, compounds that show multiple biological effects, including antioxidant activity.

In the last two decades, the methods applied to antioxidant evaluation have advanced remarkably. In the recent past, redox determination was based on the measurement of lipid oxidation, currently, to evaluate antioxidant activity *in vitro*,

cutul recent, determinarea redox se baza pe măsurarea oxidării lipidelor, în prezent, sunt aplicate diverse teste chimice, cuplate cu tehnologii de detectare automată, extrem de sensibile și automatizate (spectrofotometrice, electrochimice și cromatografice) pentru evaluarea activității antioxidante, cum ar fi: activitatea de reducere a radicalilor liberi (DPPH, ABTS, NO etc.) și de chelare a metalelor (FRAP, CUPRAC, HORAC etc.) [10-11].

De-a lungul istoriei, plantele au fost folosite la nivel mondial în medicina tradițională pentru tratarea infecțiilor și inflamațiilor. Principalele clase de metaboliți secundari, cu ajutorul cărora plantele manifestă activitate antiinflamatoare, sunt cele produse pe calea shikimă (acetat), reprezentate de flavonoizi, derivați de fenilpropanoizi, terpenoizi și steroizi. Flavonoidele din clasele de flavonoli (quercetina și kaempferolul) și flavone (apigenina și luteolina), pe lângă activitatea antioxidantă, exercită activitate antiinflamatoare prin diferite mecanisme de acțiune, inclusiv prin inhibarea enzimelor pro-inflamatorii (PLA2, COX, LOX și iNOS) și factorilor de transcripție nucleară (NFkB) [12-13].

Un interes deosebit, pentru cercetarea efectului antiinflamator, este acordat plantelor cu conținut de poliholozide, substanțe tanante și uleiuri volatile. Aceste grupe de principii active sunt dominante în speciile de nalbă mare (*Althaea officinalis* L.), crăciuniță (*Bergenia crassifolia* L.), gălbenele (*Calendula officinalis* L.), gutui japonez (*Chaenomeles japonica* L.), echinacee (*Echinacea purpurea* L.) Moench, crețușcă (*Filipendula ulmaria* L.), frasin (*Fraxinus excelsior* L.), sânziene (*Galium verum* L.), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra* L.), sunătoare (*Hypericum perforatum* L.), cătină (*Hippophae rhamnoides* L.), maclee (*Macleaya microcarpa* Maxim.), mușețel (*Matricaria chamomilla* L.) [14, 15].

O altă direcție de cercetare abordată de multiple laboratoare științifice se referă la studiul tratamentului afecțiunilor hepatice. Conform estimărilor OMS, două miliarde de persoane de pe glob au fost în contact cu virusul hepatitei B, dintre care 350 milioane au devenit purtători cronici și, potențial, cu risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D, circa 170 milioane sunt infectate cu virusul hepatitei C și mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D. Astfel, hepatita virală B determină anual 600 mii de decese și hepatita virală C – 350 mii de decese [16]. De menționat că indicii morbidității prin hepatite cronice de origine virală rămân a fi destul de înalți pentru Republica Moldova, prin prevalența de 894.8 la 100 mii de populație, 31 mii de bolnavi cu hepatite virale cronice și 4,5 mii cu ciroze hepatice, anual se înregistrează 200 de invalizi, ca urmare a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice. Potrivit datelor instituțiilor internaționale, Republica Moldova se află pe primele locuri în lume după mortalitate prin ciroze hepatice [17].

În bazele de date online, inclusiv Web Science, PubMed, Scopus și Science Direct sunt relatate numeroase studii ce confirmă efectul hepatoprotector exercitat de plante medicinale, prin combaterea hepatotoxicității și cancerului hepatic, induse chimic cu tetraclorură de carbon, N-dimetilformamidă, tioacetamidă, oxitetraclorură, nitrosodietilamină, paracetamol etc. Plantele medicinale exercită activitate hepatoprotectoare

various chemical tests are applied coupled with highly sensitive automatic detection technologies (spectrophotometric, electrochemical and chromatographic), such as: free radical scavenging activity (DPPH, ABTS, NO etc.) and metal chelating assays (FRAP, CUPRAC, HORAC etc.) [10-11].

Throughout history, plants have been used worldwide in traditional medicine to treat infections and inflammation. The main classes of secondary metabolites, by means plants show anti-inflammatory activity, are those produced by the (acetate) shikimate pathway, represented by flavonoids, phenylpropanoid derivatives, terpenoids and steroids. Flavonoids from flavonols (quercetin and kaempferol) and flavones (apigenin and luteolin) groups, in addition to antioxidant activity, exert anti-inflammatory activity through various mechanisms of action, including inhibition of pro-inflammatory enzymes (PLA2, COX, LOX and iNOS) and nuclear transcription factors (NFkB) [12-13].

Of particular interest, for anti-inflammatory effect research, is given to plants containing polyholosides, tannins and volatile oils. These groups of active principles are dominant in species of marsh-mallow (*Althaea officinalis* L.), heart-leaf bergenia (*Bergenia crassifolia* L.), marigold (*Calendula officinalis* L.), Japanese quince (*Chaenomeles japonica* L.), purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.) Moench., meadowsweet (*Filipendula ulmaria* L.), common ash (*Fraxinus excelsior* L.), lady's bedstraw (*Galium verum* L.), liquorice (*Glycyrrhiza glabra* L.), Saint John's wort (*Hypericum perforatum* L.), buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.), plume poppy (*Macleaya microcarpa* Maxim.), camomile (*Matricaria chamomilla* L.) [14, 15].

Another direction of research approached by multiple scientific laboratories refers to the study of liver diseases treatments. According to WHO estimates, two billion people have been exposed to the hepatitis B virus worldwide, of which 350 million have become chronic carriers and, potentially, at high risk of hepatitis D virus infection, about 170 million are infected with the hepatitis C virus and more than 10 million – with hepatitis D virus. Thus, viral hepatitis B causes 600 thousand deaths annually and viral hepatitis C – 350 thousand deaths [16]. It should be mentioned that the indices of morbidity due to chronic hepatitis of viral origin remain quite high for the Republic of Moldova, with a prevalence of 894.8 per 100 thousand population, 31 thousand patients with chronic viral hepatitis and 4,5 thousand with liver cirrhosis, annually registers 200 invalids, as a result of chronic hepatitis and liver cirrhosis. According to the data of the international institutions, the Republic of Moldova ranks first in the world after mortality from liver cirrhosis [17].

Nowadays, numerous studies confirming the hepatoprotective effect of medicinal plants by combating hepatotoxicity and liver cancer, chemically induced with carbon tetrachloride, N-dimethylformamide, thioacetamide, oxytetracycline, nitrosodietylamine, paracetamol etc., are reported in online databases, including *Web Science*, *PubMed*, *Scopus* and *Science Direct*. Medicinal plants exert hepatoprotective activity through multiple mechanisms like: antioxidant action, reduction of liver fibrosis by improving the expression of metalloproteinase matrix, removal of collagen deposits by attenuat-

prin multiple mecanisme, precum: acțiune antioxidantă, reducerea fibrozei hepatice prin îmbunătățirea expresiei matricei metaloproteinazei, îndepărtarea depozitelor de colagen cu atenuarea activării celulelor stelate hepatice și activitate antiinflamatoare [18, 19].

În prezent, în Republica Moldova se cultivă și se studiază plante cu acțiune hepatoprotectoare reprezentate de speciile de agrimonie (*Agrimonia eupatoria* L.), rostopască (*Chelidonium majus* L.), cicoare (*Cichorium inthybus* L.), anghinare (*Cynara scolymus* L.), sunătoare (*Hypericum perforatum* L.), siminoc (*Helichrysum arenarium* L.), sulfină (*Melilotus officinalis* L.), armurariu (*Silybum marianum* L.), tătăneasă (*Symphytum officinale* L.), răculeț (*Potentilla anserina* L.) [20, 21]. Evaluarea și valorificarea plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antiinflamatoare și hepatoprotectoare din flora țării, rămâne o direcție prioritară de cercetare în domeniul medicamentului autohton ce se realizează prin prisma studiilor fitochimice și farmacologice.

Contribuții autohtone

La Facultatea de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” se petrece studiul biologic și farmacognostic al diferitor specii de plante atât din flora spontană cât și cultivată. Pentru prima dată a fost studiat ghiocelul (*Galanthus plicatus* M. Bieb.) de către Anatolie Nistreanu, dr. șt. farm., prof. univ., fondatorul Catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică. S-a determinat un conținut bogat în alcaloizi derivați ai izochinolinei, în părțile aeriene. S-a demonstrat că părțile aeriene de ghiocel pot fi utilizate ca produs vegetal pentru obținerea medicamentului Licorinum hydrochloridum [22].

În premieră, Tatiana Calalb, dr. hab. șt. biol., prof. univ., șef Catedră de farmacognozie și botanică farmaceutică, a determinat condițiile optime și elaborat procedeul biotehnologic de obținere a biomasei *in vitro* din pericarpul succulent al fructului speciei de aronie (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), ca sursă de materie primă de alternativă celei tradiționale, îmbogățită cu compuși chimici utili în alimentație și farmacie. A fost realizată evaluarea comparativă morfologică, anatomică, ultrastructurală, biochimică; determinată activitatea antioxidantă și antimicrobiană a carpomaselor *in vitro* și fructelor *in vivo*. De asemenea, a fost stabilită corelația activității antioxidante și antimicrobiene cu conținutul fenolic din carpomase *in vitro* și fructe de aronie *in vivo* [23].

De către Gheorghe Goreanu, dr. hab. șt. farm., conf. univ., au fost efectuate studii farmacognostice și fitochimice la unele specii din familiile Asparagaceae și Liliaceae. În rezultatul studiului au fost obținute, descrise, stabilite valorile indicilor de calitate, demonstrată activitatea antioxidantă, standardizat produsul vegetal medicinal derivat din sparanghel (*Asparagus officinalis* L.) și elaborate monografiile farmaceutice „*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” și „*Asparagozidum*” [24].

Contribuții importante la studiul farmacognostic, fitochimic și farmacodinamic al speciei de tătăneasă (*Symphytum officinale* L.) au fost realizate de Maria Cojocaru-Toma, dr. șt. farm., conf. univ. În rezultatul cercetărilor a fost confirmată acțiunea hepatoprotectoare a extractului de tătăneasă și a principiului activ de allantoină, pe modele de hepatită toxică acută și toxică

ing liver stellate cell activation and anti-inflammatory activity [18, 19].

Currently, in the Republic of Moldova are cultivated and studied plants with hepatoprotective action, for instance: agrimonie (*Agrimonia eupatoria* L.), greater celandine (*Chelidonium majus* L.), common chicory (*Cichorium inthybus* L.), artichoke (*Cynara scolymus* L.), Saint John's wort (*Hypericum perforatum* L.), dwarf ever-last (*Helichrysum arenarium* L.), melilot (*Melilotus officinalis* L.), milk thistle (*Silybum marianum* L.), comfrey (*Symphytum officinale* L.), silverweed (*Potentilla anserina* L.) [20, 21]. The evaluation and valorification of medicinal plants from local flora with antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective actions, remains a priority direction of research in the field of indigenous medicines that is carried out through the prism of phytochemical and pharmacological studies.

Local contributions

At the Faculty of Pharmacy of Nicolae Testemitanu SUMPh, the biological and pharmacognostic study of different plant species from both spontaneous and cultivated flora is carried out. Anatolie Nistreanu, dr. pharm., prof., founder of the Chair of pharmacognosy and pharmaceutical botany, pioneered in studying the snowdrop (*Galanthus plicatus* M. Bieb.). A rich content in alkaloids derived from isoquinoline was determined in the aerial parts. It has been shown that the aerial parts of snowdrops can be used as a vegetable product to obtain the drug Licorinum hydrochloridum [22].

For the first time-ever, Tatiana Calalb, dr. habil. biol., prof., head of the Chair of pharmacognosy and pharmaceutical botany, determined the optimal conditions and developed the biotechnological process for obtaining *in vitro* biomass from the juicy fruit pericarp of black chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot), as a breakthrough source of raw material alternative to the traditional one, enriched with chemical compounds useful in food and pharmacy. The comparative morphological, anatomical, ultrastructural, biochemical evaluation was performed, determined the antioxidant and antimicrobial activity of carpomas *in vitro* and fruits *in vivo*. The correlation of antioxidant and antimicrobial activity with the phenolic content of carpomas *in vitro* and chokeberry fruits *in vivo* was also established [23].

Pharmacognostic and phytochemical studies on some species of the Asparagaceae and Liliaceae families were performed by Gheorghe Goreanu, dr. habil. pharm., assoc. prof. As a result, quality values and indices were obtained and described, was demonstrated antioxidant activity, the medicinal vegetable product derived from asparagus (*Asparagus officinalis* L.) was standardized and 2 pharmacopoeic monographs “*Asparaginis officinalis rhizomata cum radicibus*” and “*Asparagozidum*” were elaborated [24].

Important contributions to the pharmacognostic, phytochemical and pharmacodynamic study of comfrey (*Symphytum officinale* L.) were made by Maria Cojocaru-Toma, dr. pharm., assoc. prof. As a result of the research, the hepatoprotective action of comfrey extract and the active principle of allantoin was confirmed on models of acute toxic and chronic toxic hepatitis induced with carbon tetrachloride. The graph of dependence

cronică, indusă cu teraclorură de carbon. A fost determinat graficul dependenței activității ALAT de doză-efect, acțiunea hepatoprotectoare manifestată la dozele 0,4-0,8 g/kg. S-au realizat 2 brevete: nr. 765 C2 „Remediul pentru tratamentul hepatitelor” și nr. 2328 „Principiul activ în tratamentul hepatitelor”.

În ultimii ani, s-au efectuat studii complexe ale speciei de rostopască (*Chelidonium majus* L.). Au fost elaborate metodele de dozare a alcaloizilor în produsele vegetale și extractive, formulate și optimizate tehnologiile formelor farmaceutice: tinctură, extract fluid, suc, capsule și comprimate, de Octavian Diug, dr. șt. farm. [25]. În prezent, studiile continuă prin confirmarea acțiunii hepatoprotectoare a principiilor active izolate din părți aeriene de rostopască [26].

În anul 2002, cu contribuția rectorului USMF „Nicolae Testemițanu”, Ion Ababii, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, a decanului Facultății de Farmacie, Vasile Procopișin, dr. hab. șt. farm., prof. univ., membru corespondent al AȘM și a directorului Mihail Bodrug, dr. hab. șt. biol., prof. univ., a fost fondat Centrul de Cultivare a Plantelor Medicinale. În primul an, au fost efectuate lucrări de amenajare a terenului și a fost proiectat sistemul de irigare. Din momentul fondării până în prezent, suprafața de cultivare s-a extins de la 2,5 ha la 13 ha, iar colecția, prin triere exigentă, a sporit de la 22 la 200 de taxoni de plante din 15 grupe farmacoterapeutice [27]. Începând cu anul 2008, conducerea Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale (CȘCPM) a fost preluată de Ion Ungureanu, dr. șt. biol., conf. univ.

Aici sunt organizate și efectuate cercetări științifice în bază de proiecte instituționale și programe finanțate din bugetul de stat, precum și cercetări de inițiativă la nivel de lucrări de licență a studenților, rezidenților și doctoranzilor. În același timp, la CȘCPM se efectuează stagiul practic al studenților Facultății de Farmacie la disciplinele botanică farmaceutică și farmacognozie și a medicilor și farmaciștilor la cursurile de educație continuă în domeniul farmacognoziei. În cadrul proiectelor instituționale care au derulat în CȘCPM au fost realizate studii fitochimice și biologice ale plantelor cu conținut de compuși polifenolici și uleiuri volatile, cu confirmarea acțiunilor farmacologice a principiilor active, publicarea și prezentarea rezultatelor la diferite forumuri științifice naționale și internaționale.

Cercetări fitochimice și farmacologice a speciei de albăstriță (*Centaurea cyanus* L.) au fost realizate de către Tatiana Chiru, dr. șt. farm. A fost determinat potențialul antioxidant și antiinflamator al extractelor standardizate. În baza rezultatelor obținute a fost elaborată și aprobată la întreprinderea farmaceutică „Medfarma” SRL monografia farmacopeică „Părți aeriene de albăstriță *Cyani herba*, produs vegetal 50 g.

Un alt studiu, realizat în cadrul proiectelor CȘCPM, s-a axat pe cercetarea biologică și chimică a speciei de anghinare (*Cynara scolymus* L.). Studiul a finalizat prin identificarea unui produs medicinal vegetal nou, obținerea și standardizarea extractelor fluide, granulelor și comprimatelor cu proprietăți antioxidante și hipolipemiante. În baza rezultatelor realizate de Cristina Ciobanu, dr. șt. farm., au fost elaborate 2 monografii farmacopeice „*Frunză de anghinare, 50 g*” și „*Comprimate de anghinare, 5 mg*”, împreună cu regulamentul tehnologic de

of ALAT activity on dose-effect was determined, the hepatoprotective action manifested at doses 0.4-0.8 g/kg. There were elaborated 2 patents: nr. 765 C2 “Remedy for the treatment of hepatitis” and nr. 2328 “The active principle in the treatment of hepatitis”.

In recent years, complex studies of greater celandine (*Chelidonium majus* L.) have been carried out. Alkaloid dosing methods have been developed for herbal and extractive products, formulated and optimized the technologies of pharmaceutical forms: tincture, fluid extract, juice, capsules and tablets, by Octavian Diug, dr. pharm. [25]. Currently, studies continue by confirming the hepatoprotective action of active ingredients isolated from aerial parts of greater celandine [26].

In 2002, with the contribution of the rector of SUMPh *Nicolae Testemitanu*, Ion Ababii, dr. habil. med., prof., academician of the Academy of Sciences of Moldova (ASM), of the dean of the Faculty of Pharmacy, Vasile Procopișin, dr. habil. pharm, prof., corresponding member of the ASM and of the director Mihail Bodrug, dr. habil. biol., prof., the Center for the Cultivation of Medicinal Plants was founded. In the first year, landscaping works were carried out and the irrigation system was designed. Since its founding until now, the cultivation area has expanded from 2.5 ha to 13 ha, and the collection, by demanding triage, has increased from 22 to 200 plants which encompass 15 pharmacotherapeutic groups [27]. Starting with 2008, the management of the Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants (SCCMP) was taken over by Ion Ungureanu, dr. biol., assoc. prof.

Here are organized and conducted scientific research based on institutional projects and programs funded by the state budget, as well as researches on thesis for graduate students, residents and doctoral students. At the same time, at SCCMP, the practical internship of the students of the Faculty of Pharmacy at the disciplines pharmaceutical botany and pharmacognosy and of the doctors and pharmacists in the continuing education courses in the field of pharmacognosy is carried out. Within the institutional accomplished projects of the SCCMP, phytochemical and biological studies of plants containing polyphenolic compounds and volatile oils were realized, with confirming the pharmacological actions of the active principles, publishing and presenting the results at various national and international scientific forums.

By Tatiana Chiru, dr. pharm., was carried out the phytochemical and pharmacological research of cornflower (*Centaurea cyanus* L.) with determination of antioxidant and anti-inflammatory potential of standardized extracts. Based on the obtained results, the pharmacopoeic monograph “*Cornflower aerial parts Cyani herba, vegetable product 50 g*” was elaborated and approved at the pharmaceutical company “*Medfarma*” Ltd.

Another study, within the SCCMP projects, had been focused on biological and chemical research of artichoke (*Cynara scolymus* L.). The study concluded by identifying a new vegetable product, obtaining and standardizing fluid extracts, granules and tablets with antioxidant and lipid-lowering properties. Based on the results carried out by Cristina Ciobanu, dr. pharm., assoc. prof., 2 pharmacopoeic monographs “*Artichoke*

producere, implementate la întreprinderile farmaceutice autohtone „Medfarma” SRL și „RNP Pharmaceuticals” SRL.

Actualmente, cercetări complexe a potențialului antioxidant, antiinflamator și antimicrobian a speciei de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.) sunt efectuate de Anna Benea, asistent univ. a catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică, cu obținerea certificatului de inovator nr. 5219 cu titlul „Uleiul eteric din sunătoare cu efect antistafilococic”.

Oportunități, provocări, perspective

Republica Moldova este percepută ca o țară agrară, unde în comparație cu alte țări europene ponderea agriculturii la formarea produsului intern brut este destul de mare. Acest fapt se datorează condițiilor climaterice favorabile pentru dezvoltarea agriculturii. Însă declinul din sfera agricolă din ultimele decenii a cauzat o multitudine de probleme economice sincronizate cu nevalorificarea resurselor disponibile [28].

Din practica altor țări, plantele medicinale și aromatice reprezintă un segment în continuă dezvoltare din activitatea agricolă. Companiile farmaceutice sau cosmetice solicită diverse produse vegetale atât cultivate cât și din flora spontană, din regiuni în care încă nu s-a aplicat o chimizare intensă a agriculturii [29]. Însă unele specii existente în flora spontană nu pot asigura necesarul pentru industria farmaceutică, cosmetică sau alimentară. Principiile active ale plantelor medicinale din flora spontană sunt foarte variate ca și concentrație și calitate în funcție de microzonă, de climat, ceea ce face ca utilizarea lor la producerea fitopreparatelor să fie dificilă [30]. În același timp, este importantă anticiparea dispariției anumitor specii ca rezultat a unei exploatare disproporționate, iar cultivarea resurselor vegetale spontane să fie efectuată cu monitorizarea perioadelor de refacere și conservare.

Astfel, oportunitatea CȘCPM, prin studiul impactului schimbărilor climatice asupra ecosistemelor și a soluțiilor tehnologice de cultivare, conservării fito-biodiversității ecosistemelor, de adaptare a noilor specii de plante, producerea de sămânță și creșterea în masă a plantelor medicinale, poate contribui substanțial la aprovizionarea întreprinderilor autohtone atât farmaceutice cât și din alte ramuri ale industriei în care se folosesc plantele medicinale.

În CȘCPM, prin colaborare, se analizează produsele naturale medicinale și se cercetează noi resurse vegetale, în scopul valorificării potențialului lor terapeutic. Analiza se realizează prin metode calitative și cantitative, oficializate de Farmacopeea Română, de Farmacopeea Europeană, precum și de alte acte de normare specifice. Metodele calitative de stabilire a identității materiilor prime naturale cuprind analiza macroscopică, microscopică, microchimică, cromatografică; cea cantitativă include metode titrimetrice și spectrofotometrice. Puritatea și calitatea produselor naturale medicinale se determină prin metode cantitative, pentru impurități, corpuri străine, umiditate, cenușă și substanțe solubile. Prin metode farmacodinamice specifice *in vitro* și *in vivo* este evidențiat potențialul terapeutic antioxidant, antiinflamator și hepatoprotector al noilor produse vegetale, condiționate sub formă de preparate extractive.

Extractele vegetale, care reprezintă de fapt un amestec de componente cunoscute și uneori necunoscute, reprezintă o

leaf, 50 g” and “Artichoke tablets, 5 mg” were elaborated along with technological production regulation, implemented at local pharmaceutical enterprises “Medfarma” Ltd., and “RNP Pharmaceuticals” Ltd.

Currently, complex research regarding antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial potential of the St. John’s wort species (*Hypericum perforatum* L.) is being accomplished by Anna Benea, assistant prof., of the department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, with obtaining of the certificate of innovator nr. 5219 entitled “St. John’s wort essential oil with antistaphylococcal effect”.

Opportunities, challenges, perspectives

The Republic of Moldova is perceived as an agricultural country, where compared to other European countries the share of agriculture in the formation of gross domestic product is quite high. This is due to favorable climatic conditions for the development of agriculture. But the decline in agriculture in recent decades has caused a multitude of economic problems synchronized with the underutilization of available resources [28].

The experience of other countries draws for a constantly developing segment of agricultural activity the medicinal and aromatic plants. Pharmaceutical or cosmetic companies require various plant products of both cultivated and spontaneous flora, from regions where intensive chemicalization of agriculture has not been applied yet [29]. But some species existing in the spontaneous flora cannot provide the necessary for the pharmaceutical, cosmetic or food industry. The active principles of medicinal plants in the spontaneous flora are very varied in terms of concentration and quality depending on microzone, climate etc., which makes their use in the herbal drug production difficult [30]. At the same time, it is important to anticipate the extinction of certain species as a result of disproportionate exploitation, the cultivation of spontaneous plant resources should to be carried out with monitoring of recovery and conservation periods.

Thus, the opportunity of the SCCMP, through the researches on the impact of climate change on ecosystems, conservation of phyto-biodiversity of ecosystems, adaptation of new plant species, seed production, development of technological solutions for cultivation and mass growth of medicinal plants, can contribute substantially to the supply of pharmaceutical enterprises and other branches of the industry in which medicinal plants are required.

In SCCMP, through collaboration, are analyzed natural medicinal products and new vegetal resources in order to reveal their therapeutic potential. The analysis is performed by qualitative and quantitative methods, formalized by the Romanian Pharmacopoeia, by the European Pharmacopoeia, as well as by other specific normative acts. Qualitative methods for establishing the identity of natural raw materials, include macroscopic, microscopic, microchemical, chromatographic analysis, the quantitative one includes titrimetric and spectrophotometric methods. The purity and quality of natural vegetable products are determined by quantitative methods, for impurities, foreign bodies, moisture, ash and soluble substances. Specific *in vitro* and *in vivo* pharmacodynamic meth-

provocare datorită complexității calitative și indisponibilității, pentru unii constituenți, la standarde și metode oficializate de identificare și dozare. Timp îndelungat, se studiază acțiunea plantelor asupra corpului uman, prin efect farmacodinamic, dar mai puțin s-a acordat atenție studierii efectului farmacocinetic. Evaluările de absorbție, distribuție, metabolism și excreție ale compușilor activi sunt parametri critici în descoperirea și dezvoltarea medicamentelor vegetale cât și în actualizarea unor produse existente, prin modernizarea tehnologiilor de fabricare, astfel încât să fie evitate divergențele în stabilirea bioechivalenței lor.

Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19

Dezvoltarea medicamentelor pe bază de plante, după o lungă perioadă de tranziție, de la o abordare multidisciplinară botanică, etnobotanică, fitochimică și biologică la cea pe bază de structură și ligand, a consolidat cercetarea noilor molecule împotriva diferitor ținte farmacologice, inclusiv ca potențiali agenți antivirali.

Infecțiile virale joacă un rol major în bolile umane, iar focarele recente, ca consecință a globalizării, au subliniat vulnerabilitatea societății umane față de această problemă critică pentru sănătatea publică. În pofida progreselor înregistrate în imunizare și descoperirea medicamentoasă, multe familii de viruși nu au vaccin preventiv și terapii antivirale eficiente, deseori provocate de mutațiile genetice. Astfel, identificarea de noi medicamente antivirale este de o importanță acută, iar produsele naturale reprezintă o sursă oportună pentru astfel de descoperiri.

Cercetarea științifică a potențialului antiviral al plantelor medicinale, pentru prima dată a fost inițiată în 1952 de o companie farmaceutică engleză din Nottingham, care a examinat acțiunea a 288 de plante împotriva virusului gripal tip A în ouă embrionate și a descoperit că 12% din produsele vegetale studiate suprimă amplificarea virusului [31]. Pe parcursul ultimilor 25 de ani, au fost realizate numeroase studii bazate pe screening, inițiat în diferite arealuri geografice, pentru evaluarea activității antivirale a plantelor. Astfel, a fost demonstrat faptul că asupra sistemului imunitar al organismului uman acționează benefic prin acțiune imunomodulatoare măselărița (*Hyoscyamus niger* L.), vitexul (*Vitex trifolia* L.), anghinarea (*Cynara scolymus* L.), acacia (*Acacia nilotica* L.), socul-negru (*Sambucus nigra* L.), pătlagina-mare (*Plantago major* Linn.) [32, 33].

Posedă acțiune antivirală semnificativă extractele și uleiurile volatile obținute din inflorescențele sau părțile aeriene ale plantelor de izmă bună (*Mentha piperita* L.) – acțiune antiherpetică [34]; de busuioc (*Ocimum basilicum* L.) și rozmarin (*Rosmarinus officinalis* L.) față de virusul hepatitei A și B, adenovirusi, enterovirusi și virusul herpetic; roinița (*Salvia officinalis* L.) și lămâiul (*Citrus limon* L. Burm.f.) combat virusul imunodificitar uman HIV; extractul și uleiul volatil de fenicul (*Foeniculum vulgare* Mill.) sunt activi față de virusul parainfluență tip 3; extractele de usturoi (*Allium sativum* L.) posedă activitate antivirală împotriva gripei A și B, HIV, HSV-1 și rinovirusi [35-37].

COVID-19 este un virus ARN (ssRNA) monocatenar, cu po-

ods highlight the antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective therapeutic potential of new plant products, conditioned in the form of extractive preparations.

Plant extracts, which are in fact a mixture of known and sometimes unknown components, are a challenge due to the qualitative complexity and unavailability, for some constituents, of official standards and methods of identification and dosing. For a long time, the action of plants on the human body is studied, through pharmacodynamic effect, but less attention was paid to the study of the pharmacokinetic effect. Assessments of absorption, distribution, metabolism and excretion of active compounds are critical parameters in the discovery and development of herbal medicines and in updating existing products, by modernizing manufacturing technologies so as to avoid divergences in establishing their bioequivalence.

Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease

The development of herbal medicines, after a long transition period, from a multidisciplinary botanical, ethnobotanical, phytochemical and biological approach to structure and ligand, has strengthened the research of new molecules against different pharmacological targets, including as potential antiviral agents.

Viral infections play a major role in human disease, and recent outbreaks as a result of globalization have highlighted the vulnerability of human society to this critical public health problem. Despite advances in immunization and drug discovery, many families of viruses do not have preventive vaccine and effective antiviral therapies, often caused by genetic mutations. Thus, the identification of new antiviral drugs is of acute importance, and natural products are an appropriate source for such discoveries.

Scientific research into the antiviral potential of medicinal plants was first initiated in 1952 by a British pharmaceutical company from Nottingham, which examined the action of 288 plants against influenza A virus in embryonated eggs and found that 12% of herbal products studied suppress virus amplification [31]. Over the last 25 years, numerous screening-based studies have been initiated to evaluate the antiviral activity of plants conducted in different geographical areas. Thus, it has been shown that for the immune system of the human body, acts beneficially through immunomodulatory action henbane (*Hyoscyamus niger* L.), simpleleaf chastetree (*Vitex trifolia* L.), artichoke (*Cynara scolymus* L.), acacia (*Acacia nilotica* L.), black elder (*Sambucus nigra* L.), broad leaf plantain (*Plantago major* Linn.) [32, 33].

Significant antiviral action, possess extracts and volatile oils obtained from inflorescences or aerial parts the following plants: mint (*Mentha piperita* L.) has antiherpetic action; basil (*Ocimum basilicum* L.) and rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) act against hepatitis A and B virus, adenoviruses, enteroviruses and herpes virus; sage (*Salvia officinalis* L.) and lemon (*Citrus limon* L. Burm.f.) combat human immunodeficiency virus HIV [34-36]; common fennel extract and its volatile oil (*Foeniculum vulgare* Mill.) are active against parainfluenza virus type 3; garlic extracts (*Allium sativum* L.) exert antiviral activity against influenza A and B, HIV, HSV-1 and rhinoviruses [37].

laritate pozitivă, care aparține familiei Coronaviridae (COVID). Familia COVID este formată din mai multe specii și provoacă infecții ale tractului respirator superior și infecții gastro-intestinale [38]. Nu există tratamente specifice pentru infecția cu acești viruși și la moment se explorează vaccinurile preventive. Astfel, situația reflectă necesitatea de a dezvolta antivirale eficiente pentru profilaxia și tratamentul infecției induse de COVID.

În prezent, prin utilizarea metodelor de design a medicamentelor asistate de calculator, prin ancorare moleculară, pentru a căuta potențiali inhibitori ai proteazei principale COVID-19 M^{pro}, care reprezintă în sine ținta medicamentoasă, a fost descoperit faptul că compușii biologici activi, constituiți în plante medicinale, ca: luteolina, apigenina, oleuropeina, curcumina, citralul, mentolul, noscapina, ginkgolida A, catechina, pro-antocianidina etc., au o afinitate ridicată față de proteaza M^{pro}, astfel edificându-se ca potențiali agenți anti-COVID-19 [39, 40].

Rezultatele demonstrate științific, ale activității antivirale a compușilor activi din plante medicinale, din grupele fitochimice de terpen, polifenoli, alcaloizi, saponine, lignani, polizaharide, taninuri și antociani, deschid noi oportunități de cercetare și valorificare a plantelor, inclusiv celor cultivate în CȘCPM, care în prezent conform ponderii de repartizare a plantelor în colecție după principii active ocupă o cotă semnificativă.

Concluzii

Potențialul Centrului Științific de Cultivare al Plantelor Medicinale, reliefat prin cunoștințe de specialitate, capabile să îmbunătățească tehnicile de cultivare și maximizare a recoltelor produselor vegetale bogate în principii active, reprezintă o sursă valoroasă de materii prime pentru cercetări fitochimice și biologice. Specializarea în cultivarea anumitor specii cu proprietăți antioxidante, antiinflamatoare și hepatoprotectoare va aproviziona companiile utilizatoare de materii prime vegetale cu produse de calitate înaltă pentru obținerea fitopreparatelor atât monocomponente cât și policomponente, în baza asocierii de plante cu proprietăți complementare.

Referințe / references

1. Tilburt J., Kaptchuk T. Herbal medicine research and global health: an ethical analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008; 8 (86): 577-656.
2. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. Geneva: World Health Organization; 2019; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Si-Yuan P., Shu-Feng Z., Si-Hua G. *et al.* New perspectives on how to discover drugs from herbal medicines: cam's outstanding contribution to modern therapeutics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
4. Hamilton A. Medicinal plants, conservation and livelihoods. *Biodiversity and Conservation*, 2004; 13 (8): 1477-1517.
5. Oniga I., Benedec D., Hanganu D., Toiu A. Analiza produselor naturale medicinale, ed. IIIa, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, 2014; 227 p.

COVID-19 is a single-stranded RNA virus (ssRNA) with a positive polarity, which belongs to the Coronaviridae family (COVID). The COVID family consists of several species and causes upper respiratory tract infections and gastrointestinal infections [38]. There are no specific treatments for infection with these viruses and preventive vaccines are currently being explored. Thus, the situation reflects the need to develop effective antivirals for the prophylaxis and treatment of COVID-induced infection.

Currently, by the use of computer aided drug design methods, through molecular anchoring, studies for potential inhibitors of protease COVID-19 M^{pro}, which is the main drug target, were performed. It has been found out that biologically active compounds from medicinal plants, such as: luteolin, apigenin, oleuropein, curcumin, citral, menthol, noscapine, ginkgolide A, catechin, pro-anthocyanidin etc., have a high affinity for the M^{pro} protease, thus was emphasized their opportunity for further research as potential antiCOVID-19 agents [39, 40].

The scientifically proven results of the antiviral activity of active compounds from phytochemical groups of terpenes, polyphenols, alkaloids, saponins, lignans, polysaccharides, tannins and anthocyanins, open new opportunities for research and exploitation of medicinal plants, including those cultivated in the SCCMP, which currently, according to plants distribution in the collection, according to active principles, occupies a significant share.

Conclusions

The potential of the Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants, highlighted by specialized knowledge, able to improve the techniques of cultivation and maximization of plant crops products enriched in active principles, is a valuable source of raw materials for phytochemical and biological research. Specialization in the cultivation of certain antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective species could supply the companies that require raw plant materials, with high-quality vegetable products for manufacture single-component and combination herbal drugs, based on plant association with complementary properties.

6. Nistreanu A. Farmacognozie, Tipografia Centrală, Chișinău, 2000; 248 p.
7. Oh B., Um C., Lee M. *et al.* THINKherb: the herb information knowledge base – the chip content database for herbal medicine. *Biochip Journal*, 2009; 4 (2): 274-279.
8. Aluțoju P. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2014; 30 (1): 11-26.
9. Kumari N., Pathak A. *et al.* Medicinal prospects of antioxidants: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019; (178): 687-704.
10. Fereidoon S., Ying Z. Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 2015; (18), Part B, 757-781.
11. Pisoschi A., Negulescu G. Methods for total antioxidant activity determination: a review. *Biochem. & Anal. Biochem*, 1: 106. (doi:10.4172/2161-1009.1000106).

12. Nigam V., Sodhi J. Some medicinal plants with antioxidant activity: a review. *International Journal of Pharmacy and Biological*, 2014; (4): 173-178.
13. Apolinario L. Medicinal plants with topical anti-inflammatory activity: *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken. Abstracts of 5th International Conference on Clinical & Experimental Dermatology, July 13-15, 2015; New Orleans, USA.
14. Bojor O., Popescu O. Fitoterapie tradițională și modernă, Ediția a V-a, Fiat Lux, București, 2009; 458 p.
15. Teleuță A., Colțun M., Mihăilescu C., Ciocârlan N. Plante medicinale. Chișinău, *Litera international*, 2008; 336 p.
16. Waheed Y., Siddiq M., Jamil Z. *et al.* Hepatitis elimination by 2030: progress and challenges. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (44): 4959-4961.
17. Cojocaru-Toma M. Valorificarea plantelor medicinale cu acțiune hepatoprotectoare din flora Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 1 (42): 237-241.
18. Al-Snafi A., Mousa H., Majid W. Medicinal plants possessed hepatoprotective activity. *IOSR Journal Of Pharmacy*, Volume 9, Issue 8, Series II. 2019; pp. 26-56.
19. Madrigal-Santillán E., Madrigal-Bujaidar E., Álvarez-González I. *et al.* Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20 (40): 14787-14804.
20. Nistreanu A., Calalb T. Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale, Chișinău, 2016; 316 p.
21. Cojocaru-Toma M. Produse vegetale și fitopreparate din Republica Moldova: compediu pentru lucrări de laborator la Farmacognozie. CEP Medicina: Chișinău, 2017; 330 p.
22. Nistreanu A. Contribuții la studiul plantelor medicinale. Chișinău CEP, 2016; 53 p.
23. Calalb T. *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot (structura, biochimia și biotehnologia fructelor). Ch.: Prim, 2010; 156 p.
24. Goreanu Gh. Studiul farmacognostic al unor specii saponifere din familiile Asparagaceae și Liliaceae. *Curierul medical*, 2009; 4 (310): 42-49.
25. Diug O., Diug E. Specia *Chelidonium majus* L. – sursă de noi forme farmaceutice. Chișinău: Digital Hardware, 2010; 162 p.
26. Peredelcu R. Influența comparativă a coptizinei bisulfat și berberinei bisulfat asupra evoluției hepatitei toxice acute: studiu experimental. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2019; 19 (2): 13-25.
27. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M., Pompuș I., Chiru T., Ciobanu C., Benea A. Plante din colecția Centrului Științific de cultivare a Plantelor medicinale. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău: Print Caro, 2019; 214 p.
28. Stihl L., Zatić V. Analiza sectorului agroalimentar. ODIMM, 2016; 30 p.
29. González-Minero F., Bravo-Díaz L. The use of plants in skin-care products, cosmetics and fragrances: past and present. *Cosmetics*, 2018; 5 (50) 1-9.
30. Florea V. Cultura plantelor medicinale. Acad. de Șt. a Rep. Moldova. Inst. de Genetică. Ch.: Inst. de Genetică, 2006; 312 p.
31. Jassim S., Naji M. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *Journal of Applied Microbiology*, 2003; 95: 412-427.
32. Hudson J. Antiviral Compounds From Plants, *CRC Press*, 2018; 210 p.
33. Chinsebu K. Chemical diversity and activity profiles of HIV-1 RT reverse transcriptase inhibitors from plant. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 2019; 29: 504-528.
34. YuXian L., YiBo L., AiQin M. *et al.* *In vitro* antiviral, antiinflammatory, and antioxidant activities of the ethanol extract of *Mentha piperita* L. *Food Sci. Biotechnol.*, 2017; 26 (6): 1675-1683.
35. Chiang L., Ng L., Cheng P. *et al.* Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *ocimum basilicum*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2005; 32 (10): 811-817.
36. Geuenich S., Goffinet Ch., Venzke St. *et al.* Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density. *Retrovirology*, 2008; 5 (1): 27 (doi: 10.1186/1742-4690-5-27).
37. Bayan L., Koulivand P. Hossain, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J. Phytomed.*, 2014; 4 (1): 1-14.
38. Balachandar V., Mahalaxmi I., Kaavya J. *et al.* COVID-19: emerging protective measures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020; 24: 3422-3425.
39. Khaerunnisa S., Rizki A., Hendra K. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking Study. *Preprints*, 2020; 2020030226 (doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1).
40. Shaghghi N. Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoides compounds of Plants. *ChemRxiv. Preprint*, 2020; doi.org/10.26434/chemrxiv.11935722.v1.