



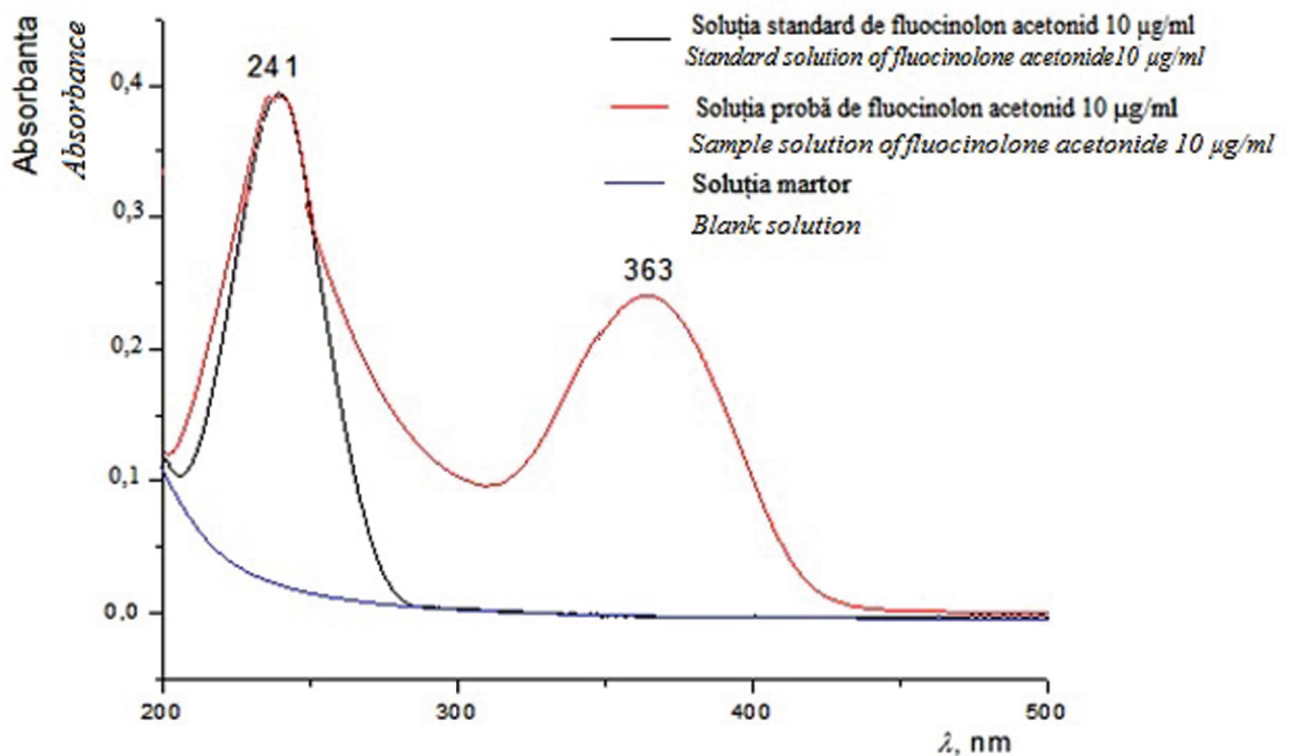
Categoria C

CONTENT HIGHLIGHTS:

Alexandru Ferdohleb

Particularities of surgical treatment of 203 benign biliary strictures cases: descriptive, bidirectional, cohort study

Categoria C (hotărârea CSSDT/CNAAN nr. 224 din 01.10.2015)
înregistrată la IBN/IDSI la 16.11.2015



GROPRINOSIN®

inozine pranobex, 500mg

Creat pentru a învinge virusii!

PREPARAT IMUNOMODULATOR CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ



Nr. 14425 din 18.08.2009

- **preîntâmpină și stopează dezvoltarea infecției virale**
- **scade gravitatea simptomatologiei și perioada de boală**
- **restabilește imunitatea și scade numărul complicațiilor**



GEDEON RICHTER

SUMAR

CONTENT

	EDITORIAL		EDITORIAL
	Constantin Ețco	5	Constantin Ețco
Un om al cetății, cu dragoste de neam și de țară (Nicolae Testemițanu: 90 de ani de la naștere)			A citadel man, with love of the nation and country (Nicolae Testemitanu: 90 years from birth)
	ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES
	Natalia Belfi	10	Natalia Belii
Durerea postoperatorie persistentă – factori de risc și prevenire: studiu prospectiv, de cohortă			Persistent postoperative pain – risk factors and prevention: prospective, cohort study
	Oleksandr Adamovych Nazarchuk	22	Oleksandr Adamovych Nazarchuk
Studiu microbiologic și molecular al rezistenței patogenilor gram-negativi în complicațiile infecțioase tratate cu carbapenemi, tehnici de combatere			Microbiological and molecular research of the resistance in gram-negative pathogens of infectious complications to carbapenem antibiotics, approaches to its combating
	Ion Jeru	33	Ion Jeru
Evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin strategia multi-marker: studiu prospectiv, comparativ			Evaluation of systemic inflammation in patients with age-related cataract by applying of multi-marker strategy: prospective, comparative study
	Alexandru Ferdohleb	41	Alexandru Ferdohleb
Particularitățile tratamentului chirurgical în 203 cazuri de stricturi biliare benigne: studiu bidirecțional, de cohortă			Particularities of surgical treatment of 203 benign biliary strictures cases: descriptive, bidirectional, cohort study
	Donici Elena	53	Donici Elena
Elaborarea și validarea metodei spectrofotometrice în ultraviolet și vizibil de dozare a fluocinolonului acetonid dintr-un unguent combinat: studiu experimental			Development and validation of spectrophotometric method in ultraviolet and visible of assay of fluocinolone acetonide from a combined ointment: experimental study
	Maxim Mogorean, Vladimir Bernic, Elena Ciobanu, Catalina Croitoru, Serghei Cebanu	59	Maxim Mogorean, Vladimir Bernic, Elena Ciobanu, Catalina Croitoru, Serghei Cebanu
Evaluarea igienică comparativă a calității apei din diferite surse ale Republicii Moldova: studiu descriptiv			Comparative hygienic assessment of the water quality from different sources of the Republic of Moldova: descriptive study
	ARTICOL DE SINTEZĂ		REVIEW ARTICLE
	Natalia Rotaru, Oxana Maliga, Ion Codreanu	66	Natalia Rotaru, Oxana Maliga, Ion Codreanu
Armonizarea managementului educațional în radiologie și imagistica medicală în Republica Moldova cu standardele internaționale			Harmonization of educational management in radiology and medical imaging in the Republic of Moldova with international standards
	ESEURI		ESSAYS
	Natalia Daniliuc	79	Natalia Daniliuc
Abordări terminologice în psihologia afectivității			Terminological approaches in the psychology of affectivity
	Natalia Zarbailov, Oxana Ceban, Ludmila Ețco, Mihail Ciocanu, Constantin Ețco	86	Natalia Zarbailov, Oxana Ceban, Ludmila Ețco, Mihail Ciocanu, Constantin Ețco
Modelul de interacțiune al domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor în procesul de pregătire a specialiștilor			Model of interaction of the healthcare and education sectors for the protection of reproductive health of youth in the process of training of specialists

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Diana Calaraș, Doina Rusu Plămân chistic la un fumător	98	IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Diana Calaras, Doina Rusu Cystic lung disease: the great masquerader
Victor Botnaru, Doina Rusu, Ilie Arapan, Diana Calaraș Cauză rară de pneumonii repetate pe același teritoriu	103	Victor Botnaru, Doina Rusu, Ilie Arapan, Diana Calaraș Rare cause of recurrent pneumonia in the same site
RECENZII DE CARTE Gheorghe Ghidirim Serghei Șandru. Procesul anestezic al bolnavului geriatric (monografie)	109	BOOK REVIEWS Gheorghe Ghidirim Serghei Sandru. The anesthetic process of the geriatric patient (monograph)
Dumitru Tintiuc Elena Raevschi. Mortalitatea cardiovasculară prematură în Republica Moldova (monografie)	111	Dumitru Tintiuc Elena Raevschi. Premature cardiovascular mortality in the Republic of Moldova (monograph)
Ghidul autorului	113	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	122	Cover letter
Declarația autorilor	123	Authorship statement

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

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular
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

Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

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, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 350 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 290 din 01 august 2014

Categoria C (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015)
Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 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 REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Ilia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimaru Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavăi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuța Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

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)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

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

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate 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)

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

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

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

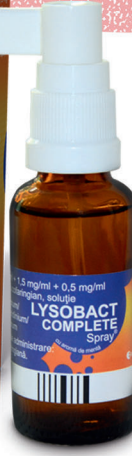
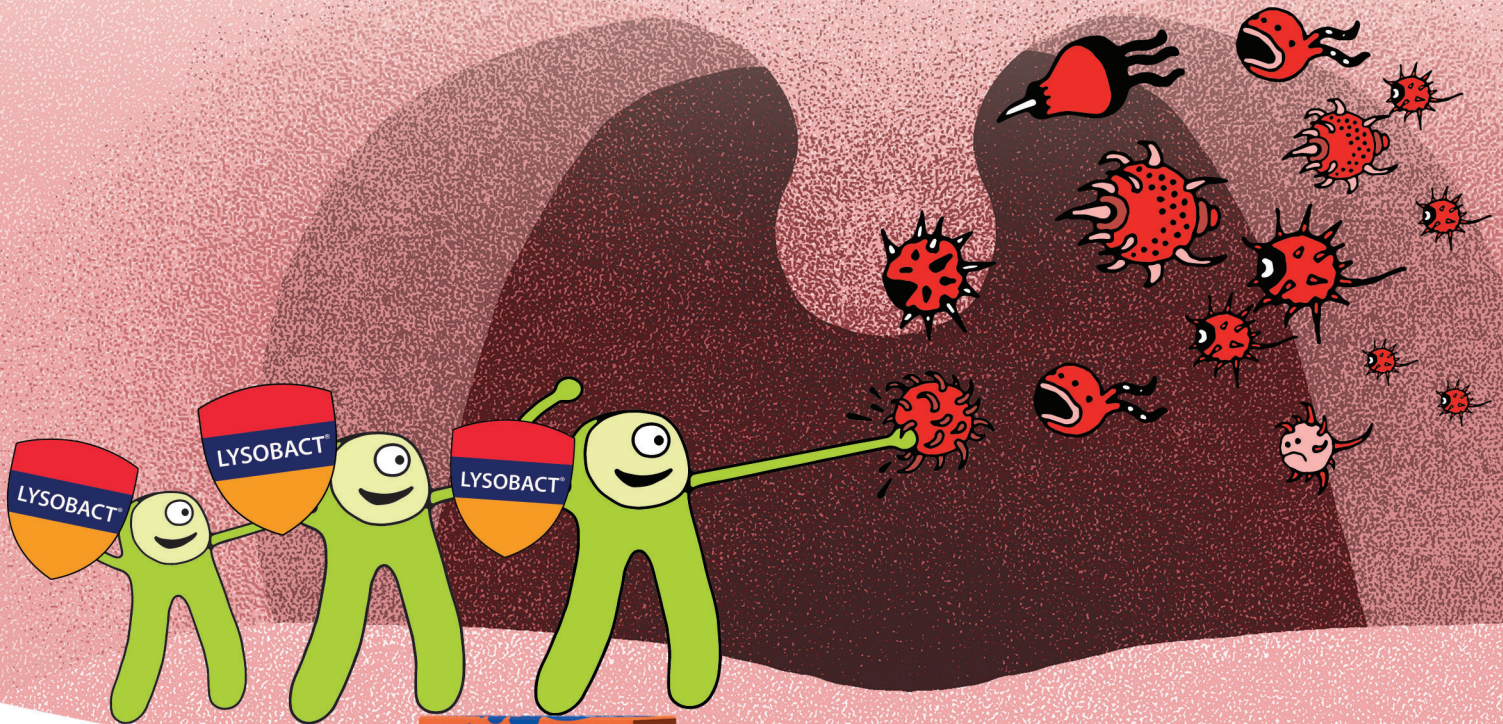
Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

LYSOBACT®

ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



TEPERE И В НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМАХ - ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ LYSOBACT DUO® И ДВУХ ФОРМАХ СПРЭЙЕВ.



ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ (БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ)

- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ*

* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72. Это лекарство. Прочитайте внимательно инструкцию. В случае возникновения побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту.

EDITORIAL

Un om al cetății, cu dragoste de neam și de țară (Nicolae Testemițanu: 90 de ani de la naștere)



Sunt oameni care însumează într-o singură viață mai multe vieți, ei rămânând în memoria posterității drept personalități inedite și, de cele mai multe ori, irepetabile – oameni ai acțiunilor benefice, oameni ai faptelor nobile. Care au viețuit și și-au consacrat existența pământească în totalitate semenilor săi și neamului, din sânul căruia au fost lansați în lume. Și care toată viața lor conștientă și-au trăit-o după preceptul Biblic: „*Ceea ce faci numai pentru tine, cu tine pleacă în mormânt, iar ceea ce faci pentru alții – dăinuie în veac*”.

Anume printre aceștia se regăsește și Nicolae Testemițanu, personalitate marcantă a medicinei autohtone. E unul dintre iluștrii noștri contemporani, care a intuit, prin harul ce i l-a dat pronia cerească la naștere, că pentru a deveni, într-adevăr, o personalitate, trebuie, întâi de toate, să-și cultive calitățile, apoi particularitățile. A făcut lucrul acesta întreaga sa viață, zi de zi, clipă de clipă.

Fecior de țăran, născut la 1 august 1927 în satul Ochiul-Alb raionul Râșcani, și-a petrecut copilăria prin greutățile războiului, în sărăcie și lipsuri de tot felul, dar a găsit, totuși, forțe în sine și susținere de la părinți ca să urmeze, după absolvirea școlii medii, studiile și să-și făurească un viitor. Viitor, care avea să se identifice mai târziu cu aspirațiile maselor largi, astfel contribuind la progresul societății moldave.

Cei, care l-au cunoscut pe vremuri mai în de aproape, se uimesc până și astăzi: de unde acea imensă gândire, acel echilibru total în caracter, acea viziune de amploare asupra lucrurilor la un fecior de țăran?! Se vede, că dragostea sa față de semenii, atenția acordată continuu oamenilor de la țară, străduința și pasiunea în căutarea celor mai eficiente soluții în organizarea la nivel republican a sistemului de sănătate o fi răbunind în el de la pământul băstinei, de la buni și străbuni și, dacă vrei, de la cei proverbiali și providențiali „șapte ani de acasă”. Dar, totodată, și de la vrednicii profesori universitari, oameni erudiți și plini de har pedagogic, sosiți pe pământ moldav, parcă trimiși de divinitate, din orașul Sankt-Petersburg. Și, fără îndoială, și de la minunații săi prieteni, colaboratori și discipoli, prin intermediul cărora rezolva zilnic zeci de probleme, mari și mici, dintre cele mai acute. Nu în ultimul rând, dar poate în primul, acea forță revigoratoare, se vede, venea de la mica sa familie, care i-a fost întruna sprijin și sursă de inspirație, îndemn și izvor de optimism.

Nicolae Testemițanu era, prin excelență, omul cuvântului:

EDITORIAL

A citadel man, with love of the nation and country (Nicolae Testemițanu: 90 years from birth)



There are people who sum up more lives in one lifetime and they remain in the memory of posterity as novelty personalities and, most of the time, unrepeatable – people of beneficial actions, people of noble deeds. Who have lived and consecrated their entire earthly existence to their fellows and nation, from whom they were launched into the world. And all their conscious lives have lived according to the Biblical precept: „*What you do for yourself, goes with you to the grave, and what you do for others – is forever*.”

Namely among them, is Nicolae Testemițanu, a distinguished personality of our native medicine. He is one of our contemporary illustrists, who, through the grace that gave him the heavenly promise at birth, intuited that, in order to become a personality, he must, above all, cultivate his qualities and peculiarities. He did it all his life, day by day, moment by moment.

The peasant son, born on August 1, 1927 in the village of Ochiu-Alb, Râșcani district, spent his childhood through the difficulties of the war, in poverty and lack of all kinds, but found strength and support from parents to follow, after graduating from the middle school, the studies and build a future. The future, which would later identify with the aspirations of the masses, thus contributing to the progress of the Moldovan society.

Those who have known him in the near future, are astonished even today: from where that immense thought, that total balance in character, that great vision of things to a peasant son?! It is obvious that his love for the neighbors, the constant attention given to the people of the country, the endeavor and the passion in search of the most efficient solutions in the organization of the health system at the republican level, will be exploiting him from the land of the bastion, ancestors and, if you like, the proverbial and providential „seven years of home”. But, at the same time, from the diligent university professors, erudite and full of pedagogical grace, who arrived on Moldavian land, as if they were sent by the divinity, from St. Petersburg. And, of course, from his wonderful friends, collaborators and disciples, through which he solves daily dozens of problems, big and small, of the most acute. Last but not least, this revitalizing force, it can be seen, came from his young family, who was always a support and source of inspiration, urge and source of optimism.

Nicolae Testemițanu was, by excellence, the man of the word: if he promised anything – he did it. Nobody and nothing

dacă a promis ceva – a și făcut. Nimeni și nimic nu-l putea abate din drum sau să-l facă să abandoneze vreo idee, asupra căreia luase, finalmente, anumite decizii. Pentru că la domnia sa era totul bine cântărit din start. Generos, modest, punctual, a fost permanent un sprijin moral, material și profesional pentru medici de toate categoriile, în deosebi „avea slăbiciune” pentru cei din spațiul rural, pe care îi avea mereu în vizorul său.

Dacă găsea în anticameră (când venea de undeva) mai multă lume, se scuza pentru eventuala reținere, dădea mâna cu fiecare în parte, apoi afla fulgerător despre problemele care îi preocupau pe cei veniți după ajutor. Avea calități native de lider, pentru el fiind absolut de neînțeles acei șefi, fie dânsii și miniștri, care după ce ocupau fotoliile respective, se izolau de oameni, devenind inaccesibili, îngâmfați, aroganți, mereu simulând „lipsa de timp”.

Nicolae Testemițanu a fost în cele mai grele momente ale existenței sale un om al suferinței, pedepsit pe nedreptate, însă nu l-a auzit nimeni și niciodată să se plângă – nu-i plăcea să discute pe această temă. Iar la întrebarea colegilor și celor apropiați – „Ce s-a discutat la ședința c.c. al p.c. al Moldovei și pentru ce a fost demis din postul de Ministru?” răspunsul era unul simplu: „Nu-i nimic... Cândva adevărul va ieși la suprafață și toată echipa, în frunte cu Ivan Bodiul, va dispărea de pe acest mult pătit meleaș. Vor veni și alte vremuri...”

El și-a consacrat, practic, toată viața slujirii poporului, în deosebi, celui de la sate, grija față de sănătatea lui. În toate posturile (funcțiile) – de medic-șef la Spitalul Clinic Republican, rector al Institutului de Stat de Medicină, Ministru al Sănătății și șef de Catedră de medicină socială și organizarea ocrotirii sănătății, Nicolae Testemițanu, în activitatea sa, a întreprins mai multe măsuri întru îmbunătățirea organizării sistemului de sănătate, de dezvoltare a asistenței medicale specializate de ambulatoriu în localitățile rurale, serviciului spitalicesc specializat la nivel de raion, inclusiv, a medicinei de urgență.

Dumnealui a contribuit esențial la dezvoltarea asistenței medicale de înaltă calificare, la nivel republican. În 1963, cu concursul nemijlocit al domniei sale, este organizat și dat în exploatare Spitalul Republican de Traumatologie, Ortopedie și Proteză. În 1964, este deschisă Policlinica Stomatologică Orășenească, care în 1966 este reorganizată în Policlinica Stomatologică Republicană. În același an, în baza secției Dermatologie a Spitalului Republican, se organizează Dispensarul Dermatovenerologic Republican, iar în baza spitalelor orășenești și raionale au fost edificate spitale republicane în Chișinău, Bălți, Tiraspol, Tighina, Cahul, Râbnita și Soroca.

Nicolae Testemițanu a fost un om cu viziunea largă, cu un suflet blând, fire mărinimoasă, un intelectual de marcă, cu atitudini deosebite față de colegi, de colaboratori, mai ales, de tineret. Urmele, pe care le-a lăsat, în acest sens, denotă indiscutabil, că a fost un mare patriot al profesiei, dar, în aceeași măsură, și al țării. De aceea, numele și faptele sale rămân cu vrednicie încrustate în memoria poporului, alături de ale altor feciori temerari ai acestui plai.

Ca un bun patriot, a organizat o imensă activitate de sporire a calității asistenței medicale acordate satelor. Cred că la ordinea succeselor obținute în domeniul ocrotirii sănătății poporului, care erau evidente și indiscutabile, s-a aflat acea

could make it out of the way or make him abandon any idea he had finally made some decisions about. Because at his reign, everything was well weighed from the start. Generous, modest, punctual, was always a moral, material and professional support for physicians of all categories, especially „weakened” for those in the rural area, which he always had in his sight.

If he found in the waiting room (when he came from somewhere) a lot of people, he apologized for the eventual restraint, handed each and every one, and then he was instantly aware of the problems that were of concern to those who came for help. He had native leadership qualities, and he was absolutely incomprehensible to those bosses and ministers who, after occupying the respective chairs, were isolated from people, becoming inaccessible, selfproud, arrogant, always simulating the „lack of time”.

Nicolae Testemițanu was in the most severe moments of his existence, a man of suffering, guilty of injustice, but nobody heard him and never complain – he did not like to talk about it. And to the question of colleagues and relatives – „What was discussed at the meeting central committee of communist party of Moldova and for what was dismissed from the post of Minister?” „the answer was simple:” *There is nothing ... Once the truth will come to the surface and the whole team, headed by Ivan Bodiul, will disappear from this much-lived land. Other times will come...*

He has devoted all his life to serving people, especially to the village, the care for his health. In all positions – doctor chief at the Republican Clinical Hospital, rector of the State Medical Institute, Minister of Health and head of the Department of Social Medicine and healthcare organization, Nicolae Testemițanu, in his activity, took several measures to improve the organization of the health system, the development of specialized outpatient care in rural communities, specialized hospital services at district level, including emergency medicine.

He has contributed substantially to the development of high-quality medical assistance at republican level. In 1963, with the direct contest of his reign, the Republican Hospital for Traumatology, Orthopedics and Prosthesis is organized and put into operation. In 1964, is opened the City Dentistry Polyclinic, which in 1966 is reorganized into the Republican Stomatological Polyclinic. In the same year, under the Dermatology Department of the Republican Hospital, is organised Republican Dermatovenerological Dispensary and on the basis of the city and rayon hospitals, were built republican hospitals in Chisinau, Balti, Tiraspol, Tighina, Cahul, Ribnita and Soroca

Nicolae Testemițanu was a broad-minded man, with a gentle soul, a magnificent man, a remarkable intellectual, with special attitudes, towards colleagues, collaborators, especially youth. The traces he left, on this line, undoubtedly denote that he was a great patriot of the profession but, equally, and to the country. That is why his name and deeds remain inherently inlaid of the people’s memory, along with other sordid sons of this land.

As a good patriot, he organized a huge activity to increase the quality of healthcare, provided to the villages. I believe that in order of success, in the field of the protection of the health of the people, which were obvious and indisputable, was that unbridled love for people, of truth, which he has always proved.

nețărmită dragoste față de oameni, de adevăr, de care dumnealui a dat mereu dovadă.

Nicolae Testemițanu este inițiatorul proiectării și edificării celor mai valoroase Centre de asistență medicală specializată de la noi: Spitalul Clinic Republican, Institutul de Ftziopulmonologie, Centrul Oncologic, Centrul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Spitalul de Urgență, Institutul de Cardiologie, în baza cărora au fost desfășurate și funcționează astăzi zeci de catedre ale Universității de Medicină.

În paralel cu cele expuse, Nicolae Testemițanu a contribuit la consolidarea bazei tehnico-materiale a instituțiilor din domeniul ocrotirii sănătății, implementarea formelor și metodelor progresiste de organizare a asistenței medicale, realizarea în practică a rezultatelor științifice în domeniul profilaxiei, diagnosticului și tratamentului bolilor.

O etapă importantă în viața lui Nicolae Testemițanu, după 4 ani de activitate în calitate de rector al Institutului de Stat de Medicină, este numirea lui, în aprilie 1963, în funcția de Ministru al Sănătății al Republicii Sovietice Socialiste Moldovenești. În această funcție, de la bun început, reieșind din necesitățile populației republicii în cadre medicale cu studii superioare și medii speciale, Nicolae Testemițanu a argumentat necesitatea și a realizat deschiderea și inaugurarea unor noi facultăți în cadrul Institutului de Medicină. Creșterea considerabilă a numărului de studenți, înmatriculați la anul întâi al Institutului și în școlile de medicină, au creat condiții favorabile pentru ameliorarea indicilor de asigurare a populației cu cadre medicale.

În aceeași ordine de idei, Nicolae Testemițanu a acordat o atenție deosebită pregătirii cadrelor științifice de înaltă calificare prin secundariat clinic și aspirantură, de care Republica Moldova avea o mare nevoie. Pe parcursul mandatului Testemițanu în postul de Ministru, au fost pregătiți în centrele științifice din Moscova, Leningrad, Kiev, Riga, Harkov și altele peste 220 de candidați în științe medicale și secundari clinici, care, mai apoi, au contribuit din plin la dezvoltarea serviciilor medicale de specialitate, la completarea Institutului de Medicină cu cadre didactice de înaltă calificare și la dezvoltarea științei medicale.

După demiterea sa în mod brutal, dictatorial, din funcția de Ministru, este angajat în calitate de docent la Catedra de igienă socială și organizare a ocrotirii sănătății a ISM; concomitent, a urmat post-doctorantura.

După post-doctorantură (1968-1971) și susținerea tezei de doctor habilitat și conferirea titlului de profesor (1971), Nicolae Testemițanu este ales, în 1973, șef al Catedrei de igienă socială și organizare a ocrotirii sănătății a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, conducând-o până la moartea sa subită, la 20 septembrie 1986.

Fructuoasă și multilaterală a fost și activitatea științifică a dlui Nicolae Testemițanu. El este autor a circa 220 de lucrări, a 12 monografii, dedicate problemelor actuale ale medicinei sociale și managementului sanitar, istoriei medicinei, chirurgiei și traumatologiei.

Nicolae Testemițanu a manifestat un viu interes științific și practic pentru lichidarea deosebirilor esențiale ale nevoilor asistenței medicale acordate populației urbane și celei rurale. El a argumentat și a elaborat o nouă concepție de organizare a asistenței medicale specializate de ambulatoriu și staționar,

Nicolae Testemițanu is the initiator of the design and construction of the most valuable Specialized Healthcare Centers from us: the Republican Clinical Hospital, the Institute of Phthisiopulmonology, the Oncology Center, the Mother and Child Healthcare Center, the Emergency Hospital, the Institute of Cardiology, based on which they have been deployed and are operating today dozens of departments of the University of Medicine.

In parallel with the above mentioned, Nicolae Testemițanu contributed to the consolidation of the technical-material basis of the healthcare institutions, the implementation of the progressive forms and methods of organizing the medical assistance, the realization in practice of the scientific results in the field of prophylaxis, diagnosis and treatment of diseases.

An important stage in Nicolae Testemițanu's life, after four years of acting as rector of the State Medical Institute, was his appointment in April 1963 as the Minister of Health of the Moldovan Soviet Socialist Republic. In this position, from the very beginning, based on the needs of the republic's population in medical staff with higher education and special environments, Nicolae Testemițanu argued the necessity and made the opening and inauguration of new faculties within the Institute of Medicine. The considerable increase in the number of students enrolled in the first year of the Institute and in the medical schools created favorable conditions for improving the indices of population insurance with medical staff.

On the same note, Nicolae Testemițanu paid special attention to the training of highly qualified scientific staff through clinical secondary and post-graduate course of study, which the Republic of Moldova was in great need of. During the term, Testemițanu in the post of Minister, more than 220 candidates in medical and secondary medical sciences, were trained in the scientific centers of Moscow, Leningrad, Kiev, Riga, Kharkov, who later have greatly contributed to the developing specialized medical services, completing the Institute of Medicine with highly qualified teachers and developing medical science.

After his brutal, dictatorial dismissal from the position of Minister, he is employed as an associate professor at the Department of Social Hygiene and Organization of Healthcare of State Institute of Medicine concomitant, he did the post-doctoral studies.

After post-doctoral studies (1968-1971) and supporting the doctoral thesis and conferring the title of professor (1971), Nicolae Testemițanu was elected in 1973 as head of the Department of Social Hygiene and Organization of Health Protection of the State Medical Institute from Chisinau, leading it until his sudden death on 20 September 1986.

Fruitful and multilateral was also the scientific activity of Mr. Nicolae Testemițanu. He is the author of about 220 works, 12 monographs, dedicated to the current problems of social medicine and health management, medicine history, surgery and traumatology.

Nicolae Testemițanu manifested a vivid scientific and practical interest in the liquidation of the essential differences in the needs of healthcare, provided to the urban and rural population. He argued and elaborated a new conception of specialized ambulatory and stationary healthcare and the rural

și a serviciului de urgență pentru populația rurală, care prevedea descentralizarea asistenței medicale specializate de ambulatoriu la locul de trai și centralizarea asistenței de staționar în spitalele raionale centrale, precum și organizarea pe lângă acestea a secțiilor de asistență medicală urgentă.

La inițiativa și sub conducerea lui Nicolae Testemițanu au fost organizate și au funcționat fructuos Laboratorul științific în probleme de organizare a asistenței medicale pentru populația rurală, muzeul istoric al universității. Catedra condusă de el a fost recunoscută de Academia Medicală drept Centru științific coordonator din fosta Uniune Sovietică în problemele de organizare a asistenței medicale populației rurale.

Oricât de mult timp i-ar fi răpit soluționarea unor probleme organizatorice, ocupând posturi de înalt rang, totuși găsea anumite rezerve de timp și pentru activitatea științifică. În 1958 susține teza de candidat în științe medicale la specialitatea traumatologie și ortopedie, iar în 1971 susține cu brio la Riga teza de doctor habilitat în științe medicale, având tema „*Argumentarea științifică a lichidării deosebirilor esențiale ale nivelurilor de asistență medicală acordată populației urbane și rurale*”.

În contextul problemei menționate, colectivul catedrei și al laboratorului științific, în comun cu arhitecți, proiectanți, matematicieni, economiști și alți specialiști, sub conducerea profesorului Nicolae Testemițanu, au proiectat 4 categorii de ambulatorii medicale sătești și 3 categorii de puncte medicale, care au fost amplasate în toate localitățile rurale.

Pentru prima dată în țară a argumentat științific și a efectuat amplasarea rațională a rețelei de instituții medicale, destinate populației rurale, în perspectivă până în anul 2005.

În baza acestor realizări științifice, în 1982, conducerea de atunci a republicii a luat o hotărâre privind construirea ambulatoriilor și punctelor medicale în localitățile rurale. Aceste rezultate au fost înalt apreciate de Guvernul Republicii prin decernarea profesorului Nicolae Testemițanu și echipei conduse de el, în 1983, a Premiului de Stat în domeniul Științei și Tehnicii.

A fost o mare victorie a medicinei, deoarece pentru prima dată rezultatele unei cercetări științifice au fost implementate printr-o asemenea decizie și apreciere la cel mai înalt nivel.

Vizând îmbunătățirea asistenței medicale populației rurale, au fost construite 90 de ambulatorii și 150 de puncte medicale de diferite categorii, edificate după proiecte elaborate de colectivul catedrei, sub conducerea nemijlocită a lui Nicolae Testemițanu.

Dânsul a fost un mare patriot, care spunea: „*Patria – întâi de toate, este pragul casei tale, satul tău, republica ta!*”. El prețuia cultura populară și tradițiile oamenilor simpli, iubea și cunoștea foarte bine limba română, făcea totul ca medicii și mediciniștii s-o cunoască cât mai bine. Din inițiativa sa, la Institut au început să se studieze, din 1965, multe discipline în limba română, au fost traduse și editate cărți și materiale didactice pentru principalele discipline medicale.

Nicolae Testemițanu își iubea nespus de mult copiii, cărora le-a lăsat ca moștenire o avere colosală – însăși numele Testemițanu, care a devenit pe drept cuvânt un simbol al întregului nostru neam.

Universitatea de Medicină din Chișinău, din 1990, poartă

population emergency service, which provided for the decentralization of specialized ambulatory medical care at the place of residence and the centralization of stationary assistance in central district hospitals, as well as the organization of emergency medical services.

At the initiative and under the leadership of Nicolae Testemitanu, the Scientific Laboratory for Organizing Medical Assistance for the Rural Population, was organised and functioning the Historical Museum of the University. The department led by him was recognized by the Medical Academy as the Coordinating Scientific Center in the former Soviet Union in matters of organizing health care for the rural population.

No matter how long he had abducted to solve organizational problems, occupying high-ranking positions, he still found some time reserves for scientific activity. In 1958, he supports te thesis of a candidate in medical sciences in the field of traumatology and orthopedics, and in 1971 he supported the thesis of doctor of philosophy in medical sciences in Riga, with the theme „*The Scientific Argumentation of Clearing the Essential Disparities of Levels of Medical Assistance to the Urban and Rural Population* „.

In the context of the mentioned problem, the team of the department and of the scientific laboratory, together with architects, designers, mathematicians, economists and other specialists, led by Professor Nicolae Testemitanu, designed 4 categories of medical ambulators and 3 categories of medical points, which were located in all rural areas.

For the first time in the country, he scientifically argued and carried out the rational placement of the network of medical institutions, destined for the rural population, in perspective until 2005.

Based on these scientific achievements, in 1982, then leadership of the republic, took a decision on the construction of ambulances and medical centers in rural areas. These results were highly appreciated by the Government of the Republic through the award of Professor Nicolae Testemitanu and his team, by the State Science and Technique Prize in 1983.

It was a great victory for medicine, because for the first time the results of a scientific research were implemented through such a decision and appreciation at the highest level.

In order to improve the healthcare of the rural population, were built 90 ambulatory and 150 medical points of different categories, constructed according to projects elaborated by the staff of the department, under the direct leadership of Nicolae Testemitanu.

He was a great patriot, saying: „*The country – first of all, is the threshold of your home, your village, your republic!*” He valued the folk culture and the traditions of the simple people, he loved and knew very well the Romanian language, he did everything that the doctors and the medical practitioners knew best. On his initiative, the Institute has begun to study many disciplines in Romanian since 1965, books and teaching materials for the main medical disciplines have been translated and edited.

Nicolae Testemitanu loved his children very much, to whom he left as an inheritance a colossal wealth – the very name Testemitanu, which rightly became a symbol of our entire nation.

numele celui care a fost să fie personalitate de primă mărime la toate capitolele ce întregesc activitatea unui stejar al neamului, a unui savant de forță, a unui conducător de elită, a unui profesor universitar în diverse domenii, a unui intelectual cu înalte valențe de moralitate, a unui bărbat cu distinse și alese maniere, a unui Om și Cetățean cu literă mare.

Nicolae Testemițanu s-a stins fulgerător din viață la 20 septembrie 1986 în urma unui atac de cord, în mijlocul și în brațele colegilor săi de facultate, adunați într-una din aulele Institutului de Medicină, amintindu-și de anul de absolvire al promoției lor, la aniversarea a 35-ea. Memoria profesorului Nicolae Testemițanu este eternizată prin Hotărârea Parlamentului Republicii Moldova din 23 iunie 2003, care a instituit ca distincție de Stat *Medalia Nicolae Testemițanu*; numele lui îl poartă astăzi Școala din satul Ochiul-Alb, spitalul raional Drochia, o stradă din municipiul Chișinău, o stradă din orașelul Soldănești și din orașul Călărași, spitalul și o stradă din orașelul Olănești, și altele.

În 2010, la 20 septembrie, Nicolae Testemițanu a fost decorat post-mortem cu Ordinul Republicii. În același an, la USMF a fost instalat un bust al eminentului savant în curtea Universității, care a fost dezvelit în cadrul festivităților din luna octombrie, consacrate aniversării de 65 de ani de la fondarea instituției.

La 24 februarie 2011, profesorul Nicolae Testemițanu a fost ales post-mortem academician la Academiei de Științe a Moldovei.

Prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova din 27 iulie 2016, anul 2017 a fost declarat *Anul Nicolae Testemițanu*.

Chipul senin al marelui Om, Patriot, Savant și Om de Stat Nicolae Testemițanu ne duce azi departe în lume faima de neam vrednic și demn de un viitor cât mai luminos în marea familie a țărilor europene.

**Constantin Ețco,
dr. hab. șt. med., profesor universitar**

The University of Medicine in Chisinau, since 1990, has the name of the person who was to be a personality of first degree in all chapters, that complete the activity of a nation's oak, a power scholar, an elite leader, an university professor in various domains of an intellectual with high valency of morality, of a man with deserved and chosen manners, a man and a citizen with a large letter.

Nicolae Testemițanu died instantly on September 20, 1986 following a heart attack, in the middle and in the arms of his university colleagues, gathered in one of the halls of the Medicine Institute, recalling their graduation year at the 35th anniversary. The memory of Professor Nicolae Testemițanu is eternalized by the Decision of the Parliament of the Republic of Moldova, dated on 23 June 2003, which established Nicolae Testemițanu Medal of State Award; his name is now in the village of Ochiul-Alb, the Drochia district hospital, a street in Chisinau, a street from Soldanesti and Calarasi, the hospital and a street from Olanesti, and others.

In 2010, on September 20, Nicolae Testemițanu was decorated post-mortem with the Order of the Republic. In the same year, the SUMPh installed a bust of the eminent scholar at the University courtyard, which was unveiled at the October celebrations, dedicated to the 65th anniversary of the founding of the institution.

On 24 February 2011, Professor Nicolae Testemițanu was elected post-mortem academician at the Academy of Sciences of Moldova.

By decision of the Government of the Republic of Moldova of July 27, 2016, the year 2017 was declared Nicolae Testemițanu year.

The serene face of the great Man, Patriot, Scientist and Statesman Nicolae Testemițanu takes us away today in the world, the fame of a honorable nation and dignified of a brighter future in the great family of European countries.

**Constantin Ețco,
PhD, university professor**

Referințe / references

1. Popușoi E., Raevschi M. și alții. Человек, кем бой за жизнь изведен. Medicul. 1991 – 12 aprilie.
2. Corlăteanu N. Mă voi feri de orice nedreptate despre Nicolae Testemițanu. Vocea poporului. 1992 – 20 octombrie.
3. Cobâleanchi L. Cu dragoste și sacrificiu. Viața satului. 1994 – 2 aprilie.
4. Ețco C. Frumos la chip, frumos la suflet. Viața satului. 1994 – 2 aprilie.
5. Rădăușan S. Prometeu al neamului. Viața satului. 1994 -2 aprilie.
6. Popușoi E., Duda R., Grossu Iu. Nasc și la Moldova oameni: despre Nicolae Testemițanu. Literatura și arta. 1997 – 31 iulie.
7. Galețchi P. Datoria noastră de urmași. Moldova Suverană. 2002 – 1 august.
8. Gherman D. Patriotismul său ne este călăuză în viață. – Moldova suverană. 2002 – 1 august.
9. Vieru Gr. Ne-a fost contemporan, ne este strămoș. Literatura și arta. 2007– 26 iulie.
10. Tintiuc D., Ețco C., Grossu Iu. Nicolae Testemițanu – personalitate notorie în învățământ, știința medicală și ocrotirea sănătății. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2007 – nr. 6 p. 7.12.
11. Ghidirim Gh. Stejarul demnității noastre. Literatura și arta. 2010 – 23 septembrie.
12. Soltan P. O colaborare și o prietenie de neuitat. Literatura și arta. 2007 – 25 octombrie.
13. Grossu Iu. Nicolae Testemițanu, tot mai impunător odată cu scurgerea timpului. Literatura și arta. 2010 – 14 octombrie.
14. Cașu Ig. Testemițanu, destituit pentru naționalism. Adevărul. 2012 – 1 decembrie.
15. Ețco C. Un nume devenit renume. Sănătate Publică, Economie și Management în medicină. 2015 -2.5.
16. Ababii I. La mulți ani, USMF „Nicolae Testemițanu”. Timpul. 2015 – 16 octombrie.

ARTICOL ORIGINAL

Durerea postoperatorie persistentă – factori de risc și prevenire: studiu prospectiv, de cohortă

Natalia Belii^{1*}

¹Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 05.04.2017
Data acceptării spre publicare: 25.04.2017

Autor corespondent:

Natalia Belii, asistent universitar
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost, deocamdată, identificați factorii de risc cu o specificitate și sensibilitate acceptabile pentru a evalua și prognoza riscul durerii postoperatorii persistente și care să facă, astfel, posibilă prevenirea cronicizării durerii postoperatorii.

Ipoteza de cercetare

Identificarea în perioada perioperatorie a unor parametri (legați de pacient, actul medical) potențial gestionabili și testarea lor în calitate de factor de risc pentru durerea postoperatorie persistentă la 3 sau 6 luni postoperator.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că iluminarea naturală insuficientă în postoperatoriu este factor de risc pentru durerea postoperatorie persistentă la 6 luni postintervențional.

Rezumat

Introducere. Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) a devenit o problemă prioritară de sănătate publică și urmează a fi inclusă ca entitate nozologică separată în Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-11). Implicând, deopotrivă, componentele nociceptiv și neuropat, prevalențele și severitatea DPOP raportate, variază substanțial în dependență de metodologia studiilor. Posibilitatea de a evalua și prognoza exact riscul dezvoltării unei DPOP ne-ar permite să o țintim preemptiv. DPOP a fost asociată cu sexul feminin, vârsta <55 de ani, durerea și consumul de analgezice în preoperator, elemente bio-psiho-sociale, DPO intensă, caracterul neuropat al durerii. În studiul dat, a fost cercetată calitatea de factor de

ORIGINAL ARTICLE

Persistent postoperative pain – risk factors and prevention: prospective, cohort study

Natalia Belii^{1*}

¹Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.04.2017
Accepted for publication on: 25.08.2017

Corresponding author:

Natalia Belii, assistant professor
Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Risk factors with acceptable specificity and sensitivity have not yet been identified, to assess and predict the risk of persistent postoperative pain and thus, to prevent postoperative chronic pain.

Research hypothesis

Identification in the perioperative period of some potentially manageable parameters (patient-related, medical act) and their testing as a risk factor for persistent postoperative pain at 3 or 6 months postoperative.

Article's added novelty on this scientific topic

Insufficient post-operative illumination was found to be a risk factor for persistent postoperative pain at 6 months postinterventional.

Abstract

Introduction. Persistent postoperative pain (PPOP) has become a priority public health issue and is to be included as a separate nozological entity in the International Classification of Diseases (CIM-11). By implicating both, nociceptive and neuropathic components, the prevalence and severity of reported PPOP, vary substantially depending on the study methodology. The ability to accurately assess and forecast the risk of developing a PPOP, would allow us to target it preemptively. PPOP was associated with female gender, <55 years of age, pain and consumption of analgesics in preoperative, bio-psycho-social elements, intense PPO, neuropathic pain. In this study was investigated the risk factor of a number of new pa-

risc a unei serii de parametri noi (de ex.: intervenția efectuată noaptea, amânarea intervenției, iluminarea artificială sau naturală în postoperator etc.).

Material și metode. Studiul de tip prospectiv, observațional, de cohortă. Acordul Comitetului de Etică a Cercetării și a pacientului eligibil – obținute. Înrolați pacienți majori, fără comorbidități severe. Seturi de date complete, analizate – 296. Au fost înregistrați parametrii antropometrici, tipul intervenției, durata anesteziei, durata intervenției, precum și o serie de parametri testați în calitate de factor de risc: factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori, ce țin nemijlocit de pacient sau de actul medical propriu-zis și medicația administrată. Softul statistic utilizat: *GraphPad Prism, versiunea 6* (Graph Pad Software Inc, CA, SUA).

Rezultate. Populația chirurgicală studiată – omogenă din punctul de vedere al masei corporale, înălțimii, duratei anesteziei și intervenției chirurgicale; eterogene după sex (preponderent femei) și tipul de chirurgie (44,9% – colecistectomii laparoscopice). Factori de risc pentru DPOP la 3 luni postchirurgical: magnificarea (subscor PCS) (RR=1,7 [95CI: 1,1 – 2,7]; p=0,0368) și durata intervenției ≥60 min (RR=1,8; [95CI: 1,2 – 2,7]; p=0,0209). Factori de risc pentru DPOP la 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală – iluminarea naturală (RR=0,42; [95CI: 0,21 – 0,84]; p=0,0101) – identificată, astfel, ca factor protectiv, preventiv.

Concluzii. Durata peste 60 de min a intervenției chirurgicale, ce implică consum comparativ mai mare de opioizi se precipită în fenomene adverse specifice, inclusiv inducerea hiperalgeziei, DPO intensă și DPOP la 3 luni postchirurgical. Iluminarea naturală insuficientă în postoperator s-a confirmat ca factor de risc pentru DPOP la 6 luni postintervențional.

Cuvinte cheie: durere postoperatorie persistentă, durere cronică, neuroplasticitate maladaptivă, factori de risc.

Introducere

Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este a doua cauză (28,2%) din grupul celor mai frecvente adresări la o Clinică de Durere [1], fiind asociată și cu scoruri joase ale calității vieții. Cu toate acestea, DPOP rareori figurează în diagnosticalele stabilite în afara Clinicilor de Durere.

DPOP este definită ca durerea care persistă mai mult de 2 luni postoperator [2]. Pentru ca durerea cronică să fie definită de origine postchirurgicală, Macrae W. și Davies H. (1999) [2] au propus criterii specifice: durerea trebuie să fi apărut după o intervenție chirurgicală, să dureze cel puțin 2 luni în postoperator, alte cauze ale durerii fiind cercetate și eliminate; de asemenea, posibilitatea ca durerea să fie legată de o condiție pre-existentă trebuie exclusă.

Deși, toate tipurile de chirurgie pot duce la DPOP, unele intervenții chirurgicale raportează prevalențe mai mari. Prevalențele DPOP variază, după cum urmează: chirurgia sânnului (20-50%, dintre care DPOP severă 5-10%), cezariană (10%, DPOP severă 4%), amputație (30-60%, DPOP severă 5-10%), chirurgia toracică (30-50%, DPOP severă 10%), hernia inghinală (10-30%, DPOP severă 2-4%), by-pass aorto-coronarian (30-50%, DPOP severă 5-10%) chirurgia coloanei

parametri (eg. night intervention, delaying the intervention, artificial or natural illumination in the postoperative etc.).

Material and methods. Prospective, observational, cohort study. Research Ethics Committee and Eligible Patient Agreement – obtained. Enrolled major patients without severe comorbidities. Complete data sets, analyzed – 296. Anthropometric parameters, type of intervention, duration of anesthesia, duration of intervention, as well as a set of parameters tested as a risk factor: perioperative, intraoperative and postoperative factors, directly related to the patient or the actual medical act and administered medication. Used statistical software: *GraphPad Prism, version 6* (Graph Pad Software Inc., CA, USA).

Results. Surgical population studied – homogeneous in terms of body mass, height, duration of anesthesia and surgical intervention; heterogeneous by sex (predominantly women) and type of surgery (44.9% – laparoscopic cholecystectomies). Risk factors for PPOP at 3 months postsurgical: magnification (PCS subscore) (RR=1.7 [95CI: 1.1 – 2.7]; p=0.0368) and duration of intervention ≥60 min (RR=1.8; [95CI: 1.2 – 2.7]; p=0.0209). Risk factors for PPOP at 6 months after surgery – natural illumination (RR=0.42; [95CI: 0.21 – 0.84]; p=0.0101) – identified as a preventive protective factor.

Conclusions. The duration of over 60 minutes of surgery, involving comparatively higher opioid consumption, precipitates in specific adverse events, including the induction of hyperalgesia, intense PPO and PPOP at 3 months postsurgical. Insufficient natural illumination in the postoperative was confirmed as a risk factor for PPOP at 6 months postinterventional.

Key words: persistent postoperative pain, chronic pain, maladaptive neuroplasticity, risk factors.

Introduction

Persistent postoperative pain (PPOP) is the second cause (28.2%) of the most frequent address at a Pain Clinic [1], and is associated with low life quality scores. However, PPOP rarely appears in established diagnostics outside Pain Clinics.

PPOP is defined as pain that persists for more than 2 months postoperatively [2]. For chronic pain, to be defined by postsurgical origin, Macrae W. and Davies H. (1999) [2] proposed specific criteria: pain should have occurred after surgery, last at least 2 months postoperatively, other causes of the pain being researched and eliminated; also, the possibility that pain is related to a pre-existing condition should be excluded.

Although, all types of surgery can lead to PPOP, some surgeries report higher prevalence. The prevalence of PPOP varies as follows: breast surgery (20-50%, of which severe PPOP 5-10%), caesarean (10%, severe PPOP 4%), amputation (30-60%, severe PPOP 5-10%), thoracic surgery (30-50%, severe PPOP 10%), inguinal hernia (10-30%, severe PPOP 2-4%), aortic coronary bypass (30-50%, severe PPOP 5-10%) spine surgery (15-50%, severe PPOP 5-10%), orthopedic surgery (10-30%, severe PPOP 5-10%) [3].

Currently, are formulated 5 conceptual hypothesis of pain

vertebrale (15-50%, DPOP severă 5-10%), chirurgia ortopedică (10-30%, DPOP severă 5-10%) [3].

Actualmente, sunt formulate 5 ipoteze conceptuale ale mecanismelor persistenței durerii: (1) semnalizarea noxioasă persistentă din periferie; (2) modificările neuroplastice maladative din măduva spinării sau în structurile cerebrale superioare; (3) compromiterea modulării inhibitorii a stimulului noxic; (4) modularea facilitatorie excesivă descendentă; (5) remodelarea cerebrală maladativă [4].

Factorii de risc, patogeneza și strategiile de prevenire continuă să fie discutate și cercetate pe larg [5]. Cei mai importanți predictorii raportați, sunt: sexul feminin [6], vârsta [7], factorii psihosociali [8], durere în antecedente: în regiunea intervenției chirurgicale sau având altă localizare [9]; tipul de intervenție chirurgicală [10], intensitatea durerii postoperatorii (DPO) [11], leziunea nervului [12], consum preoperator de analgezice [13]. Factorii intraoperatorii listați, cel mai frecvent, sunt intervențiile chirurgicale majore [14], complicațiile postoperatorii și necesitatea unei reintervenții [15]. Factorii postoperatorii: DPO intensă [16], caracterul neuropat al percepției dureroase [17]. La rândul ei, DPO intensă induce pacientului o stare de anxietate, neajutorare, depresie, dereglări de somn – toate contribuind la agravarea percepției DPOP.

După datele Biroului Național de Statistică, anual, în Republica Moldova se efectuează aproximativ 150.000 de intervenții chirurgicale. Prevalența DPOP la 3 și 6 luni postoperatoriu (evaluată pe modelul colecistectomiei laparoscopice și a hernioplastiei inghinale), pentru Republica Moldova, este de 38,4%, dintre care, 18,5%, adică fiecare al 5-lea pacient, va acuza o DPOP severă (≥ 5 puncte, evaluată cu Scorul Vizual Numeric, SVN). Un simplu calcul arată că cca 57.600 de pacienți se vor alege cu DPOP, iar 10.656 – vor suferi de DPOP severă, tratamentul căreia este costisitor, de lungă durată și cu eficiență redusă.

Scopul lucrării a fost testarea calității de factor de risc pentru o serie de parametri legați de pacient, de asistența medicală și medicația utilizată în perioada perioperatorie, pentru dezvoltarea DPOP la distanță de 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală.

Material și metode

Design-ul și parametrii studiului

Studiul de tip prospectiv, observațional, de cohortă, s-a desfășurat în perioada martie 2011 – octombrie 2012 în Clinica de Anestezie și Reanimare a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău și a înrolat 296 de pacienți. Etapele temporale ale studiului au fost: în perioada martie 2011 – aprilie 2012, pacienții au fost înrolați în studiu și evaluați primar, iar între iunie 2011 și iulie 2012, s-a desfășurat evaluarea la 3 și 6 luni postintervențional. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării (CEC) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (înregistrat cu nr. 2 din 09.12.2010. Președinte al CEC – Prof. Mihai Gavriluc). Toți pacienții incluși au semnat acordul informat de participare în studiu.

Participanții

Au fost evaluați pentru eligibilitate 608 de pacienți; 312 dintre ei au fost excluși (182 de pacienți – cu o zi înainte de

persistence mechanisms: (1) permanent noxious signaling from the periphery; (2) maladaptive neuroplastic changes in the spinal or in the higher brain structures; (3) compromise inhibitory modulation of the noxious stimulus; (4) descending excessive modulation; (5) maladaptive cerebral remodeling [4].

Risk factors, pathogenesis and prevention strategies continue to be discussed and extensively researched [5]. The most important reported predictors are: female gender [6], age [7], psychosocial factors [8], history of pain: in the surgical site or other location [9]; type of surgery [10], postoperative pain intensity (POP) [11], nerve injury [12], preoperative analgesic consumption [13]. The most commonly reported intraoperative factors are major surgery [14], postoperative complications, and necessity for reintervention [15]. Postoperative factors: intense POP [16], neuropathic character of painful perception [17]. In turn, intense POP induces a state of anxiety, helplessness, depression, sleep disturbances – all contributing to aggravation of PPOP perception.

According to the National Bureau of Statistics, about 150,000 surgical interventions are performed, annually, in the Republic of Moldova. The prevalence of PPOP at 3 and 6 months postoperatively (evaluated on the model of laparoscopic cholecystectomy and inguinal hernioplasty) for the Republic of Moldova is 38.4%, of which 18.5%, ie every 5th patient, will accuse one severe PPOP (≥ 5 points, evaluated with Visual Numeric Scale, VNS). A simple calculation shows, that about 57,600 patients will have PPOP, and 10,656 will suffer from severe PPOP, which is costly, long-lasting, and poorly effective.

The purpose of this study, was to test the risk factor quality for a series of patient-related parameters, medical care and medication, used during the perioperative period, for the development of PPOP at 3 and 6 months after surgery.

Material and methods

Design and study settings

The prospective, observational, cohort study, was conducted in March 2011 – October 2012 in the Clinic of Anesthesiology and Reanimatology of the Institute of Emergency Medicine from Chisinau, and enrolled 296 patients. The timeframes of the study were: from March 2011 to April 2012, patients were enrolled in the study and assessed primary, and between June 2011 and July 2012, was performed the assessment at 3 and 6 months postinterventionally. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (registered with no. 2 of 09.12.2010, President of the REC – Prof. Mihai Gavriluc). All the included patients signed the written informed agreement to participate in the study.

Participants

Were evaluated for eligibility 608 patients; 312 of them were excluded (182 patients – the day before the intervention, 130 patients – the day after the intervention). Complete data sets of patients, enrolled in the first 24 hours after sur-

intervenție, 130 de pacienți – în ziua următoare intervenției). Seturi de date complete de pacienți înrolați în primele 24 de ore postoperator – 296. La 3 luni evaluați 75 de pacienți, la 6 luni au răspuns 50 de pacienți. Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați este prezentată în Figura 1.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult (≥18 ani), fără durere cronică preexistentă;
- semnarea acordului informat scris de înrolare în studiu;
- ASA I-II;
- abilitatea pacienților de a înțelege și răspunde la întrebările din chestionar;
- chirurgia abdominală și a aparatului locomotor;
- prezența minimă de 6 ore în unitatea chirurgicală (după transferarea din sala de trezire);

gery – 296. At 3 months, evaluate 75 patients, 50 patients responded to 6 months. The CONSORT flow diagram of enrolled patients is shown in Figure 1.

The study inclusion criteria were:

- adult patient (≥18 years) without preexisting chronic pain;
- signing the informed written enrollment agreement in the study;
- ASA I-II;
- patients' ability to understand and answer questions in the questionnaire;
- abdominal surgery and locomotor apparatus;
- minimum presence of 6 hours in the surgical unit (after transfer from the wake room);

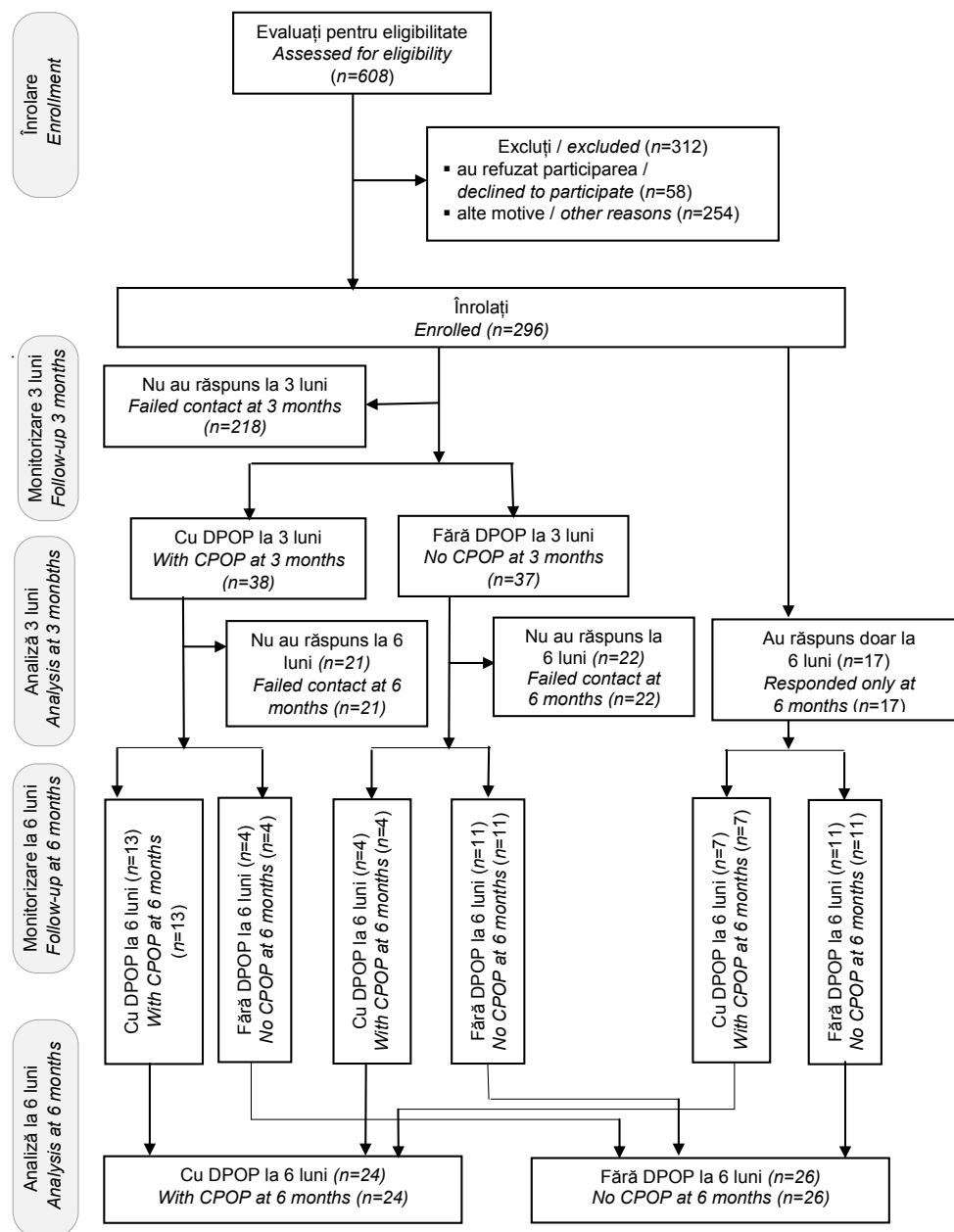


Fig. 1 Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați.

Fig. 1 CONSORT flow diagram of enrolled patients.

Tabelul 1. Dozele de anestezic local, AINS și analgezic opioid, utilizate pentru analgezia postoperatorie.**Table 1.** Local anesthetic doses, NSAIDs and opioid analgesic, used for postoperative analgesia.

Medicamentul / Drug	Doza unică / Single dose	Calea de administrare / Administration way	Prize în 24 ore / 24 hours sockets	Comentarii / Comments
AINS / NSAIDs				
Ketorolac / <i>Ketorolac</i>	30 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore / 1-3 time/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Ketoprofen / <i>Ketoprofene</i>	100 mg	i.m.	1-2 ori/24 ore / 1-2 times/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Dexketoprofen / <i>Dexketoprofene</i>	50 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore / 1-3 times/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Dexalgin / <i>Dexalgin</i>	50 mg	i.m.	1-2 ori/24 ore / 1-2 times/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Metamizol / <i>Metamizole</i>	1000 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore / 1-3 times/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Plenalgin / <i>Plenalgin*</i>	5 ml	i.m.	1-3 ori/24 ore / 1-3 times/24 h	Intranesteziic, până la suturare, ulterior – în unitatea chirurgicală / <i>Intaanesteziic, until suturing, then – in the surgical unit</i>
Analgezice opioide / Opioid analgesics				
Promedol / <i>Promedolum</i>	20 mg	i.m.	1 dată/24 ore / 1 time / 24 h	În unitatea de supraveghere postoperatorie / <i>In the recovery room</i>
Morfină / <i>Morphine</i>	2 mg	i.v.	la SVN \geq 5 / at VNS \geq 5	În unitatea de supraveghere postoperatorie, cu reevaluarea durerii la 5-10 min și repetarea bolusului până la SVN <3 / <i>In the recovery room. Pain assessment every 5 to 10 min, with rebolus to VNS <3</i>
Tramadol / <i>Tramadol</i>	100 mg	i.m.	1-3 ori/24 ore / 1-3 times / 24 h	În unitatea de supraveghere postoperatorie, cât și în unitatea chirurgicală / <i>In recovery room and surgical unit</i>
Omnopon / <i>Omnoponi*</i>	2% – 1 ml	i.m.	1 dată/24 ore / 1 time/24 hours	În unitatea de supraveghere postoperatorie / <i>In the recovery room</i>
Anestezice locale / Local anesthetics				
Bupivacaină / <i>Bupivacaine</i>	0,25%, 5 ml/oră / 0.25%, 5ml/h	Spațiu peridural / <i>Peridural space</i>		În unitatea de supraveghere postoperatorie / <i>In the recovery room</i>
Lidocaină / <i>Lidocaine</i>	0,5%, 5 ml/oră / 0.5%, 5 ml/h	Spațiu peridural / <i>Peridural space</i>		În unitatea de supraveghere postoperatorie / <i>In the recovery room</i>

Notă: Combinațiile dintre AINS și opioizi în seria studiată a fost aleatorie (practică curentă). * – preparat complex.

Note: Combinations between NSAIDs and opioids in the studied series were random (current practice). * – complex preparation.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dorința exprimată de pacient de a ieși din studiu;
- necompletarea chestionarului remis.

După obținerea acordului informat de participare, în fișa de studiu au fost completate datele personale și clinice ale pacientului. În ziua premergătoare intervenției chirurgicale, pacienții au completat chestionarul PCS (engl. *Pain Catastrophizing Scale*). În primele 24 de ore, pacienții și-au auto-evaluat cu ajutorul scorului vizual numeric (SVN) durerea resimțită (DPO la revenirea din anestezie, DPO intensă \geq 5 SVN) și au completat chestionare evaluative ale durerii, va-

Exclusion criteria in the study were:

- patient's desire to leave the study;
- failure to complete the questionnaire.

After receiving the informed participation agreement, was completed in the study record the patient's personal and clinical data. On the day before the surgery, patients completed the Pain Catastrophizing Scale (PCS). In the first 24 hours, patients assessed their pain with numerical visual score (VNS) (POP on anesthetic recovery, intense POP \geq 5 VNS) and completed internationally validated pain evaluation questionnaires, offered for completion in their native language (Romanian, Russian):

lidate internațional, care le-au fost oferite spre completare în limba lor maternă (română, rusă): scara de catastrofizare PCS, chestionarul pentru diagnosticarea durerii neuropate DN4 (fr. *Douleur Neuropathique*). Ulterior, cu permisiunea lor, pacienții au fost contactați și interogați telefonic la 3 și 6 luni postoperator, când au constatat prezența sau lipsa durerii și au reevaluat-o (SVN), au primit chestionarele menționate mai sus, le-au completat și le-au expediat înapoi prin intermediul poștei. Momentele temporale de înregistrare a parametrilor sunt reprezentate în diagrama studiului (Figura 2).

pain catastrophe scale, diagnosis questionnaire for neuropathic pain DN4 (fr. *Douleur Neuropathique*). Subsequently, with their permission, patients were contacted and questioned by phone at 3 and 6 months postoperatively, when they found the presence or absence of pain and reassessed it (VNS), they received the above mentioned questionnaires, completed them, and sent them back by post. The time moments of recording parameters are represented in the study diagram (Figure 2).

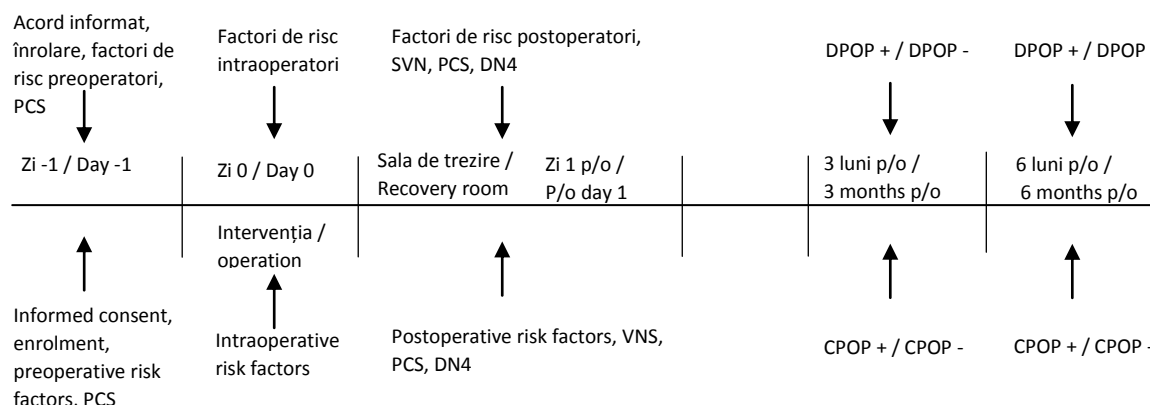


Fig. 2 Design-ul studiului.
Fig. 2 Study design.

Chestionarul PCS constă din 13 itemi, fiecare fiind cotate între 0 (niciodată) și 4 (tot timpul) și poate fi scindat în alte 3 subscoruri: magnificare (suma scorurilor itemilor 6, 7, 13), ruminare (suma scorurilor itemilor 8-11) și neajutorare (suma scorurilor itemilor 1-5, 12). Un scor PCS ≥ 27 denotă o personalitate hipervigilentă.

Chestionarul DN4 Interview este utilizat pentru diagnosticarea durerii neuropate și constă din 2 itemi, ce presupun 7 caracteristici în format de autoevaluare de către pacient. Un scor DN4 ≥ 4 indică la o durere cu caracter neuropat cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 92%.

Asistența anestezică

Pacienții, suferinzi de colecistită calculoasă cronică, au beneficiat de colecistectomie laparoscopică în mod programat.

The PCS questionnaire consists of 13 items, each being rated between 0 (never) and 4 (all time) and can be split into three other subscores: magnification (sum of scores 6, 7, 13), rumination (sum of item scores 8-11) and helplessness (sum of item scores 1-5, 12). A PCS score ≥ 27 denotes a hypervigilance personality.

The DN4 Interview Questionnaire is used to diagnose neuropathic pain and consists of 2 items, which involve 7 features in the patient’s self-assessment format. A DN4 score ≥ 4 indicates a neuropathic pain with a sensitivity of 80% and a specificity of 92%.

Anesthetic assistance

Patients suffering from chronic cholecystitis, were scheduled to receive laparoscopic cholecystectomy. The anesthetic

Tabelul 2. Caracterizarea generală a pacienților înrolați în studiu.
Table 2. Overall characterization of patients enrolled in the study.

Parametru / Parameter	Valori / Values
Vârsta, ani / Age, years	38.0 (extreme: 18.0 – 80.0); [95CI: 36.4 – 39.6]
▪ 18 – 24 ani / years	67/296 (22.6%)
▪ 25 – 44 ani / years	123/296 (41.6%)
▪ 45 – 64 ani / years	103/296 (34.8%)
▪ >65 ani / years	3/296 (1.0%)
Repartizarea pe sexe, b/f / Distribution by gender, m/f	96/296 (32.4%) și / and 200/296 (67.6 %); rația / ratio 1:2.1
Masa corporală, kg / Body mass, kg	74.5 (extreme: 26.0 – 126.0), [95CI: 72.7 – 76.3]
IMC <30 / BMI <30	214/258 (83%)
IMC >30 / BMI >30	43/258 (17%)
Înălțimea, cm / Height, cm	169.0 (extreme: 150.0 – 193.0), [95CI: 168.0 – 169.8]

Tehnica anestezică utilizată la pacienții studiați a fost cea generală intravenoasă, pe pivot inhalator. De același tip de anestezie au beneficiat și pacienții preluați în mod urgent pentru apendectomie. Pacienții care au fost programați pentru hernioplastii inghinale și artroscopii de genunchi, au beneficiat de anestezie spinală și/sau epidurală. Analgezia postoperatorie a fost asigurată prin combinarea dintre AINS și opioizi (Tabelul 1). Menționăm faptul că la unul și același pacient nu s-au combinat 2 AINS.

Parametrii înregistrați și analiza statistică

Au fost înregistrați următorii parametri generali: vârsta, sexul, înălțimea, masa corporală, tipul intervenției, durata anesteziei, durata intervenției și parametrii testați în calitate de factori de risc: factori preoperatori, intraoperatori și postoperatori, ce țin nemijlocit de pacient sau de actul medical propriu-zis și medicația administrată – detalizarea lor nominală este prezentată în Tabelele 3 și 4. Valorile parametrilor au fost numerizate în tabel Excel, după care – importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism, versiunea 6* (*Graph Pad Software Inc., CA, SUA*). Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interval de încredere de 95% a mediei. Au fost calculate: riscul relativ (RR), sensibilitatea (Se), specificitatea (Sp), valoarea predictivă pozitivă (VPP), valoarea predictivă negativă (VPN) și raportul de verosimilitate (LR). Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracterizarea generală a pacienților înrolați în studiu este prezentată în Tabelul 2. Populația studiată a fost omogenă după masa corporală și înălțime și heterogenă după repartizarea pe sexe. Durata medie a anesteziei (minute) 114,2 (extreme: 30-300), [95% CI: 109,1 – 119,2] și durata medie a intervenției chirurgicale (minute) a constituit 48,6 (extreme: 10-160), [95% CI: 45,8 – 51,5].

Populațiile chirurgicale studiate au fost: chirurgia abdominală – apendectomie (105/296 [35,5%]), colecistectomie laparoscopică (133/296 [44,9%]), hernioplastie inghinală (30/296 [10,1%]), histerectomie (6/296 [2,0%]); chirurgia aparatului locomotor – amputare degete membru superior/inferior (6/296 [2,0%]), artroplastie de genunchi (4/296 [1,4%]), artroscopie de genunchi (12/296 [4,1%]).

Parametrii principali de rezultat al studiului au fost o serie de factori presupuși a fi de risc, care au fost cercetați în ipoteza de a înțelege dacă prezența lor perioperatorie s-ar asocia cu DPOP la 3 și 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală (Tabelele 3 și 4).

Din parametrii preoperatori, ce țin nemijlocit de pacient, statutul psihoemoțional alterat s-a confirmat în calitate de factor de risc pentru DPOP la 3 luni distanță de intervenție. Astfel, pacienții cu subscorul magnificare ≥ 5 al PCS au raportat, mai frecvent, DPOP la 3 luni (RR=1,7 [95CI: 1,1 – 2,7]; $p=0,0368$). Din factorii de risc intraoperatori, testați pentru DPOP la 3 luni, s-a confirmat doar durata intervenției ≥ 60 min (RR=1,8; [95CI: 1,2 – 2,7]; $p=0,0209$), iar pentru DPOP la 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală, s-a confirmat iluminarea naturală ca factor de mediu preventiv (RR=0,42; [95CI: 0,21 – 0,84]; $p=0,0101$).

technique used in the studied patients, was the general intravenous, pivotal inhaler. The same type of anesthesia also benefited patients, urgently taken for apendectomy. Patients who have been scheduled for inguinal hernioplasty and knee arthroscopy, have received spinal anesthesia and/or epidural anesthesia. Postoperative analgesia was provided by the combination of NSAIDs and opioids (Table 1). Note that 2 NSAIDs were not combined in one and the same patient.

Recorded parameters and statistical analysis

The following general parameters were recorded: age, gender, height, body mass, type of intervention, duration of anesthesia, duration of intervention, and parameters tested as risk factors: preoperative, intraoperative and postoperative factors, directly related to the patient or medical act and the administered medication – their nominal detailization is presented in Tables 3 and 4. The parameter values were numbered in the Excel table and then imported into the *GraphPad Prism, version 6*, (*Graph Pad Software Inc., CA, US*). Data are presented as absolute and relative values, or average and 95% confidence interval of the mean. Have been calculated the relative risk (RR), sensitivity (Se), specificity (SP), positive prediction value (PPV), negative predictive value (NPV), and the likelihood ratio (LR). A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The overall characterization of patients enrolled in the study, is presented in Table 2. The studied population was homogeneous after body mass and height and heterogenous by gender distribution. The mean duration of anesthesia (minutes) 114.2 (extreme: 30-300), [95% CI: 109.1 – 119.2] and mean duration of surgery (minutes) was 48.6 (extreme: 10-160), [95% CI: 45.8 – 51.5].

The studied surgical populations were: abdominal surgery – apendectomy (105/296 [35.5%]), laparoscopic cholecystectomy (133/296 [44.9%]), inguinal hernioplasty (30/296 [10.1%] hysterectomy (6/296 [2.0%]); surgery of the locomotor – amputation fingers of the upper / lower member (6/296 [2.0%]), knee arthroplasty (4/296 [1.4%]), knee arthroscopy (12/296 [4.1%]).

The main outcome parameters of the study were a number of risk factors that were investigated in the hypothesis of understanding whether their perioperative presence would be associated with PPOP at 3 and 6 months away from surgery (Tables 3 and 4).

From the preoperative parameters, directly related to the patient, the altered psycho-emotional status was confirmed as a risk factor for PPOP at 3 months away from intervention. Thus, patients with ≥ 5 PCS elevation subscore, reported more frequently PPOP at 3 months (RR=1.7 [95CI: 1.1 – 2.7], $p=0.0368$). From the intraoperative risk factors tested for PPOP at 3 months, only the duration of the intervention ≥ 60 min (RR=1.8; [95CI: 1.2 – 2.7], $p=0.0209$) was confirmed, and for PPOP at 6 months after surgery, was confirmed natural illumination as a preventive environmental factor (RR=0.42; [95CI: 0.21 – 0.84]; $p=0.0101$).

Tabelul 3. Rezultatele testării calității de factori de risc perioperatori pentru DPOP la 3 luni după intervenție (media cu 95%CI).
Table 3. Results of perioperative risk factor test for DPOP at 3 months after surgery (mean and 95%CI).

Parametri / Parameters	RR	Se	Sp	VPP / PPV	VPN / NPV	LR / LR	p
Durere preoperatorie >5 NRS / Perioperative pain >5 NRS	0.9 (0.4 – 1.9)	0.11 (0.03 – 0.25)	0.87 (0.71 – 0.96)	0.44 (0.14 – 0.79)	0.49 (0.37 – 0.62)	0.8	1.0000
Durere postoperatorie >5 NRS / Postoperative pain >5 NRS	2.0 (1.6 – 2.5)	0.05 (0.01 – 0.18)	1.00 (0.90 – 1.00)	1.00 (0.16 – 1.00)	0.49 (0.37 – 0.62)	NA	0.4938
Anxietate / Anxiety	0.0 (infinity)	0.00 (0.00 – 0.09)	0.89 (0.75 – 0.97)	0.0 (0.0 – 0.60)	0.47 (0.35 – 0.60)	0.0	0.1148
Insomnie / Insomnia	0.5 (0.1 – 2.7)	0.03 (0.0007 – 0.1)	0.92 (0.78 – 0.98)	0.25 (0.006 – 0.8)	0.49 (0.36 – 0.61)	0.3	0.6145
Operat pe același loc / Operated on the same place	0.0 (infinity)	0.0 (0.0 – 0.095)	0.90 (0.77 – 0.98)	0.0 (0.0 – 0.60)	0.50 (0.38 – 0.62)	0.0	NA
Teama de durere / Fear of pain	0.8 (0.5 – 1.2)	0.32 (0.18 – 0.50)	0.54 (0.37 – 0.71)	0.41 (0.24 – 0.61)	0.44 (0.30 – 0.60)	0.7	0.3410
Durere intensă la trezire / Intense pain at awakening	0.5 (0.1 – 1.6)	0.05 (0.01 – 0.18)	0.84 (0.68 – 0.94)	0.3 (0.03 – 0.65)	0.74 (0.35 – 0.60)	0.3	0.2611
Intervenție amânată / Delayed intervention	1.0 (0.3 – 4.1)	0.03 (0.001 – 0.14)	0.97 (0.86 – 0.99)	0.50 (0.01 – 0.99)	0.50 (0.39 – 0.62)	1.0	1.0000
Analgezice preoperatorii / Preoperative analgesics	1.0 (0.4 – 2.7)	0.05 (0.01 – 0.18)	0.95 (0.82 – 0.99)	0.50 (0.07 – 0.93)	0.50 (0.38 – 0.62)	1.0	1.0000
Vârsta <55 ani / Age <55 years	0.8 (0.5 – 1.3)	0.62 (0.45 – 0.78)	0.30 (0.16 – 0.47)	0.47 (0.33 – 0.62)	0.44 (0.24 – 0.65)	0.9	0.6235
Durere intensă în antecedente / Intense pain in the past	2.0 (1.6 – 2.6)	0.03 (0.001 – 0.142)	1.00 (0.91 – 1.00)	1.00 (0.03 – 1.00)	0.51 (0.39 – 0.63)	NA	1.0000
Antecedente ≥2 intervenții / In the past ≥2 interventions	2.1 (1.6 – 2.6)	0.08 (0.02 – 0.22)	1.00 (0.90 – 1.00)	1.00 (0.29 – 1.00)	0.51 (0.39 – 0.64)	NA	0.2397
Anestezie totală intravenoasă / Total intravenous anesthesia	0.63 (0.4 – 0.9)	0.8 (0.62 – 0.90)	0.08 (0.02 – 0.22)	0.46 (0.33 – 0.59)	0.27 (0.06 – 0.61)	0.85	0.1898
Anestezie neuraxială / Neuraxial anesthesia	1.8 (1.2 – 2.7)	0.22 (0.10 – 0.38)	0.95 (0.82 – 0.99)	0.80 (0.44 – 0.98)	0.55 (0.42 – 0.67)	4.0	0.0854
Durata intervenției ≥60 min / Surgery duration ≥60 min	1.8 (1.2 – 2.7)	0.42 (0.26 – 0.59)	0.84 (0.68 – 0.94)	0.71 (0.48 – 0.89)	0.60 (0.45 – 0.73)	2.6	0.0209
Durata intervenției ≥120 min / Surgery duration ≥120 min	1.02 (0.4 – 2.8)	0.06 (0.007 – 0.19)	0.95 (0.82 – 0.99)	0.50 (0.07 – 0.93)	0.51 (0.38 – 0.63)	1.03	1.0000
Tiopental intraoperator / Thiopental intraoperative	0.7 (0.4 – 1.0)	0.73 (0.56 – 0.86)	0.11 (0.03 – 0.27)	0.47 (0.33 – 0.60)	0.29 (0.08 – 0.58)	0.82	0.1374
Ketamină intraoperator / Intravenous ketamine	0.4 (0.1 – 2.2)	0.03 (0.0007 – 0.14)	0.89 (0.74 – 0.97)	0.20 (0.005 – 0.72)	0.74 (0.35 – 0.60)	0.2	0.1992
Fentanil intraoperator ≥1000 µg / Intraoperative fentanyl ≥1000 µg	0.0 (infinity)	0.00 (0.00 – 0.09)	0.97 (0.86 – 0.99)	0.00 (0.00 – 0.98)	0.50 (0.38 – 0.62)	0.0	1.000
Trezire din anestezie ≥60 min / Waking from anesthesia ≥60 min	1.5 (0.9 – 2.3)	0.27 (0.14 – 0.44)	0.87 (0.71 – 0.96)	0.67 (0.38 – 0.88)	0.54 (0.41 – 0.67)	2.0	0.2470
Incizie ≥10 cm / Incision ≥10 cm	2.1 (1.6 – 2.6)	0.05 (0.01 – 0.18)	1.00 (0.91 – 1.00)	1.00 (0.16 – 1.00)	0.51 (0.39 – 0.63)	?	0.4932
Anxietate postoperatorie / Postoperative anxiety	1.0 (0.3 – 4.1)	0.03 (0.001 – 0.14)	0.97 (0.86 – 0.99)	0.50 (0.01 – 0.99)	0.50 (0.38 – 0.62)	1.0	1.0000
Greață postoperatorie / Postoperative nausea	0.8 (0.4 – 1.5)	0.16 (0.06 – 0.32)	0.75 (0.58 – 0.88)	0.40 (0.16 – 0.68)	0.47 (0.33 – 0.60)	0.7	0.3975
Iluminare naturală / Natural lighting	0.9 (0.6 – 1.4)	0.49 (0.32 – 0.66)	0.44 (0.28 – 0.62)	0.47 (0.31 – 0.64)	0.46 (0.29 – 0.63)	0.9	0.6418
Iluminare nocturnă / Night lighting	0.9 (0.5 – 1.4)	0.37 (0.22 – 0.54)	0.56 (0.38 – 0.72)	0.47 (0.28 – 0.66)	0.46 (0.30 – 0.61)	0.8	0.6364
Somnolență postoperatorie / Postoperative drowsiness	0.32 (0.05 – 0.9)	0.03 (0.001 – 0.142)	0.87 (0.71 – 0.96)	0.17 (0.004 – 0.641)	0.47 (0.35 – 0.60)	0.2	0.1992
Personalitate hipervigilantă / Hypervigilant personality PCS	1.1 (0.7 – 1.9)	0.29 (0.14 – 0.48)	0.76 (0.55 – 0.91)	0.46 (0.31 – 0.63)	0.46 (0.31 – 0.63)	1.2	0.7667
DN4 postoperator Zi 1 / Postoperative DN4 Day 1	1.2 (0.6 – 2.3)	0.11 (0.03 – 0.25)	0.92 (0.78 – 0.98)	0.57 (0.18 – 0.90)	0.51 (0.38 – 0.63)	1.3	1.0000
Ruminare preoperatorie / Preoperative rumination	1.0 (0.6 – 1.8)	0.21 (0.09 – 0.39)	0.80 (0.61 – 0.92)	0.54 (0.25 – 0.81)	0.48 (0.34 – 0.63)	1.1	1.0000
Magnificare preoperatorie / Preoperative magnification	1.7 (1.1 – 2.7)	0.51 (0.34 – 0.70)	0.77 (0.58 – 0.90)	0.71 (0.49 – 0.87)	0.59 (0.42 – 0.74)	2.2	0.0368
Neajutorare preoperatorie / Preoperative helplessness	1.0 (0.6 – 1.7)	0.27 (0.13 – 0.46)	0.73 (0.54 – 0.88)	0.53 (0.28 – 0.77)	0.48 (0.33 – 0.63)	1.0	1.0000

Tabelul 4. Rezultatele testării calității de factori de risc perioperatori pentru DPOP la 6 luni după intervenție (media și 95%CI).**Table 4.** Results of the perioperative risk factor test for DPOP at 6 months after the intervention (mean and 95%CI).

Parametri / Parameters	RR	Se	Sp	VPP / PPV	VPN / NPV	LR / VR	p
Durere preoperatorie ≥5 NRS / Perioperative pain ≥5 NRS	0.7 (0.2 – 2.2)	0.09 (0.01 – 0.28)	0.85 (0.65 – 0.96)	0.33 (0.04 – 0.78)	0.51 (0.36 – 0.67)	0.6	0.6707
Durere postoperatorie ≥5 NRS / Postoperative pain ≥5 NRS	1.1 (0.4 – 3.0)	0.09 (0.01 – 0.28)	0.92 (0.75 – 0.99)	0.50 (0.07 – 0.93)	0.53 (0.38 – 0.68)	1.1	1.0000
Anxietate / Anxiety	0.0 (infinity)	0.00 (0.00 – 0.15)	0.92 (0.75 – 0.99)	0.00 (0.00 – 0.84)	0.51 (0.36 – 0.66)	0.0	0.4915
Insomnie / Insomnia	1.1 (0.3 – 4.4)	0.04 (0.001 – 0.219)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.50 (0.01 – 0.99)	0.53 (0.38 – 0.68)	1.1	1.0000
Operat pe același loc / Operated on the same place	2.2 (1.6 – 3.0)	0.04 (0.001 – 0.22)	1.00 (0.87 – 1.00)	1.00 (0.03 – 1.00)	0.54 (0.39 – 0.69)	NA	0.4694
Teama de durere / Fear of pain	1.6 (0.9 – 2.9)	0.56 (0.35 – 0.77)	0.65 (0.44 – 0.83)	0.59 (0.36 – 0.79)	0.63 (0.42 – 0.81)	1.6	0.1567
Durere intensă la trezire / Intensive pain at awakening	1.5 (0.6 – 3.5)	0.09 (0.01 – 0.28)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.67 (0.09 – 0.99)	0.54 (0.39 – 0.69)	1.2	0.5943
Vârsta <55 ani / Age <55 years	0.6 (0.3 – 0.9)	0.61 (0.39 – 0.80)	0.15 (0.04 – 0.35)	0.39 (0.23 – 0.57)	0.31 (0.09 – 0.61)	0.7	0.1038
Antecedente ≥2 intervenții / In the past ≥2 interventions	2.4 (1.7 – 3.3)	0.14 (0.03 – 0.35)	1.00 (0.87 – 1.00)	1.00 (0.29 – 1.00)	0.58 (0.42 – 0.72)	NA	0.0890
DPO intensă în antecedente / Intensive POP in the past	2.2 (1.6 – 3.1)	0.09 (0.01 – 0.28)	1.00 (0.87 – 1.00)	1.00 (0.16 – 1.00)	0.55 (0.40 – 0.70)	NA	0.2151
Anestezie totală intravenoasă / Total intravenous anesthesia	0.6 (0.3 – 1.1)	0.78 (0.56 – 0.93)	0.08 (0.01 – 0.25)	0.43 (0.28 – 0.59)	0.29 (0.04 – 0.71)	0.85	0.2300
Anestezie neuraxială / Neuraxial anesthesia	1.7 (0.9 – 3.0)	0.22 (0.08 – 0.44)	0.92 (0.75 – 0.99)	0.71 (0.29 – 0.96)	0.57 (0.41 – 0.72)	2.8	0.2300
Durata intervenției ≥60 min / Surgery duration ≥60 min	1.2 (0.6 – 2.2)	0.30 (0.13 – 0.53)	0.76 (0.55 – 0.91)	0.54 (0.25 – 0.81)	0.54 (0.37 – 0.71)	1.3	0.7485
Durata intervenției ≥120 min / Surgery duration ≥120 min	1.4 (0.6 – 3.4)	0.09 (0.01 – 0.28)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.67 (0.09 – 0.99)	0.53 (0.38 – 0.68)	2.2	0.6011
Tiopental intraoperator / Thiopental intraoperative	0.7 (0.4 – 1.3)	0.77 (0.55 – 0.92)	0.12 (0.03 – 0.31)	0.44 (0.28 – 0.60)	0.38 (0.09 – 0.76)	0.9	0.4455
Ketamină intraoperator / Ketamine intraoperative	1.1 (0.3 – 4.4)	0.04 (0.001 – 0.219)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.50 (0.01 – 0.99)	0.53 (0.38 – 0.68)	1.1	1.0000
Trezire din anestezie ≥60 min / Awakening from anesthesia ≥60 min	1.2 (0.7 – 2.1)	0.39 (0.20 – 0.62)	0.68 (0.47 – 0.85)	0.53 (0.28 – 0.77)	0.55 (0.36 – 0.73)	1.2	0.7640
Incizie ≥10 cm / Incision ≥10 cm	1.1 (0.3 – 4.4)	0.04 (0.001 – 0.22)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.50 (0.01 – 0.99)	0.53 (0.38 – 0.68)	1.1	1.0000
Anxietate postoperatorie / Postoperative anxiety	0.0 (infinity)	0.00 (0.00 – 0.15)	0.89 (0.70 – 0.98)	0.00 (0.00 – 0.71)	0.50 (0.35 – 0.65)	0.0	0.2372
Greață postoperatorie / Postoperative nausea	0.98 (0.50 – 1.93)	0.26 (0.10 – 0.48)	0.73 (0.52 – 0.88)	0.46 (0.19 – 0.75)	0.53 (0.36 – 0.70)	0.97	1.0000
Iluminare natural / Natural lighting	0.42 (0.21 – 0.84)	0.30 (0.13 – 0.53)	0.31 (0.14 – 0.52)	0.28 (0.12 – 0.50)	0.33 (0.16 – 0.55)	0.4	0.0101
Iluminare nocturnă / Night lighting	0.8 (0.4 – 1.4)	0.38 (0.19 – 0.59)	0.50 (0.30 – 0.70)	0.41 (0.21 – 0.64)	0.46 (0.28 – 0.66)	0.8	0.4074
Somnolență postoperatorie / Postoperative downsines	0.0 (infinity)	0.00 (0.00 – 0.15)	0.85 (0.65 – 0.96)	0.00 (0.00 – 0.60)	0.49 (0.34 – 0.64)	0.0	0.1124
Personalitate hipervigilentă / Hypervigilant personality	1.3 (0.7 – 2.3)	0.39 (0.20 – 0.62)	0.73 (0.50 – 0.90)	0.60 (0.32 – 0.84)	0.53 (0.34 – 0.72)	1.4	0.5302
DN4 postoperator Zi 1 / Postoperative DN4 Day 1	1.4 (0.6 – 3.4)	0.08 (0.01 – 0.27)	0.96 (0.80 – 0.99)	0.67 (0.09 – 0.99)	0.53 (0.38 – 0.68)	2.2	0.6020
Ruminare preoperatorie / Postoperative rumination	1.5 (0.8 – 2.7)	0.29 (0.11 – 0.52)	0.86 (0.64 – 0.97)	0.67 (0.30 – 0.93)	0.55 (0.36 – 0.72)	2.0	0.4537
Magnificare preoperatorie / Postoperative magnification	1.2 (0.7 – 2.2)	0.48 (0.26 – 0.70)	0.62 (0.38 – 0.82)	0.56 (0.31 – 0.79)	0.54 (0.33 – 0.75)	1.3	0.7557
Neajutorare preoperatorie / Postoperative helplessness	1.1 (0.6 – 2.2)	0.29 (0.11 – 0.52)	0.76 (0.53 – 0.92)	0.55 (0.23 – 0.830)	0.52 (0.33 – 0.70)	1.2	1.0000

Discuții

Prezentul studiu a avut drept scop testarea calității de factor de risc pentru DPOP la 3 și 6 luni postoperator pentru o serie de parametri perioperatori.

Populația chirurgicală studiată a inclus, neintenționat, preponderent subiecți de gen feminin și acest fapt ar putea fi explicat prin înrolarea preponderentă a colecistectomiilor laparoscopice, care au constituit 44,9% din gama intervențiilor incluse în studiu, litiaza biliară fiind constatată, mai frecvent, la femei.

În studiul nostru, vârsta tânără (<55 ani) nu și-a confirmat calitatea de factor de risc pentru DPOP și, pare a fi mai curând, un factor asociat cu tipul de chirurgie (chirurgia digestivă, toracică) [3].

Statutul mental și fizic, precum și existența unei dureri în preoperator, sunt factori de risc pentru DPOP, care s-au confirmat și în studiul lui Montes A. *et al.* (2015) [18], reprezentând, pe lângă vârstă și tipul de chirurgie, care sunt factori clinici predictivi pentru un risc de 70% de a dezvolta o DPOP. Ca și în studiul nostru, echipa lui Althaus A. (2012) [19], a raportat drept factori de risc pentru DPOP suprasolicitarea emoțională, DPO acută, prezența condiției algice preoperatorii, stress-ul revelat prin anxietate, insomnie și depresie, sau prin luarea de medicație pentru a controla aceste stări. În această ordine de idei, menționăm importanța vizitei preanestezice și a educării pacientului în ceea ce privește durerea.

Componentul neuropat acut al DPO nu s-a dovedit a fi un factor de risc pentru DPOP la 3 și la 6 luni postchirurgical. Din contra, Martinez V. și colegii (2012) [20] susțin asocierea dintre componentul neuropat acut și DPOP cu caracter neuropat.

Durata intervenției ≥ 60 min ca un factor de risc intraoperator, ar trebui, probabil, interpretat prin prisma consumului de opioizi, care este proporțional cu timpul operator și cel al hiperalgeziei induse de morfinomimetice. Dintre factorii de risc postoperatori, testați pentru DPOP la 6 luni distanță de la intervenția chirurgicală, s-a confirmat rolul deficitului de iluminare naturală. Această constatare poate fi un indiciu ipotetic al implicării percepției vizuale în mecanismele fine ale cronicizării DPO.

Repetarea intervenției chirurgicale pe același loc a fost raportat ca fiind un factor agravant pentru DPOP pe modelul cezarienei multiple [21], a intervențiilor repetate la sân [22] și pe coloana vertebrală [23]. În prezentul studiu, acest factor de risc nu s-a confirmat.

Punctele forte ale studiului efectuat sunt: prospectiv, de cohortă, bazat pe chestionare validate internațional, care a avut ca obiectiv primar evaluarea factorilor de risc pentru DPOP la distanță (de 3 și de 6 luni) de la intervenția chirurgicală.

Din factorii de bias ai studiului, vom enumera ratele mari ale excluderii pacienților la înrolare și la tentativa de a-i contacta la 3 și 6 luni postchirurgical. Deși au fost evaluați doar pacienții care respectau toate criteriile de includere, a fost înregistrată o rată înaltă a excluderii lor atât în preoperator (Ziua -1), cât și în postoperator (Ziua +1). Cea mai mare proporție a excluderii pacienților cu potențial de înrolare în preoperator (127/182 [69,8%]) a constituit-o dificultatea de

Discussion

The present study aimed to test the risk factors for PPOP at 3 and 6 months postoperatively, for a series of perioperative parameters.

The studied surgical population included, unintentionally, predominantly female subjects, and this could be explained by the predominant enrollment of laparoscopic cholecystectomies, which accounted for 44.9% of the range of interventions, included in the study, biliary lithiasis being found more frequently in women.

In our study, the young age (<55 years) did not confirm the quality of risk factors for PPOP and appears to be a factor associated with the type of surgery (digestive surgery, thoracic surgery) [3].

Mental and physical status, as well as preoperative pain, are risk factors for PPOP, which have been confirmed in the study by Montes A. *et al.* (2015) [18], representing, in addition to age and type of surgery, predictive clinical factors for a 70% risk of developing PPOP. As in our study, Althaus A. (2012) [19] reported risk factors for PPOP emotional overload, acute PPO, presence of preoperative algic condition, stress revealed through anxiety, insomnia and depression, or by taking medication to control these conditions. In this context, we mention the importance of preanesthetic visit and patient education in terms of pain.

On the contrary, the acute neuropathic component of the PPO, has not been shown to be a risk factor for PPOP at 3 and 6 months post-surgical, although Martinez V. *et al.* (2012) [20] support the link between these two clinical dimensions by reporting that a component early neuropathy is predictive of neuropathy PPOP.

Intervention duration ≥ 60 min, as an intraoperative risk factor, should probably be interpreted rather from the point of view of opioid consumption and that of hyperalgesia induced by them. Of the postoperative risk factors, tested for DPOP 6 months away from surgery, was confirmed natural illumination, and this may be a hypothetical indication of the implication of visual perception in the fine mechanisms of PPO chronication.

Repeating surgery on the same place, was reported as an aggravating factor for PPOP on the multiple cesarean model [21], repeat interventions in the breast [22] and the spine [23]. This risk factor has not been confirmed in this study.

The strengths of the study are: prospective, cohort, based on internationally validated questionnaires, which had as primary objective the assessment of risk factors for PPOP remotely (3 and 6 months) from surgery.

From the weaknesses of the study, we will list the high rates of exclusion of patients in enrollment and the attempt to be contacted at 3 and 6 months postsurgical. Although only patients who met the inclusion criteria, were evaluated and detected, a high rate of exclusion, was recorded in both preoperative (Day -1) and postoperative (Day 1). The highest incidence of exclusion of patients with enrollment potential in the preoperative (Day -1) (127/182 [69.8%]) was the impossibility to communicate with the patient due to hearing loss or because the patient can not understand / read / write in the languages in which the questionnaires were proposed.

a comunica din cauza hipoacuziei sau pentru că pacientul nu putea înțelege/citi/completa chestionarele remise. Din cei 296 de pacienți înrolați în primele 24 de ore postoperator, 136 (45,9%) au declarat că dețin studii superioare, 44 (14,9%) – studii medii, 5 (1,7%) – studii primare; 111 (37,5%) dintre pacienți nu au dat vreun răspuns referitor la nivelul lor de studii. Menționăm că o mare parte a pacienților înrolați în studiu nu au fost de găsit la distanță de 3 luni în postoperator (218/296 [73,7%]) din diverse motive (plecat la muncă peste hotare, nedorința de a continua participarea în studiu etc.), iar factorii de risc, întâlniți mai rar, pentru a fi confirmați, necesită loturi mari.

Unul dintre potențialii factori de bias ale acestui studiu este dacă diverse combinații de analgezice pot avea eficiență diferită. Totuși, diferențele în puterea analgezică a AINS sunt minore, iar pentru identificarea unei asemenea diferențe ar fi necesare eșantioane mult mai mari de pacienți.

Un alt factor de bias ar putea fi faptul că doamnele au fost mai receptive în darea acordului de a participa în studiu și pentru a răspunde la distanță de 3 și 6 luni postoperator. Deși Caumo W. *et al.* (2002) [24] au considerat genul feminin drept un factor agravant pentru DPO intensă și, indirect, pentru DPOP, Bisgaard T. *et al.* (2005) [25], analizând factorul dat de risc pe modelul colecistectomiei laparoscopice, au pus la îndoială acest fapt.

Deși anterior s-a vehiculat că genetica ar influența percepția dureroasă, studiul clinic a lui Montes A. (2015) [18] a raportat rezultate negative vizavi de acest subiect, în ultimul timp atenția deplasându-se spre factorii epigenetici.

Posibilitatea de a evalua și prognoza cât mai exact riscul dezvoltării unei DPOP, ne-ar permite să o țintim preemptiv.

Factorii de risc pentru DPOP, identificați în studiul nostru, nu sunt specifici. De aceea, pentru elucidarea definitivă a subiectului prevenirii DPOP, sunt necesare studii suplimentare, care ar aborda o serie nouă de parametri cu potențial de risc.

Concluzii

Statutul psihoemoțional labil al pacientului (personalitatea hipervigilentă) și duratele mari ale intervențiilor, asociate cu un consum mare de opioizi, reprezintă factori de risc pentru DPOP la 3 luni postintervențional.

Deficitul de iluminare naturală în postoperator s-a confirmat a fi un factor de risc pentru DPOP la 6 luni postintervențional. Percepția vizuală poate fi implicată în mecanismele fine ale cronicizării DPO.

Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa conflictului de interese, financiare sau nonfinanciare, asociate cu această lucrare.

The need to complete the pain questionnaires, not only during the hospital stay, but also at a distance of 3 and 6 months postoperatively, required a certain minimum level of patient training and understanding, and the patients were naturally selected according to this criterion. However, out of the 296 patients enrolled in the first 24 hours postoperatively, 136 (45.9%) declared they had higher education, 44 (14.9%) middle school studies, 5 (1.7%) primary education, and 111 (37.5%) patients refrained from cataloging the level of their training. We also mention that a large proportion of patients, enrolled in the study, were not found within 3 months postoperative (218/296 [73.7%]) for various reasons (going to work abroad, unwillingness to continue attending in the study etc.), and the risk factors encountered less frequently, to be confirmed, require large batches.

One of the potential bias factors of this study is the question of whether different molecules and combinations of these, may have different efficacy. However, these differences in analgesic power given by NSAIDs are minor, and large patient samples are needed to identify them.

Another factor that we can not overlook is the fact that ladies were more receptive to the agreement to participate in the study and availability at a distance of 3 and 6 months postoperatively. Although Caumo W. *et al.* (2002) [24] considered the gender as an aggravating risk factor for intense POP and indirectly for PPOP, Bisgaard T. *et al.* (2005) [25], analyzing the given risk factor on the model of laparoscopic cholecystectomy, questioned this fact.

Although previously, it was suggested that genetics would influence painful perception, the clinical study of Montes A. (2015) [18] reported negative outcomes about this subject, lately focusing on epigenetic factors.

The ability to accurately assess and forecast the risk of developing a PPOP would allow us to target it preemptively.

Practically, it remains for anesthesia and intensive care specialists to identify during the perioperative period, specific risk factors that may be manageable and answer the question of whether there is a link between these risk factors and the probability of making PPOP at 3 or 6 months postoperatively.

However, like many other predictive risk clinical tools, the risk factors for PPOP found in our study are not specific. Therefore, for the definitive clarifying of the subject of PPOP prevention, further studies are required which would involve new risk factors for hypothetical research and confirmation.

Conclusions

The patient's precarious psycho-emotional status (hypervigilance personality), and the high duration of interventions, associated with high opioid consumption, are a risk factor for PPOP at 3 months postintervențional.

Natural post-operative illumination was confirmed as a risk factor for PPOP 6 months postintervențional. Visual perception can be involved in the fine mechanisms of POP crunching.

Declaration of conflict of interests

The author declare lack of any conflict of interests, financial, or nonfinancial, associated with this study.

Referințe / references

1. Crombie I., Davies H., Macrae W. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*, 1998; 76 (1-2): 167-171.
2. Macrae W., Davies H. Chronic post surgical pain. In: Crombie I., Linton S., Croft P., Von Knorff M., LeResche L. (eds). *Epidemiology of Pain*. Washington, DC: IASP Press, 1999: 125-42
3. Estebe J.-P. Predictive factors of the intense and persistent post-operative pain. In: *Management of perioperative pain*, Editor: Belli A. Imprint Publishing House, Chisinau, 2012; p. 270-276.
4. Chapman C., Vierck C. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *The Journal of Pain*, 2017; 18 (4): 359.e1–359.e38.
5. Kalso E. Persistent post-surgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and treatment. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 111: 9-12.
6. Schnabel A., Pogatzki-Zahn E. Predictors of chronic pain following surgery: what do we know? *Schmerz*, 2010; 24: 517-31.
7. Kristensen A., Pedersen T., Hjortdal V., Jensen T., Nikolajsen L. Chronic pain in adults after thoracotomy in childhood or youth. *Br. J. Anaesth.*, 2010; 104: 75-9.
8. Hinrichs-Rocker A., Schulz K., Järvinen I., Lefering R., Simanski C., Neugebauer E. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. *Eur. J. Pain.*, 2009; 13: 719-30.
9. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.*, 2008; 101: 77-86.
10. Kehlet H., Jensen T., Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 2006; 367: 1618-25.
11. Yarnitsky D., Crispel Y., Eisenberg E. *et al.* Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 2008; 138: 22-8.
12. Smeds S., Löfström L., Eriksson O. Influence of nerve identification and the resection of nerves 'at risk' on postoperative pain in open inguinal hernia repair. *Hernia*, 2010; 14: 265-70.
13. Katz J., Poleshuck E., Andrus C., Hogan L., Jung B., Kulick D., Dworkin R. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 2005; 119: 16-25.
14. Sommer M., de Rijke J., van Kleef M. *et al.* The prevalence of post-operative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anaesth.*, 2008; 25: 267-74.
15. Frannaby U., Sandblom G., Nordin P., Nyren O., Gunnarsson U. Risk factors for long term pain after hernia surgery. *Ann. Surg.*, 2006; 244: 212-9.
16. Kehlet H., Jensen T., Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 2006; 367: 1618-25.
17. Maguire M., Ravenscroft A., Beggs D., Duffy J. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothoracic Surg.*, 2006; 29: 800-5.
18. Montes A., Roca G., Sabate S. *et al.* GENDOLCAT Study Group. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology*, 2015; 122 (5): 1123-41.
19. Althaus A., Hinrichs-Rocker A., Chapman R. *et al.* Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur. J. Pain*, 2012; 16 (6): 901-10.
20. Martinez V., Ben Ammar S., Judet T., Bouhassira D., Chauvin M., Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain*, 2012; 153 (7): 1478-83.
21. Nikolajsen L., Sørensen H., Jensen T., Kehlet H. Chronic pain following cesarian section. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004; 48: 111-116.
22. Katz J., Andrus C., Hogan L., Jung B., Kulick D., Dworkin R. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*, 2005; 119 (1-3): 16-25.
23. Rönnerberg K., Lind B., Zoëga B., Halldin K., Gellerstedt M., Brisby H. Patients' satisfaction with provided care/information and expectations on clinical outcome after lumbar disc herniation surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007; 32 (2): 256-61.
24. Caumo W., Schmidt A., Schneider C., Bergmann J., Iwamoto C., Adamatti L., Bandeira D., Ferreira M. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2002; 46 (10): 1265-71.

ARTICOL DE CERCETARE

Studiu microbiologic și molecular al rezistenței patogenilor gram-negativi în complicațiile infecțioase tratate cu carbapenemi, tehnici de combatere

Oleksandr Adamovych Nazarchuk^{1*}

¹Departamentul de microbiologie, Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov, Vinnytsya, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 22.07.2017

Data acceptării spre publicare: 15.09.2017

Autor corespondent:

Oleksandr Adamovych Nazarchuk, dr. șt. med., lector superior
Departamentul de microbiologie
Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov
str. Pirogov, 56, Vinnytsya, Ucraina, 21018
e-mail: nazarchuk@vnmnu.edu.ua

RESEARCH ARTICLE

Microbiological and molecular research of the resistance in gram-negative pathogens of infectious complications to carbapenem antibiotics, approaches to its combating

Oleksandr Adamovych Nazarchuk^{1*}

¹Department of microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

Manuscript received on: 22.07.2017

Accepted for publication on: 15.09.2017

Corresponding author:

Oleksandr Adamovych Nazarchuk, PhD, senior lecturer
Department of microbiology
National Pirogov Memorial Medical University
56, Pirogov str., Vinnytsya, Ukraine 21018
e-mail: nazarchuk@vnmnu.edu.ua

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu este cunoscută proporția de bacterii gram-negative din cadrul complicațiilor infecțioase la pacienții critici cu arsuri, care sunt rezistente la carbapenemi, precum și mecanismele moleculare ale rezistenței date.

Ipoteza de cercetare

Combinarea antisepticului decamethoxinum în concentrații minimale subinhibitorii cu carbapenemi restabilește *in vitro* sensibilitatea agenților patogeni gram-negativi rezistenți.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezistența la carbapenemi a fost confirmată la 27,41% din totalul celor 642 de tulpini de patogeni gram-negativi (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*), izolați de la pacienții cu arsuri, aflați în stare critică. Mecanismele moleculare au fost preponderent, producția de metalo- β -lactamază, codificate de genele VIM. Decamethoxinum reduce CMI al carbapenemelor de 3,09-7,07 ori prin distrugerea genelor VIM.

Rezumat

Introducere. În zilele noastre, o provocare majoră și actuală în medicină reprezintă problema prevenirii complicațiilor infecțioase, cauzate de bacteriile gram-negative multi-rezistente la antibiotice. Rezistența emergentă a agenților patogeni predominanți, ca *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, corespunde producției de metalic-

What is not known yet, about the topic

The proportion of carbapenem-resistant gram-negative bacteria in infectious complications in critical patients with burns is still unknown, and molecular mechanisms of resistance is poor understood.

Research hypothesis

Combining the antiseptic decamethoxinum in minimal subinhibitory concentrations with carbapenems restores, *in vitro*, the sensitivity of resistant gram-negative pathogens.

Article's added novelty on this scientific topic

Resistance to carbapenems was confirmed in 27.41% of the 642 strains of gram-negative pathogens (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) isolated from critically ill patients with burns. Molecular mechanisms were predominantly the production of metal- β -lactamase, encoded by VIM genes. Decamethoxinum reduces carbapenem MIC by 3.09-7.07 times by destroying VIM genes.

Abstract

Introduction. Nowadays, the problem of prevention of infectious complications, caused by multi-antibiotic-resistant opportunistic Gram-negative bacteria is of great importance and actuality in medicine. The emerging resistance of leading pathogens as *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* corresponds to the production of

β -lactamază (M β L), hidrolizei carbapenemelor, fiind frecvent codificată de genele VIM.

Material și metode. Pe parcursul anilor 2011-2016, au fost izolate tulpini clinice de microorganisme, anterior de inițierea terapiei antibacteriene, de la pacienți în stare critică ($n=441$) cu arsuri de gradul IIb și III. Au fost utilizate metode standard de identificare. Testarea sensibilității antimicrobiene la imipenem și meropenem a tulpinilor de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* a fost efectuată conform normativelor ghidurilor EUCAST. Screening-ul pentru producția de M β L a fost realizat, utilizând testul *Double Disk Synergy*. Genele VIM în tulpinile izolate de bacterii au fost identificate molecular prin reacția de polimerizare în lanț în timp real. A fost studiată influența utilizării combinate a concentrațiilor inhibitorii sub-minime (sub-MIC) de antiseptic decamethoxinum (diclorură de 1,10-decametilen-bis (N, N-dimetil mentoxicarbonil-metil-amoniu) asupra sensibilității tulpinilor clinice la carbapeneme.

Rezultate. Studiul de șase ani a relevat patogenii predominanți în complicațiile infecțioase: *A. baumannii* ($n=220$; 34,26%), *P. aeruginosa* ($n=127$; 19,78%) și *P. mirabilis* ($n=34$; 5,30%) dintre totalul de 642 de tulpini clinice, obținute de la pacienți cu arsuri, în stare critică. Rezistența la carbapenem a fost confirmată în 27,41% de tulpini izolate clinic dintre totalitatea de agenți patogeni înregistrați. Apariția rezistenței la imipenem și meropenem s-a constatat în tulpinile clinice de *A. baumannii* ($n=111$ și, respectiv, $n=126$), *P. aeruginosa* ($n=43$ și, respectiv, $n=48$) și *P. mirabilis* ($n=1$ și $n=2$, respectiv). Dintre acestea, rezistența fenotipică la carbapenem, asociată cu producerea de M β L, a fost demonstrată la *A. baumannii* (36,81%), *P. aeruginosa* (33,86%) și *P. mirabilis* (8,82%). Rezistența mediată de M β L s-a dovedit a fi legată de gena VIM în *A. baumannii* (1,36%), *P. aeruginosa* (4,72%), *P. mirabilis* (8,82%). A fost constatată recuperarea sensibilității bacteriilor gram-negative studiate la imipenem și meropenem de 3,09-7,07 ori, după ce a fost utilizat sub-MIC de decamethoxinum. De asemenea, după utilizarea sub-MIC de DCM în culturile izolate, a fost înregistrată dispariția genelor VIM, detectate, initial, prin PCR.

Concluzie. Bacilii gram-negativi: *A. baumannii* (34,26%), *P. aeruginosa* (19,78%) și *P. mirabilis* (5,30%), cauzează frecvent complicații infecțioase la pacienții cu arsuri și dezvoltă rezistență la carbapeneme, asociată genelor VIM, care codifică M β L. Combinația sub-MIC de antiseptic decamethoxinum cu carbapeneme demonstrează în mod semnificativ eficacitatea, *in vitro*, împotriva bacteriilor gram-negative rezistente.

Cuvinte cheie: antibiotice, antiseptice, imipenem, meropenem, rezistență, PCR.

Introducere

Infecția reprezintă una dintre cele mai problematice complicații care survine la pacienți, conducând, frecvent, la ineficiența tratamentului, morbiditate și mortalitate în unitățile chirurgicale și de terapie intensivă (UTI). Managementul optim antimicrobian pentru astfel de pacienți rămâne dificil în medicina practică, în pofida utilizării substanțiale a unei game largi de antibiotice pentru ameliorarea rezultatelor în lupta cu infecția [1].

metallic- β -lactamase (M β L), hydrolysing carbapenems, frequently encoded by VIM gens.

Material and methods. From critically ill patients ($n=441$) with 2nd and 3rd degree burns clinical strains of microorganisms had been isolated before antibiotic therapy in 2011-2016 years. They were identified accordingly to standard methods. The antimicrobial susceptibility testing to imipenem and meropenem was done in all received strains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* according to guidelines EUCAST expert rules. Screening for M β L production was done employing Double Disk Synergy Test. In isolated strains of bacteria the molecular identification of VIM gens, was carried out by real-time polymerase chain reaction. The influence of combined use of sub-minimal inhibitory concentrations (sub-MIC) of antiseptic decamethoxinum (1,10-dekametilen-bis (N,N-dimethyl mentoksikarbonilmetil)-ammonium dichloride) on the susceptibility of clinical strains to carbapenem antibiotics.

Results. The six-year trial demonstrated that *A. baumannii* ($n=220$; 34.26%), *P. aeruginosa* ($n=127$; 19.78%) and *P. mirabilis* ($n=34$; 5.30%) were predominant causative agents of infection complications among total of 642 clinical strains, received from critical patients with burns. Carbapenem resistance was confirmed in 27.41% of clinical isolates of totally registered pathogens. The occurrence of resistance to imipenem and meropenem was found in clinical strains of *A. baumannii* ($n=111$ and $n=126$, respectively), *P. aeruginosa* ($n=43$ and $n=48$, respectively), *P. mirabilis* ($n=1$ and $n=2$, respectively). Among them the phenotypic resistance, related with production of M β L to carbapenems was proved in *A. baumannii* (36.81 %), *P. aeruginosa* (33.86%) and *P. mirabilis* (8.82%). The M β L-mediated resistance was proved to be related with VIM-gens in *A. baumannii* (1.36%), *P. aeruginosa* (4.72%), *P. mirabilis* (8.82%). There was found the retrieval of the susceptibility of studied Gram-negative bacteria to imipenem and meropenem in 3.09-7.07 times after sub-MIC of decamethoxinum had been used. We also registered the disappearance of VIM gens after the use of sub-MIC of DCM in cultures of those isolates, which primarily had been detected by the PCR.

Conclusion. Gram-negative bacteria as *A. baumannii* (34.26%), *P. aeruginosa* (19.78%) and *P. mirabilis* (5.30%), frequently cause infection complications in patients with burns, and obtain resistance to carbapenems related with VIM genes, coding for M β L. The combination of sub-MIC of antiseptic decamethoxinum with carbapenems significantly reveals *in vitro* their effectiveness against resistant Gram-negative bacteria.

Key words: antibiotics, antiseptics, imipenem, meropenem, resistance, PCR.

Introduction

Infection belongs to the most problematic complications, happening in patients, which frequently leads to treatment failure, morbidity and mortality in the surgical and intensive care units (ICU). Optimum antimicrobial management for such patients has remained still difficult in practical medicine, despite a substantial use of wide range of antibiotics in outcomes improvement of infection struggling [1].

Problema prevenirii complicațiilor infecțioase și lupta cu microorganismele care au obținut rezistență la antibiotice a devenit o prioritate în medicină și o confruntare majoră în sănătatea publică la nivel mondial. Dovezi recente au arătat extinderea multirezistenței la antibiotice. Creșterea dificultăților terapeutice, datorate obținerii unui profil de multidrog rezistență la grupurile majore de agenți antimicrobieni de către diverse specii bacteriene, în special, gram-negative, care sunt agenți etiologici dominanți ai complicațiilor infecțioase, a devenit o preocupare clinică considerabilă. *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* sunt predominant izolate de la pacienții critic bolnavi. O problemă suplimentară reprezintă multirezistența acestor bacterii la antibiotice [2-3].

Mai mult, caracteristica îngrijorătoare a emergenței rezistenței corespunde producției de metalo- β -lactamaze (M β L), hidrolizei carbapenemelor, care sunt considerate ultima linie de terapie eficientă a infecțiilor severe. Rezistența la acești agenți reduce opțiunile terapeutice clinice și duce, frecvent, la eșecul tratamentului. Cu toate acestea, în diferite țări ale lumii, a fost înregistrată M β L dobândită la reprezentanții *P. aeruginosa*, *A. baumannii* și *Enterobacteriaceae*. Recent, în mai multe țări europene și asiatice, au fost înregistrate carbapenemaze de tip VIM, aparținând clasei B de M β L-carbapenemaze dobândite, izolate din *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacteria* [4-8].

Îmbunătățirile tratamentului pacienților critici cu complicații infecțioase pot aduce rezultate benefice datorită detectării rezistenței printr-un screening inițial, urmat de confirmarea fenotipică și genotipică pentru înțelegerea detaliată a mecanismelor moleculare de antibioticorezistență a tulpinilor clinice bacteriene [4, 5, 9, 10].

În zilele noastre, s-au depus multiple eforturi pentru a găsi remedii eficiente de prevenire și tratament al complicațiilor infecțioase, legate de bacterii antibioticorezistente. Unele studii au demonstrat eficacitatea utilizării antisepticelor împotriva microorganismelor oportuniste, rezistente la antibiotice. Prin urmare, cercetarea referitor la utilizarea combinată a antisepticelor și antibioticelor în optimizarea luptei antimicrobiene împotriva agenților patogeni gram-negativi, rezistenți la carbapenem, este foarte actuală [14].

În această lucrare, a fost cercetată prin analiza fenotipică și genotipică rezistența la carbapeneme a agenților patogeni gram-negativi larg răspândiți în complicațiile infecțioase la pacienții cu arsuri grave; a fost evaluată, *in vitro*, eficiența depășirii rezistenței lor prin administrarea sinergică a antibioticelor active și a antisepticului decamethoxinum.

Material și metode

În cadrul cercetării, s-au studiat proprietățile biologice ale agenților patogeni dominanți în complicațiile infecțioase, care au fost izolați de la pacienții cu arsuri. Toți pacienții, care au fost incluși în cercetare, au urmat tratament în Centrul de Arsuri din Spitalul Clinic Regional Vinnytsya, numit în memoria lui N. I. Pirogov. Studiul observațional a durat o perioadă de șase ani (2011-2016). Au fost înrolați pacienții critici ($n=441$), cu arsuri de gradul 2b și 3 (suprafața totală a corpului ars de

The problem of prevention of infectious complications and struggling microorganisms, which have obtained resistance to antibiotics, has become a priority in medicine and a worldwide major public health issue. Recent evidence has shown the expansion of multi-antibiotic-resistance. Increasing therapeutic difficulties due to the acquisition of a profile of multidrug resistance to major groups of antimicrobial agents by various bacterial species, especially Gram-negative ones, been leading in etiological structure of infectious complications, have become a serious clinical concern. *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa* are known to be predominantly isolated from critically ill patients. Additional problem of these bacteria is related with their multi-antibiotic resistance [2-3].

Furthermore, worrisome emerging resistance feature corresponds to the production of metallo- β -lactamases (M β L), hydrolysing carbapenems, which are considered as the last line of effective therapy of severe infections. The resistance to these agents reduces clinical therapeutic choices and frequently leads to treatment failure. Nevertheless, an acquired M β L emerged in *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *Enterobacteriaceae* representatives has been registered in different countries of the World. Recently carbapenemases of VIM types, belonging to a B class of acquired M β L-carbapenemases, have been recorded from *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacteria* isolates in several European and Asian countries [4-8].

Improvements in the treatment of critically ill patients with infectious complications can bring beneficial results due to detection of resistance in an initial screening followed by phenotypic and genotypic confirmation for detailed understanding of molecular mechanisms of resistance to antibiotics in clinical strains of bacteria [4, 5, 9, 10].

Nowadays many efforts have been made to find out effective remedies of prevention and treatment of infection complications, related with bacteria, resistant to antibiotics. Some trials have proved the efficacy of the use of antiseptics against antibiotic resistant opportunistic microorganisms. As follows, the research of combined use of antiseptics and antibiotics in optimization of antimicrobial struggle against Gram-negative carbapenem-resistant pathogens is too actual [14].

In this work we aimed to research by the way of phenotypic and genotypic analysis the resistance of widely-spread Gram-negative pathogens of infection complications in patients with severe burns to carbapenems; evaluate *in vitro* the effectiveness of overcoming his resistance by synergic administration of activity of antibiotics and decamethoxinum antiseptic.

Material and methods

In the research there were studied biological properties of prominent pathogens of infectious complications, had been received from patients with burn trauma. All patients, been enrolled in the research, underwent treatment in Burn Centre of Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after N. I. Pirogov. We had been carried out our research observation during the period of six years (2011-2016). From critically ill patients ($n=441$) with 2nd - 3rd degree burns (total burned body surface area from 17.1 \pm 0.6% to 6.5 \pm 7.6%. All patients

la $17,1 \pm 0,6\%$ la $65,0 \pm 7,6\%$). Toți pacienții au fost tratați conform protocoalelor de tratament al arsurilor. Ei au fost supuși intervenției chirurgicale: necrectomia timpurie în primele trei zile după traumă și plastica cu xenodermograft. Toți au beneficiat de terapie intensivă (perfuzie echilibrată și terapie transfuzională, administrare simptomatică complexă pentru stabilizarea homeostaziei) și tratamente antimicrobiene sistemice și topice cu antiseptice și remedii de vindecare a plăgilor.

Izolatele clinice de microorganisme obținute au fost transportate la Laboratorul de Bacteriologie al Departamentului de microbiologie al Universității Naționale de Medicină Memorială Pirogov, Vinnytsya, unde au fost detaliat studiate proprietățile lor tinctoriale, culturale, biochimice, conform abordărilor și tehnicilor generale aprobate în practica microbiologică. Microorganismele au fost izolate de la pacienți înainte de administrarea antibioticelor. În cadrul studiului, au fost implicate tulpini clinice de *A. baumannii* ($n=220$), *P. aeruginosa* ($n=127$) și *Proteus mirabilis* ($n=34$), fiind testată sensibilitatea lor la carbapeneme și antiseptice. Toate tulpinile clinice primite de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* au fost supuse testării sensibilității antimicrobiene la imipenem și meropenem [5].

Eficacitatea antimicrobiană a antibioticelor menționate împotriva *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, a fost estimată în funcție de cantitatea (%) tulpinilor sensibile, intermediare și rezistente din totalitatea probelor. Testarea sensibilității antimicrobiene a tulpinilor bacteriene studiate a fost efectuată prin utilizarea testelor standard de difuzie în agar cu discuri de antibiotice și teste de dublă diluție, în conformitate cu normativele ghidurilor EUCAST referitor la testarea sensibilității antimicrobiene și CLSI [6, 7].

S-a efectuat screening-ul producției de MBL printre toate izolatele clinice de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, care, inițial, au fost determinate rezistente la carbapeneme, prin intermediul unui test standard de difuzie pe disc. Izolatele au fost evaluate fenotipic la prezența de metalo-beta-lactamaze (MBL), utilizând agentul de chelatare a metalului acidul etilendiaminetetraacetic (EDTA). Screening-ul pentru producția de MBL a fost realizat, utilizând testul Double Disk Synergy (DDST). DDST a fost efectuat conform lui Lee și colab. [15].

Pe scurt, s-a diluat o cultură de peste noapte a izolatelor clinice rezistente la carbapeneme. S-a preparat suspensia bacteriană cu turbiditate echivalentă cu 0,5 McFarland standard și s-a cultivat pe agar Mueller-Hinton cu tampon steril. Au fost aplicate, separat, două discuri cu imipenem și două cu meropenem [IMP (10 µg), MEM (10 µg)] (*Farmaktiv*, Ucraina) pe suprafața agarului de 4-5 cm (centru la centru). Un disc filtrant gol de 6 mm (*HiMedia Laboratories*, India) a fost, ulterior, plasat în apropierea unuia dintre discurile cu imipenem la o distanță de 1,0 până la 1,5 cm și, separat, două discuri cu meropenem au fost plasate prin metodă analogică la aceeași distanță față de acest disc filtrant gol. S-a preparat, în prealabil, o soluție sterilă de EDTA 0,5 M (pH 8,0) pe discul gol. Placa a fost incubată la 35°C peste noapte. Prezența unei zone inhibitoare sinergice a fost considerată ca MBL-pozitivă (Figura 1b) [8, 10, 15].

Printre tulpinile de bacterii, izolate clinic, identificarea mo-

were treated according to protocols of the treatment of burn disease. They underwent surgery: early necrectomy in primary three days after trauma and xenodermograft pastics were used. All of them received intensive care management (balanced infusion and transfusion therapy, complex symptomatic administrations for stabilization of their homeostasis) and systemic antimicrobials and topical treatment with antiseptics and wound healing remedies.

Clinical isolates of microorganisms were received, transported to the Bacteriological laboratory of the Department of Microbiology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, where they were studied in detail by their tinctorial, culture, biochemical properties, according to the generally approved approaches and techniques in microbiological practice. Microorganisms from patients had been isolated before antibiotics were administered. In the research there were involved clinical strains of *A. baumannii* ($n=220$), *P. aeruginosa* ($n=127$) and *Proteus mirabilis* ($n=34$), in which we have attempted to find out the sensitivity to carbapenem antibiotics and antiseptics. The antimicrobial susceptibility testing to imipenem and meropenem was carried out in all received clinical strains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* [5].

Antimicrobial effectiveness of mentioned antibiotics against *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* was estimated according to the quantity (%) of sensitive, intermediate and resistant strains of their total sample. The antimicrobial susceptibility testing of strains of studied bacteria species was done by using standard agar diffusion assays with antibiotic disks and double dilution tests according to guidelines EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing and CLSIs [6, 7].

We performed MBL-producing screening among all clinical isolates of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, which were primarily found as carbapenem resistant by means of standard disk-diffusion test. The isolates were evaluated phenotypically for the presence of a metallo-β-lactamase (MBL), using the metal chelating agent: ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Screening for MBL production was done employing Double Disk Synergy Test (DDST). DDST was performed according to Lee *et al.* [15].

Briefly, an overnight culture of a carbapenem resistant clinical isolates were diluted with The bacterial suspension with turbidity equivalent to 0.5 McFarland standard was prepared and cultured on Mueller-Hinton agar with sterile swab. Two imipenem and two meropenem [IMP (10 µg), MEM (10 µg)] (*Farmaktiv*, Ukraine) discs were applied on the surface of the agar 4-5 cm (center to center) apart. A sterile 6-mm blank filter disk (*HiMedia Laboratories*, India) was subsequently placed near one of the imipenem disks at the distance from 1.0 to 1.5 cm, and apart two meropenem discs with the same distance from this blank filter disk were placed by analogic manner. Primarily prepared sterile solution of 0.5 M EDTA (pH 8.0) was applied onto the blank disk. The plate was incubated at 35°C overnight. The presence of a synergistic inhibitory zone was regarded as MBL positive (Figure 1b) [8, 10, 15].

Among isolated clinical strains of bacteria the molecular identification of such determinants of resistance to carbape/

leculară a unor astfel de determinanți ai rezistenței la carbapeneme, ca genele VIM, care codifică β -lactamazele din clasa B, a fost realizată prin intermediul reacției de polimerizare în lanț (PCR) în timp real (RT). Amplificarea a fost efectuată prin tehnici „BioRad iQ 5” identificarea finală a genelor VIM în cultura pură a tulpinilor clinice de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* a fost realizată cu un set de reactivi pentru determinarea ADN, folosind PCR-RT în conformitate cu instrucțiunile producătorului (01784-RT-C; OOO NPF „Litech”).

A fost determinată concentrația minimă de inhibiție (MIC) pentru tulpinile rezistente la imipenem și meropenem prin testul de diluție în serie, conform standardelor CLSI. Tulpinile clinice, la care s-a depistat valoarea MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$, au fost considerate ca fiind rezistente. *A. baumannii* ATCC 15151, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. mirabilis* NCTC 10975 au fost utilizate ca tulpini control de referință pentru testul de susceptibilitate [14].

Concomitent, utilizând testul de diluție în serie, a fost studiată sensibilitatea izolatelor clinice la antisepticul decamethoxinum (diclorură de 1,10-decimetilen-bis (N, N-dimetil mentoxicarbonilmetil)-amoniu diclorid, certificat de înregistrare № UA/12180/01/01 din 29.03. 2017, Ordinul Ministerului Sănătății al Ucrainei № 341). A fost interesant de studiat influența antisepticului decamethoxinum (DCM) asupra sensibilității la imipenem, meropenem a tulpinilor clinice de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, care au obținut rezistență la carbapeneme și au fost selectate din numărul total de probe cercetate. Pentru aceasta, în experiment, au fost utilizate concentrații sub-inhibitorii (sub-MIC) de DCM pe medii cu concentrații diluate în serie de carbapeneme. Influența DCM asupra sensibilității bacteriene la carbapeneme a fost estimată prin analiza comparativă a concentrațiilor inhibitorii minime (MIC) ale unui antibiotic, obținut prin testul de diluție dublă în serie pe bulionul nutritiv, cu acelea obținute pe bulionul nutritiv, conținând concentrații inhibitorii sub-minime de DCM (sub-MIC).

În afară de aceasta, de asemenea, a fost testată influența sub-MIC de DCM asupra exprimării genelor VIM în culturile bacteriene ale izolatelor clinice, în care aceste gene au fost identificate anterior și în generația următoare, după utilizarea antisepticului. Identificările VIM au fost efectuate prin reacții PCR, așa cum s-a menționat mai devreme.

În studiu a fost utilizată analiza statistică variațională. Media aritmetică (M), eroarea medie a mediei aritmetice (m), eroarea medie (t), fiabilitatea rezultatelor diferenței (p) s-au calculat cu softul statistica 6.0.

Rezultate

Pe parcursul unei perioade de 6 ani de cercetare microbiologică, printre totalul de 642 de probe din eşantioanele clinice cu o gamă largă de factori cauzali oportunistici, au fost identificați: *A. baumannii* ($n=220$, 34,26%), *P. aeruginosa* ($n=127$; 19,78%) și *P. mirabilis* ($n=34$; 5,30%). Aceștia au fost predominant obținuți de la 441 de pacienți în stare critică cu arsuri.

Au fost confirmate 155-176 (24,14–27,41%) de izolate clinice din totalul de 642 de agenți patogeni înregistrați în complicațiile infecțioase la pacienți, ca potențiali rezistenți la

nems, as VIM gens, encoding β -lactamases of B class, was carried out by means of real-time (RT) polymerase chain reaction (PCR). The amplification was done by means of „BioRad iQ 5” techniques and final identification of VIM-gens in pure culture of clinical strains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* was carried out with a set of reagents for DNA determination using the PCR-RT accordingly to the manufacturer’s instructions (01784-RT-C; OOO NPF „Litech”).

We carried out the determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for imipenem and meropenem resistant strains by serial dilution test according to CLSI standards. Clinical strains, in which MIC value of ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$ were screened, were considered as resistant ones. *A. baumannii* ATCC 15151, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. mirabilis* NCTC 10975 were used as a control referens-strains for the susceptibility testing [14].

Simultaneously, we also studied by serial dilution test the sensitivity of clinical isolates to antiseptic decamethoxinum (1,10-Dekametilen-bis (N,N-dimethyl mentoksikarbonilmetil)-ammonium dichloride, registration certificate № UA/12180/01/01 since 29.03.2017, Order of Ministry of Health of Ukraine № 341). There was interesting to study the influence of antiseptic decamethoxinum (DCM) on the sensitivity to imipenem, meropenem in clinical strains of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, which had been obtained carbapenem resistance and were selected from the total number of research samples. For this we conducted the experiment with the use of sub-inhibitory concentrations (sub-MIC) DCM in the media with serial diluted concentrations of carbapenems. The influence of DCM on the sensitivity of bacterium to carbapenems was estimated while comparative analysis of minimal inhibitory concentrations (MIC) of an antibiotic, been received in double serial dilution test in the nutrient broth, with those ones, been obtained in the nutrient broth, containing sub-minimal inhibitory concentrations of DCM (sub-MIC).

Besides this we also testified the influence sub-MIC of DCM on the expression of VIM gens in the bacterial cultures of clinical isolates, in which these gens had been previously identified, and in their next generation after the use of antiseptic. VIM identifications had been carried out by means of PCR reactions as mentioned earlier.

The variation-statistical analysis was used in the research. The arithmetic mean (M), the average error of the arithmetic mean (m), the average error (t), the reliability of results the difference (p) were calculated by means of Statistica 6.0.

Results

During an 6-years period of microbiological research, among total of 642 samples of clinical specimens of wide variety of opportunistic causative agents were identified as *A. baumannii* ($n=220$; 34.26%), *P. aeruginosa* ($n=127$; 19.78%) and *P. mirabilis* ($n=34$; 5.30%). They were predominantly received from 441 critically ill patients with burns.

There were confirmed 155-176 (24.14-27.41%) clinical isolates of the 642 totally registered pathogens of infectious complications in patients as potentially carbapenem resistant ones in the result of standard disc-diffusion test with imipenem and meropenem disks. Occurrence of resistant to carbap-

carbapenem, în rezultatul testului standard de difuzie cu discuri de imipenem și meropenem. Apariția tulpinilor rezistente la carbapeneme a fost următoarea: 111 rezistente la imipenem și 126 rezistente la meropenem din 220 de *A. baumannii*; 43 rezistente la imipenem și 48 rezistente la meropenem din 127 de *P. aeruginosa*; 1 rezistentă la imipenem și 2 rezistente la meropenem din 34 de *P. mirabilis*.

În general, în rezultatul studiului de șase ani, tulpinile clinice de *A. baumannii* s-au dovedit a fi rezistente la imipenem în $58,94 \pm 5,35\%$ din cazuri. Rezistența la meropenem a fost înregistrată în $64,34 \pm 7,97\%$ din tulpini. Numai $35,53 \pm 6,62\%$ dintre *A. baumannii* au fost susceptibile la imipenem și $32,66 \pm 6,73\%$ – la meropenem. În cadrul cercetării, au fost înregistrate tendințe de scădere a susceptibilității *A. baumannii* la imipenem și meropenem în perioada 2011-2016. Au fost determinate rate crescute ale rezistenței *A. baumannii* la ambele carbapeneme (Figura 1, 2).

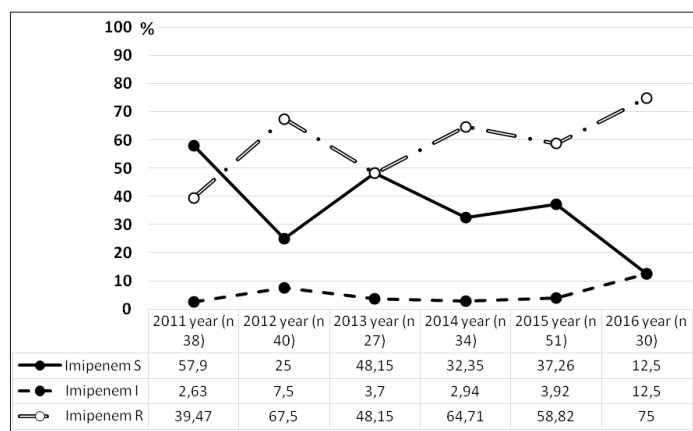


Fig. 1 Sensibilitatea la imipenem a tulpinilor clinice de *A. baumannii*, izolate de la pacienții cu arsuri în perioada 2011-2016, (%); S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Fig. 1 The susceptibility to imipenem of clinical strains of *A. baumannii*, isolated from patients with burns in 2011-2016, (%); S – sensitive, I – intermediate, R – resistant.

Referitor la tulpinile clinice de *P. aeruginosa*, au fost determinate sensibilități descendente analogice la imipenem și meropenem. După șase ani de studiu, în izolatele clinice de *Pseudomonas*, nu a fost înregistrată sensibilitate la meropenem mai mare de $52,86 \pm 6,82\%$. Eficacitatea imipenemului a fost demonstrată doar împotriva la $59,35 \pm 5,92\%$ din izolatele *P. aeruginosa*. „Curbele» ratei de sensibilitate la carbapeneme printre tulpinile clinice de *P. aeruginosa* par a fi în scădere în perioada 2011-2016. Cantitatea de tulpini de *P. aeruginosa* rezistente la imipenem și meropenem a crescut până la sfârșitul anului 2016 (Figura 3, 4).

În acest studiu, au fost găsite două tulpini clinice de *P. mirabilis*, rezistente la meropenem și una – rezistentă la imipenem (Figura 5).

Tulpinile clinice de *P. mirabilis* au fost implicate în cercetările ulterioare, datorită faptului că acest agent patogen a fost singurul reprezentant al *Enterobacteriei*, care a obținut rezistență la carbapeneme, la pacienții studiați cu arsuri.

enems isolates was as follows: 111 imipenem-resistant and 126 meropenem-resistant of 220 *A. baumannii*; 43 imipenem-resistant and 48 meropenem-resistant of 127 *P. aeruginosa*; 1 imipenem-resistant and 2 meropenem-resistant of 34 *P. mirabilis*.

Generally, in the result of six-year trial, clinical strains of *A. baumannii* were found to be resistant to imipenem in $58.94 \pm 5.35\%$ cases. Resistance to meropenem was registered in $64.34 \pm 7.97\%$ of strains. Only $35.53 \pm 6.62\%$ of *A. baumannii* were susceptible to imipenem and $32.66 \pm 6.73\%$ – to meropenem. In the research the decreasing tendencies of *A. baumannii* susceptibility to imipenem and meropenem had been registered during 2011-2016. But the increased rates of *A. baumannii* resistance to both carbapenem antibiotics were determined (Figures 1, 2).

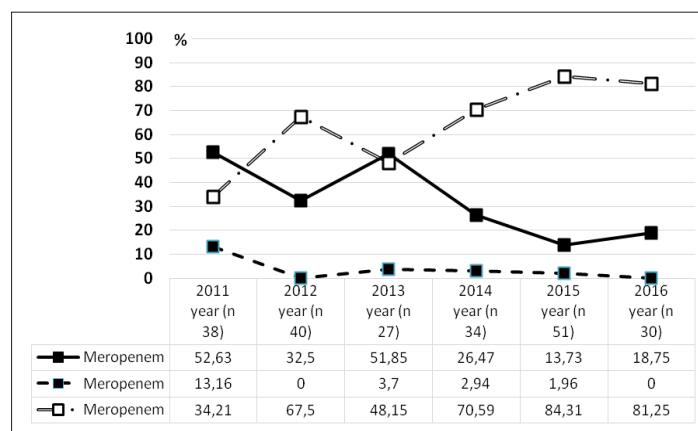


Fig. 2 Sensibilitatea la meropenem a tulpinilor clinice de *A. baumannii*, izolate de la pacienții cu arsuri grave în perioada 2011-2016, (%); S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Fig. 2 The susceptibility to meropenem of clinical strains of *A. baumannii*, isolated from patients with severe burns in 2011-2016, (%); S – sensitive, I – intermediate, R – resistant.

As for clinical strains of *P. aeruginosa*, the analogical decreasing sensitivities to imipenem and meropenem were found. After six years of the trial the susceptibility in clinical isolates of *Pseudomonas* to meropenem was registered no more than $52.86 \pm 6.82\%$. And the effectiveness of imipenem was proved only against $59.35 \pm 5.92\%$ of *P. aeruginosa* isolates. The “curves” of sensitivity rate to carbapenems among clinical strains of *P. aeruginosa* seemed about its decreasing in 2011-2016. Amount of resistant to imipenem and meropenem *P. aeruginosa* isolates had risen by the end of 2016 (Figures 3, 4).

In our research we found two clinical strains of *P. mirabilis* been resistant to meropenem and one of them – resistant to imipenem (Figure 5).

We involved clinical strains of *P. mirabilis* in further research because of the fact, that this pathogen was the only representative of *Enterobacteria*, which obtained resistance to carbapenems in observed burn patients.

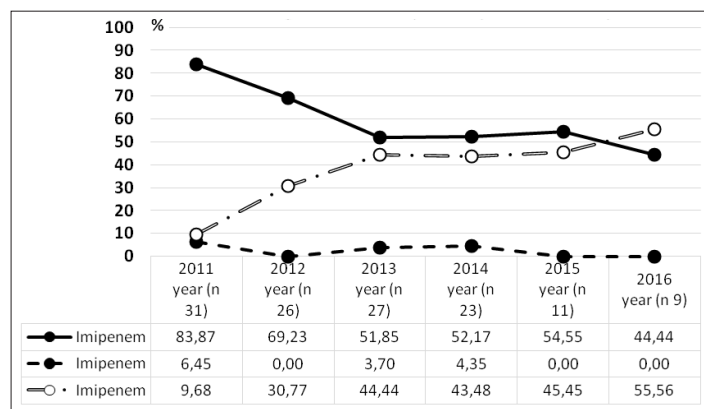


Fig. 3 Sensibilitatea la imipenem a tulpinilor clinice de *P. aeruginosa*, izolate de la pacienții cu arsuri grave în perioada 2011-2016 (%); S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Fig. 3 The susceptibility to imipenem of clinical strains of *P. aeruginosa*, isolated from patients with severe burns in 2011-2016, (%); S – sensitive, I – intermediate, R – resistant.

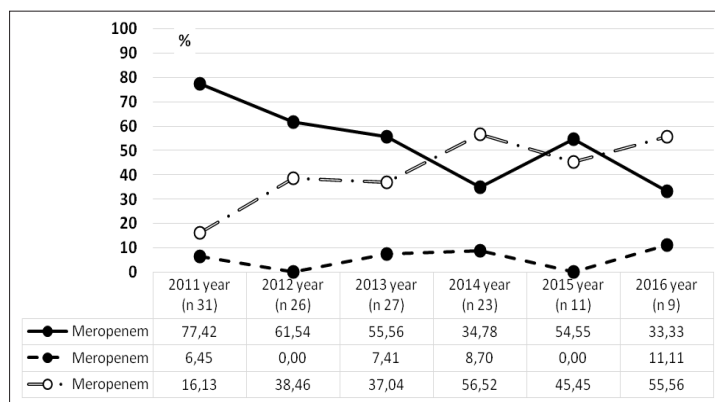


Fig. 4 Sensibilitatea la meropenem a tulpinilor clinice de *P. aeruginosa*, izolate de la pacienții cu arsuri grave în 2011-2016 (%); S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Fig. 4 The susceptibility to meropenem of clinical strains of *P. aeruginosa*, isolated from patients with severe burns in 2011-2016, (%); S – sensitive, I – intermediate, R – resistant.

Tabelul 1. Distribuția organismelor producătoare de metalo-beta-lactamază.

Microorganism	Numărul total de tulpini izolate	Cantitatea de tulpini cu fenotipul MβL*		Cantitatea de tulpini producătoare de MβL, codificate de VIM	
		n	%	n	%
<i>A. baumannii</i>	220	81	36,81	3	1,36
<i>P. aeruginosa</i>	127	43	33,86	6	4,72
<i>P. mirabilis</i>	34	3	8,82	3	8,82
Total	381	127	79,49	12	14,9

Notă: *- metalo-β-lactamază.

În cadrul studiului, a fost demonstrată rezistența fenotipică la carbapeneme, legată de producerea metalo-β-lactamazei (MβL). Prin intermediul tehnicilor de double-disk synergy,

Table 1. Distribution of metallic-β-lactamase-producing organisms.

Microorganism	Total number of isolated strains	Quantity of strains with MβL*-producing phenotype		Quantity of strains with VIM-encoded MβL-producing	
		n	%	n	%
<i>A. baumannii</i>	220	81	36.81	3	1.36
<i>P. aeruginosa</i>	127	43	33.86	6	4.72
<i>P. mirabilis</i>	34	3	8.82	3	8.82
Total	381	127	79.49	12	14.9

Note: *- metallic-β-lactamase.

In the research there was proved phenotypic resistance to carbapenems, related with production of metallic-β-lactamase (MβL). By means of double disk-synergy techniques imipe-

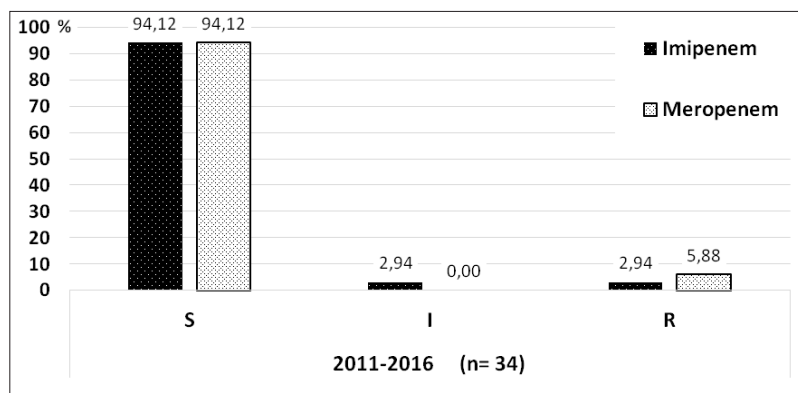


Fig. 5 Sensibilitatea la carbapeneme la tulpinile clinice de *P. mirabilis*, izolate de la pacienții cu arsuri grave în 2011-2016 (%); S – sensibil, I – intermediar, R – rezistent.

Fig. 5 The susceptibility to carbapenems in clinical strains of *P. mirabilis*, isolated from patients with severe burns in 2011-2016, (%); S – sensitive, I – intermediate, R – resistant.

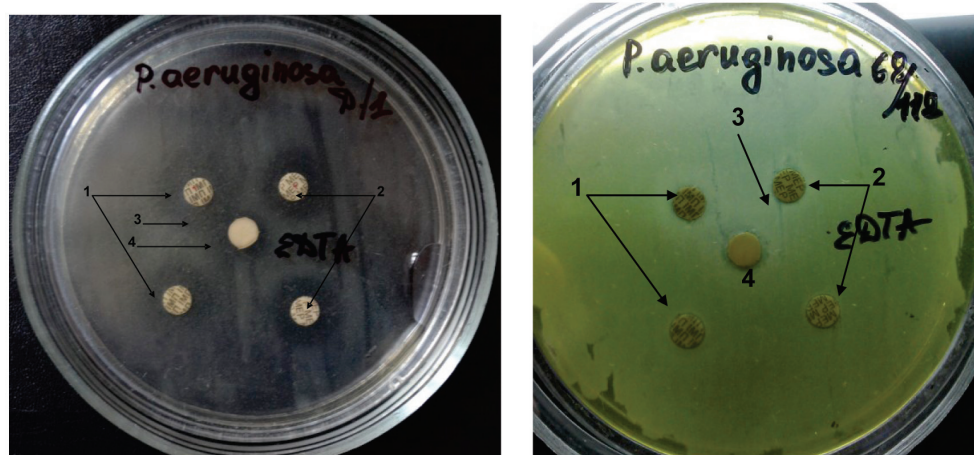


Fig. 6 Screeningul producției de metalo- β -lactamază prin testele fenotipice cu imipenem și meropenem EDTA teste double-disk synergy (DDST): 1 – discuri cu imipenem; 2 – discuri cu meropenem; 3 – zona sinergică de inhibare, care înconjoară discurile cu imipenem și EDTA (a, b) și cu meropenem și EDTA (b), indicând activitatea M β L.

Fig. 6 Screening of metallic- β -lactamase production by phenotypic tests imipenem- and meropenem- EDTA double-disk synergy test (DDST): 1 – disks with imipenem; 2 – disks with meropenem; 3 – synergistic zone of inhibition surrounding imipenem and EDTA disks (a, b) and meropenem and EDTA disks (b) indicating M β L activity.

izolatele clinice rezistente la imipenem și meropenem de *A. baumannii* ($n=126$), *P. aeruginosa* ($n=48$), *P. mirabilis* ($n=3$) au fost testate la producerea de M β L. Acest studiu a constatat prevalența fenotipului producător de M β L la izolatele clinice de *A. baumannii* (36,81%), *P. aeruginosa* (33,86%). La izolatele expuse de *P. mirabilis* a fost demonstrat doar în 8,82% (Tabelul 1).

Toate tulpinile clinice, dovedite fenotipic ca producătoare de M β L, au fost testate prin PCR pentru a determina rezistența la carbapeneme, asociată cu VIM. A fost determinată prevalența generală a rezistenței la carbapeneme, mediate de VIM în cazul tulpinilor de *P. aeruginosa* ($n=6$), *A. baumannii* ($n=3$), *P. mirabilis* ($n=3$) (Tabelul 1). Printre agenții patogeni, care au provocat complicații infecțioase la pacienții cu arsuri, a fost demonstrată asocierea rezistenței *A. baumannii* (1,36%), *P. aeruginosa* (4,72%), *P. mirabilis* (8,82%) cu genele-VIM, care codifică producția de metalo- β -lactamaze din clasa B.

Tabelul 2. Eficacitatea antimicrobiană a antibioticelor și a anti-septicului decamethoxinum și activitatea lor combinată împotriva tulpinilor clinice rezistente la carbapenem ale microorganismelor nefermentative.

Antibiotic	<i>A. baumannii</i> , ($n=81$)	<i>P. aeruginosa</i> , ($n=43$)
	MIC (M \pm m, μ g/ml)	
Imipenem	90,74 \pm 11,65	110,69 \pm 14,62
Meropenem	105,03 \pm 14,54	90,47 \pm 10,65
DCM*	36,36 \pm 4,79	106,83 \pm 14,90
DCM+ Imipenem**	20,90 \pm 3,64	19,24 \pm 3,22
DCM+ Meropenem**	19,16 \pm 2,42	16,48 \pm 1,90

S-a constatat că susceptibilitatea *A. baumannii* la antibiotice a avut tendința de scădere a MIC de meropenem de 7,07 \pm 0,87 ori, iar valorile MIC ale imipenemului au scăzut de

nem- and meropenem-resistant clinical isolates of *A. baumannii* ($n=126$), *P. aeruginosa* ($n=48$), *P. mirabilis* ($n=3$) were screened for producing M β L. In our study, we found prevalence of M β L-producing phenotype in clinical isolates of *A. baumannii* (36.81%), *P. aeruginosa* (33.86%). Only in 8.82% of the exhibited isolates of *P. mirabilis* it was proved (Table 1).

All phenotypically proved M β L-producing clinical strains were screened by PCR to find out the VIM-related resistance to carbapenem antibiotics in observed pathogens. We determined the overall prevalence of VIM-mediated resistance to carbapenems among M β L-positive isolates of *P. aeruginosa* ($n=6$), *A. baumannii* ($n=3$), *P. mirabilis* ($n=3$) (Table 1). Among pathogens, which had caused infection complications among burn patients the resistance of *A. baumannii* (1.36%), *P. aeruginosa* (4.72%), *P. mirabilis* (8.82%) was proved to be related with VIM-gens, encoding the production of metallic- β -lactamases of B-class.

Table 2. The antimicrobial efficacy of antibiotics and decamethoxinum antiseptic and their combined activity against carbapenem resistant clinical strains of non-fermenting microorganisms.

Antibiotic	<i>A. baumannii</i> , ($n=81$)	<i>P. aeruginosa</i> , ($n=43$)
	MIC, (M \pm m, μ g/ml)	
Imipenem	90.74 \pm 11.65	110.69 \pm 14.62
Meropenem	105.03 \pm 14.54	90.47 \pm 10.65
DCM*	36.36 \pm 4.79	106.83 \pm 14.90
DCM+ imipenem**	20.90 \pm 3.64	19.24 \pm 3.22
DCM+ meropenem**	19.16 \pm 2.42	16.48 \pm 1.90

There was found, that the susceptibility of *A. baumannii* to antibiotics had the tendency of the decreasing of MIC of meropenem in 7.07 \pm 0.87 times and MIC values of imipenem

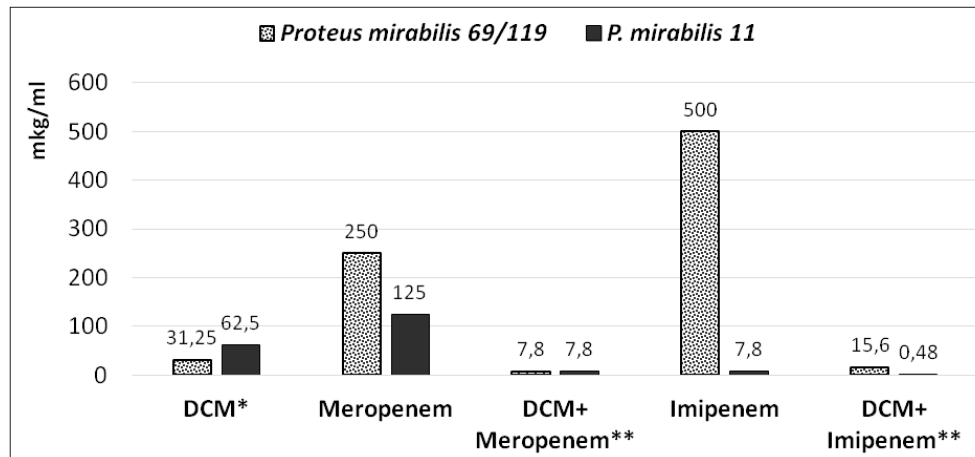


Fig. 7 Eficacitatea antimicrobiană a antibioticelor și a antisepticului decamethoxinum și activitatea lor combinată împotriva izolatelor de *P. mirabilis* rezistente la carbapenem.

Fig. 7 The antimicrobial efficacy of antibiotics and decamethoxinum antiseptic and their combined activity against carbapenem resistant isolates of *P. mirabilis*.

3,09±0,19 ori după utilizarea sub-MIC de DCM. Aceeași eficacitate a utilizării combinate a sub-MIC de DCM și a carbapenemelor a fost exprimată, în special, în tulpinile clinice rezistente de *P. aeruginosa*. Aceasta a dus la scăderea MIC a antibioticelor imipenem și meropenem de 7,5-7,7 ori. Administrarea sub-MIC de DCM, de asemenea, a îmbunătățit semnificativ sensibilitatea izolatelor de *P. mirabilis*, producătoare de MβL, la carbapeneme (Tabelul 2; Figura 7).

Este interesant faptul dispariției genelor VIM după utilizarea sub-MIC de DCM în culturile izolatelor, care au fost, inițial, detectate prin PCR ca fiind VIM-pozitive, în comparație cu probele de control ale aceluiași tulpini. Au fost detectate, ulterior, genele VIM la generația de tulpini bacteriene VIM-pozitive din următoarele 24 de ore, care au suferit influență sub-MIC de DCM și apoi au fost recultivate.

Discuții

Semnificația clinică a complicațiilor infecțioase cauzate de bacterii gram-negative este strâns dependentă de dificultățile de tratament, cauzate de rezistența la antibiotice [1, 3]. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, au fost considerați drept cei mai frecvenți agenți patogeni ai infecției nosocomiale în caz de arsuri, fiind recunoscuți ca producători de MβL. În diferite studii, producția de MβL de *P. aeruginosa* a fost cuprinsă între 7% și 65%. Este cunoscut faptul că *A. baumannii* exprimă rezistență mare la carbapenem [4, 5, 7, 10].

Printre agenții patogeni predominanți ai complicațiilor infecțioase la pacienții critici cu arsuri, microorganismele gram-negative, MβL-pozitive au prezentat diferite rate de apariții ale rezistenței la carbapeneme, codificată de VIM. La tulpinile clinice de *P. aeruginosa*, acești determinanți moleculari de rezistență s-au depistat mai frecvent [4, 5, 9, 16].

Datele primite în studiu au arătat incidența rezistenței la imipenem (2,94%) și meropenem (5,88%) în cazul *P. mira-*

decreased in 3.09±0.19 times after sub-MIC of DCM had been used. The same efficacy of combined use of sub-MIC of DCM and carapenems were particularly expressed in clinical strains of resistant *P. aeruginosa*. This resulted in the decreasing of MIC of imipenem and meropenem antibiotics in 7.5-7.7 times. Administration of sub-MIC of DCM also improved significantly the susceptibility of MβL-producing isolates of *P. mirabilis* to carbapenems (Table 2; Figure7).

The interesting fact of the disappearance of VIM genes after the use of sub-MIC of DCM in cultures of those isolates, which primarily had been detected by the PCR as VIM-positive ones in comparison with control samples of the same strains. Further detecting of VIM genes in the next 24-hour generation of VIM-positive bacterial strains, which had underwent influence of sub-MIC of DCM and then were re-cultivated.

Discussion

Clinical significance of Gram-negative bacterium infectious complications due to these is closely dependent on difficulties of treatment due to antibiotic resistance [1, 3]. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, been supposed as the most frequent nosocomial pathogens of burn infection, have been recognized as MβL-producing ones. In various studies *P. aeruginosa* has been reported to obtain MβL production ranging from 7% to 65%. *A. baumannii* has been known to express high carbapenem resistance too [4, 5, 7, 10].

Among prominent pathogens of infectious complications in critically ill patients with burns, potentially MβL-positive Gram-negative microorganisms showed different occurrences of VIM-encoded resistance to carbapenems. *P. aeruginosa* clinical strains have been supposed to obtain these molecular determinants of resistance more frequently than others [4, 5, 9, 16].

The data, received in our study, seemed the incidence of

bilis, care coloniza plăgile arse. Conform datelor cercetărilor ulterioare, o astfel rată de producție de M β L a fost prea mare și nu era tipică pentru reprezentantul *Enterobacteria*. Determinarea moleculară a genelor VIM în toate izolatele clinice de *P. mirabilis* rezistente la carbapenem, a arătat schimbarea plasmidelor VIM între bacteriile non-fermentative și speciile *Enterobacteria*. Acest fapt poate fi explicat, în primul rând, prin presiunea selectivă a antibioticelor, utilizate pentru tratamentul infecțiilor cauzate de aceste microorganisme [16-18].

Având în vedere extinderea multi-antibiotico-rezistenței la bacteriile gram-negative, s-au făcut multe eforturi pentru a reduce agenții patogeni producători de M β L și pentru a preveni răspândirea lor. Unele studii au demonstrat eficacitatea utilizării antisepticelor împotriva microorganismelor oportuniste, rezistente la antibiotice. Aceste abordări au avut succes în majoritatea cazurilor [11].

Conform datelor acestui studiu, privind utilizarea combinată a antisepticelor și a carbapenemelor, a fost despistată efectiv activitatea meropenemului față de *A. baumannii* (de 3,46 \pm 0,26 ori), *P. aeruginosa* (de 7,58 \pm 0,77 ori). Tulpinile rezistente de *P. mirabilis* au prezentat, *in vitro*, sensibilitate la carbapeneme în 32 de cazuri după utilizarea DCM. Explicația acestui fapt poate fi strâns legată de proprietățile bine cunoscute ale unor antiseptice, cum ar fi decamethoxinum, aethonium, de a elimina plasmidele de rezistență din bacterii, prin scurgerea lor prin membrană, investind considerabil în optimizarea eficacității antibioticelor contra agenților patogeni rezistenți [17, 18]. Înregistrat prin intermediul RT-PCR, faptul că bacteriile pierd genele VIM după utilizarea DCM la toate izolatele clinice M β L-rezistente, de asemenea, completează, în mod substanțial, dovezile științifice privind eficiența ridicată a utilizării combinate a antisepticului DCM și a carbapenemelor în combaterea antimicrobiană a agenților patogeni rezistenți în complicațiile infecțioase.

Concluzii

1) Bacteriile oportuniste gram-negative *A. baumannii* (34,26%), *P. aeruginosa* (19,78%) și *P. mirabilis* (5,30%) cauzează frecvent complicații infecțioase la pacienți cu arsuri grave, cu creșterea incidenței rezistenței la imipenem și meropenem. Acestea au fost predominant primite de la 441 de pacienți în stare critică cu arsuri.

2) Expresia fenotipică a mecanismului de rezistență la carbapeneme, asociat metalo- β -lactamazei, a fost predominant depistat în izolate clinice de *A. baumannii* (36,81%), *P. aeruginosa* (33,86%), comparativ cu *P. mirabilis* (8,82%).

3) *A. baumannii* (1,36%), *P. aeruginosa* (4,72%), *P. mirabilis* (8,82%), agenți patogeni ai complicațiilor infecțioase la pacienții cu arsuri, au devenit rezervorul diferitor gene VIM, transmise de plasmidă, codificatoare de metalo- β -lactamaze din clasa B, care hidrolizează imipenemul și meropenemul.

4) Combinația sub-MIC de antiseptic decamethoxinum cu imipenem și meropenem demonstrează, în mod semnificativ, eficacitatea, *in vitro*, față de *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* rezistente la carbapenem, care poate apărea ca rezultat

the resistance to imipenem (2.94%), meropenem (5.88%) among *P. mirabilis*, colonizing burn wounds. According to the data of late researches, such rate of M β L production was too high and not typical to *Enterobacteria* representative. The molecular determination of VIM-gens in all carbapenem-resistant clinical isolates of *P. mirabilis* may seem the exchange of VIM plasmids between non-fermentation bacteria and *Enterobacteria* species. However, it can be explained first of all, by the selective pressure of antibiotics, used for the treatment of infections caused by these microorganisms [16-18].

Under the expansion of multi-antibiotic-resistance among Gram-negative bacteria, many efforts have been made to reduce M β L-producing pathogens and prevent their spread. Some trials proved the efficacy of antiseptics use against antibiotic resistant opportunistic microorganisms. These approaches were success in the majority of cases [11].

As follows, in the result of our research of combined use of antiseptics and carbapenem antibiotics the effective reveal of the activity of meropenem was found against *A. baumannii* (in 3.46 \pm 0.26 times), *P. aeruginosa* (in 7.58 \pm 0.77 times). But resistant strains of *P. mirabilis* were found *in vitro* to reveal their susceptibility in 32 times to carbapenems after the DCM had been used. The explanation of this fact may be closely related to well-known properties of some antiseptics like decamethoxinum, aethonium to eliminate plasmids of resistance from bacteria by the way of their leakage though the auto-membrane seriously invest into the optimization of antibiotics efficacy among resistant pathogens [17, 18]. Registered by means of RT-PCR the fact of the loss of VIM genes by bacteria after the DCM had been used in all studied M β L-resistant clinical isolates, also substantially complements scientific evidence of high effectiveness of combined use of antiseptic DCM and carbapenems on the way of antimicrobial combating resistant pathogens of infectious complications.

Conclusions

1) Gram-negative opportunistic bacteria *A. baumannii* (34.26%), *P. aeruginosa* (19.78%) and *P. mirabilis* (5.30%), frequently cause infection complications originating in patients with severe burns, with increasing incidence of resistance to imipenem and meropenem. They were predominantly received from 441 critically ill patients with burns.

2) The phenotypic expression of metallic- β -lactamases-related mechanism of resistance to carbapenems is predominantly conferred in clinical isolates of *A. baumannii* (36.81%), *P. aeruginosa* (33.86%) than in *P. mirabilis* (8.82%) ones.

3) *A. baumannii* (1.36%), *P. aeruginosa* (4.72%), *P. mirabilis* (8.82%) pathogens of infection complications among burn patients has become the reservoir of diverse plasmid-borne VIM genes, coding for metallic- β -lactamases of B-class that hydrolyse imipenem and meropenem.

4) The combination of sub-MIC of antiseptic decamethoxinum with imipenem and meropenem significantly reveal *in vitro* their effectiveness against carbapenem resistant *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, that may occur as a result

al pierderii, de către bacterii, a genelor VIM după utilizarea de decamethoxinum.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

of the loss of VIM gens by bacteria after the decamethoxinum use.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

- Hranjec T, Sawyer R. Management of infections in critically ill patients. *Surgical infections*, 2014; 15 (5): 474-478.
- Nagajchuk V, Nazarchuk O, Paliy V. *et al.* The study of qualities of microflora from burn surfaces in patients with burns. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 2014; (1): 194-199.
- Bondar M., Pylypenko M., Kharchenko L. *et al.* Evolution of the microbial landscape and current trends of antibiotic resistance formation in pathogenic microorganisms in general intensive care units. *Emergency medicine*, 2017; 1 (80): 102-105.
- Tängden T, Giske C. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. *Journal of Internal Medicine*, 2015; (277): 501-512; doi: 10.1111/joim.12342.
- Owlia P, Azimi L, Gholami A, Asghari B, Lari A. ESBL- and MBL-mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients. *Le Infezioni in Medicina*, 2012; (3): 182-187.
- Nordmann P. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: overview of a major public health challenge. *Med. Mal. Infect.*, 2014; (44): 51-56. doi: 10.1016/j.medmal.2013.11.007.
- Rao S., Kumar E. Antimicrobial resistance and metallo- β -lactamases in gram-negative isolates of hospital-acquired burn wound infections. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 2013; 2 (3): 181-185.
- Bartolini A, Frasson I, Cavallaro A, Richter S., Palù G. Comparison of phenotypic methods for the detection of carbapenem non-susceptible *Enterobacteriaceae*. *Gut Pathogens*, 2014; (6): 13. <http://www.gutpathogens.com/content/6/1/13>
- Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2013; (68): 487-489. doi: 10.1093/jac/dks426.
- Khosravi Y, Loke M., Chua E., Tay S., Vadivelu J. Phenotypic detection of metallo- β -lactamase in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *The Scientific World Journal*, 2012, Article ID 654939, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/654939>.
- Nazarchuk O, Paliy D. Substantiation of overcoming of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical strains by usage of decamethoxinum. *Annals of Mechnikovs Institute*, 2017; (2): 28-33.
- Decamethoxinum®. State register of medicines Ministry of Health of Ukraine. Registration certificate № UA/14444/01/01 since 24.06.2015. Order № 373.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control as recommended by EUCAST. Version 5.0, 2015. <http://www.eucast.org>.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24 (ISBN 1-56238-897-5 [Print]; ISBN 1-56238-898-3 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2014.
- Lee K., Lim Y. S., Yong D., Yum J. H., Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase-producing isolates of *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* *Journal of Clinical Microbiology*, 2003; 41 (10): 4623-4629.
- Jayanthi S., Jeya M. Plasmid profile analysis and bla VIM Gene Detection of metallo β -lactamase (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from clinical samples. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2014; 8 (6): DC16-DC19.
- Moncada E. Student Poster Competition Saturday Morning, Cellular and Molecular Biology Plasmid Elimination from *Klebsiella pneumoniae* using Anti-plasmid Compounds. AAAS 2016 Annual meeting Global Science Engagement, February 11-15, 2016, Washington DC. <https://www.aaas.org/abstract/plasmid-elimination-klebsiella-pneumoniae-using-anti-plasmid-compounds/>.
- Rudenko S. The influence of heterocyclic aminosugarchinoline derivants on elimination of antibiotic resistance plasmids. *Annals of Mechnikov's Institute*, 2008; (4): 69-79. http://www.imi-amn.org.ua/journal/4_2008/zmist4_2008.htm.

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin strategia multi-marker: studiu prospectiv, comparativ

Ion Jeru^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 02.06.2017
Data acceptării spre publicare: 07.09.2017

Autor corespondent:

Ion Jeru, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de oftalmologie

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
 bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
 e-mail: ion.jeru@usmf.md*

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the systemic inflammation in patients with age-related cataract by applying of multi-marker strategy: prospective, comparative study

Ion Jeru^{1*}

¹*Chair of ophthalmology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 02.06.2017
Accepted for publication on: 07.09.2017

Corresponding author:

Ion Jeru, PhD, assoc. prof.

Chair of ophthalmology

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
 165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
 e-mail: ion.jeru@usmf.md*

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu sunt descrise particularitățile angrenării inflamației sistemice în patogenia cataractei legate de vârstă.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea intensității inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin abordarea strategiei multi-marker, ce poate evidenția modificările biomarkerilor iminenți în contiguitate interdependentă cu mecanismele apreciate ale cataractei legate de vârstă, *imprimis* activarea stresului oxidativ.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În premieră s-a estimat în manieră complexă (i.e. aplicarea panoului multi-marker din 18 parametri) inflamația sistemică la pacienții cu cataractă legată de vârstă, constatând fenomenul de potențare a acestuia în baza elevării semnificative a biomarkerilor pro-inflamatori și a declinului autentic al biomarkerilor anti-inflamatori principali.

What is not known yet, about the topic

Nowadays, there are not emphasized traits of systemic inflammation role in the pathogenesis of age-related cataract.

Research hypothesis

Systemic inflammation intensity evaluation in patients with age-related cataract by tackle multi-marker strategy, which can underline imminent biomarker changes in interdependent contiguity with main mechanisms of age-related cataract, firstly, oxidative stress activation.

Article's added novelty on this scientific topic

For the first time it has been estimated in a complex manner (i.e. multi-marker panel of 18 indices application) systematic inflammation in patients with age-related cataract, establishing phenomenon of its augmentation based on significant elevation of pro-inflammatory biomarkers and authentic decline of main anti-inflammatory biomarkers.

Rezumat

Introducere. Patogenia cataractei legate de vârstă rămâne o fațetă cu multe necunoscute a oftalmologiei. În baza aspectelor cunoscute, ce relevă aportul concludent al stresului oxidativ și procesului de glicare a proteinelor, se poate prezuma rolul inflamației sistematice, întrucât mediatorii acesteia sunt recunoscuți drept factori trigger ai formării radicalilor liber de

Abstract

Introduction. The age-related cataract pathogenesis remains an undeciphered facet of ophthalmology. In concern to known aspects revealing notable contribution of oxidative stress and protein glycation process can be presumed the role of systemic inflammation, because its mediators are recognized as trigger factors of free oxygen radicals formation as

oxigen și expresiei receptorilor celulari, prin care acționează produsele glicării finale.

Material și metode. Studiul prospectiv, comparativ, efectuat pe un lot de 112 de pacienți cu cataractă (62 de bărbați și 50 de femei), dintre care 43 de cazuri de cataractă nucleară, 37 de cazuri – de cataractă corticală și 32 de cazuri – de cataractă subcapsulară. Utilizând metoda ELISA, s-au determinat valorile sangvine ale 18 markeri pro- și anti-inflamatori înainte de intervenția microchirurgicală. Statistică: t – Student impar.

Rezultate. S-a constatat că la pacienții cu cataractă legată de vârstă, inflamația sistemică este notabil activată, fapt demonstrat prin elevarea semnificativă a nivelurilor circulante ale 9 biomarkeri pro-inflamatorii (hsCRP, TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-18, SDF-1, sCD-40, galectina-3 și rezistina). Totodată, conținutul sanguin al biomarkerilor inerenti sistemului anti-inflamator (IL-4, IL-10, IL-33, heregulina-1 beta și fetuina-A) este veritabil depreciat.

Concluzii. Aplicarea panoului multi-marker (18 biomarkeri pro- și anti-inflamatori) la pacienții cu cataractă legată de vârstă, evidențiază inflamația sistemică, care poate fi un mecanism de angrenare a stresului oxidativ și procesului de glicare a proteinelor cristalinelor într-o interfață patogenetică comună. Modificările cantitative sanguine mai importante ale biomarkerilor inflamației care asociază evoluția cataractei legate de vârstă și pot pretinde la valori predictive iminente sunt elevarea semnificativă a IL-6, TNF-alpha, SDF 1 și rezistinei pe o parte, iar pe de altă parte, declinul veritabil al IL-4, IL-15, fetuinei-A și heregulinei-1beta.

Cuvinte cheie: cataractă legată de vârstă, inflamație sistemică, strategia multi-marker.

Introducere

În pofida realizării unui număr mare de cercetări în domeniu, patogenia cataractei legate de vârstă rămâne o problemă nesoluționată și, respectiv, o preocupare constantă a oftalmologiei.

Printre cele mai plauzibile mecanisme fiziopatologice de inducere a opacității cristalinelor (patternul iminent al cataractei legate de vârstă), se anunță activarea exagerată a stresului oxidativ, datorită formării excesive a radicalilor liberi de oxigen, predilect în impactul razelor solare, precum și al mediatorilor endogeni proprii diferitor maladii somatice [1, 2].

În acest sens, este importantă contiguitatea dintre stresul oxidativ și inflamația sistemică care, conform conceptului modern, se impune prin relații interdependente. Oportunitatea acesteia constă în creșterea expresiei citokinelor pro-inflamatoare în stresul oxidativ care, prin manieră endocrină, vor contribui la diseminarea inflamației, aceasta din urmă fiind definită ca inflamație sistemică (IS) non-specifică sau subclinică.

Identificarea IS în contextul diferențierii ei de inflamația indusă de flogogeni (patterne moleculare ale leziunii tisulare sau ale factorilor xenobiotici), are la bază valoarea plasmatică a proteinei C reactive: valoarea acesteia mai mică de 10 mg/l indică la IS.

Pe de altă parte, mediatorii inflamației sistemice sunt considerți drept factori independenți privind stimularea sin-tezei speciilor reactive de oxigen și azot.

well as cell receptor expression mediating and glycation products action.

Material and methods. This prospective comparative study has been realized in 112 patients (62 men and 50 women) with age-related cataract (43 cases of nuclear cataracts, 37 cases of cortical cataracts and 32 cases of subcapsular cataract). Using ELISA method were determined 18 pro- and anti-inflammatory markers before microsurgical intervention. Applied statistical test: unpaired t-Student.

Results. It has been established a notable activation of systemic inflammation in patients with age-related cataract, demonstrated by significant elevation of circulatory levels of 9 pro-inflammatory biomarkers (hsCRP, TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-18, SDF-1, sCD-40, galectin-3 and resistin). Likewise, the blood content of biomarkers inherent to anti-inflammatory systems (IL-4, IL-10, IL-33, heregulin-1 beta and fetuin-A) was veritably decreased.

Conclusions. The application of the multi-marker panel (18 pro-and anti-inflammatory biomarkers) in patients with age-related cataracts highlights the increase in systemic inflammation, which can be a mechanism of engaging oxidative stress and the glycation process of the lens proteins in a common pathogenetic interface. Major blood quantitative changes of inflammation biomarkers that associate age-related cataract evolution and claim to imminent predictive values are significant elevation of IL-6, TNF-alpha, SDF-1 and resistin on the one hand, and on the other – the true decline of IL-4, IL-15, fetuin-A and heregulin-1beta.

Key words: age-related cataract, multi-marker strategy.

Introduction

Despite a large number of investigations in the field, pathogenesis of age-related cataract still remains an unresolved problem and a consistent approach to ophthalmology.

Among the most plausible pathophysiological mechanisms for inducing opacity of the lens (an imminent sign of age-related cataract) represents excessive activation of oxidative stress, due to the excessive formation of free oxygen radicals, as an impact of solar rays, as well as endogenous mediators of various somatic diseases [1, 2].

At this point, is important the contiguity between oxidative stress and systemic inflammation which according to the modern concept is imposed by interdependent relationships. Its opportunity is to increase the expression of pro-inflammatory cytokines in oxidative stress, which by endocrine mode will contribute to dissemination or inflammation, which is defined as systemic inflammation (SI) non-specific or subclinical inflammation.

The identification of SI in the context of its differentiation from induced inflammation (molecular pathology of tissue lesion or xenobiotic factors) is based on the plasma C protein reactive level: its value less than 10 mg/l indicates the SI.

On the other hand, systemic inflammation mediators are estimated to be independent factors in stimulating the synthesis of reactive oxygen and nitrogen species. Increased SI occurs in various diseases such as cardiovascular and endo-

Accentuarea IS are loc în diferite maladii, *imprimis* afecțiunile cardiovasculare și endocrine. Evoluția aterosclerozei, remodelarea vasculară și a miocardului, este în asociere strânsă cu creșterea nivelurilor circulante ale citokinelor pro-inflamatoare.

Rolul inflamației sistemice în declanșarea și exacerbarea cataractei legate de vârstă este tratat sobru și are un suport insuficient de dovezi. Totuși, în literatura de specialitate sunt decelate anumite repere care pot aduce la apel implicarea IS în patogenia cataractei menționate. Astfel, Dudec E. și colab. (2001), coroborează ipoteza, că peroxidul de hidrogen, unul din radicalii liberi de oxigen, crește expresia factorului nuclear *kappa B* în celulele epiteliale ale cristalinului [3].

Factorul nuclear *kappa B* reprezintă o citokină citozolică care, prin activarea receptorilor specifici nucleari, conduce la expresia a circa 150 de citokine, dintre care fac parte citokinele pro-inflamatoare, moleculele de adeziune intercelulare, factorii mitogeni și de creștere etc.

Peroxidul de hidrogen derivă din anionul superoxid sub acțiunea superoxid-dismutazei, fiind, ulterior, metabolizat de către catalază. În mod evident, incompetența sistemului antioxidant (i.e. reducerea expresiei și/sau activității catalazei) conduce la acumularea de peroxid de hidrogen. Prin urmare, activarea stresului oxidativ este o precondiționare de majorare a expresiei citokinelor pro-inflamatoare.

De fapt, rezultatele lui Dudec E. și colab. (2001), confirmă evidențele cercetătorilor japonezi, relatate anterior, conform cărora celulele epiteliale ale cristalinului se impun în cataractă prin formarea notabilă a interleukinelor (IL), în special IL-1 și IL-6, precum și a factorului de creștere al fibroblastelor [3, 4].

De remarcat că expresia factorului de creștere al fibroblastelor este stimulată atât de speciile reactive de oxigen (inclusiv, peroxidul de hidrogen), cât și de citokinele pro-inflamatoare. Activarea fibroblastelor și sinteza de collagen sub acțiunea IS poate fi o fațetă importantă a fiziopatologiei cataractei legate de vârstă, iar monitorizarea mediatorilor pro-inflamatori ar avea o valoare predictivă concludentă asupra riscului de afectare a cristalinului.

Date mai recente, obținute în studiul lui Klein B. și colab. (2006), indică asupra asociației nivelului circulant al IL-6, moleculei de adeziune intercelulară 1 și predictorii disfuncției endoteliale (e.g. grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide și indicii elasticității arterelor periferice) și cataracta legată de vârstă în cele 3 forme ale ei: subcapsulară, corticală și, în deosebi, nucleară [5].

Disfuncția endotelială și IS angrenează o interfață comună, impusă, de asemenea, prin relații reciproce. Beneficiile terapeutice, proiectate asupra endoteliului vascular, sunt acompaniate și de reviriment al răspunsului inflamator.

Privind fiziopatologia cataractei legate de vârstă, sunt la această conotație conceptual însemnate datele lui Borkar D. și colab. (2015), care trec în evidență beneficiul statinelor administrate la pacienții cu uveită asupra evoluției cataractei [6].

Totodată, este de menționat că, cataracta reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale uveitei. Rata acesteia poate atinge cote de până la 78% [7].

Efectele pleiotrope ale statinelor consemnează, în primul

crine disorders. Evolution of atherosclerosis, vascular and myocardium remodeling are closely associated with increased circulating levels of pro-inflammatory cytokines. The role of systemic inflammation in triggering and exacerbating age-related cataracts is soberly treated and has insufficient evidence of support.

However, in the literature there are some benchmarks that may appeal to SI involvement in the cataract pathogenesis.

Thus, Dudec E. *et al.* (2001) corroborates the hypothesis that hydrogen peroxide, one of the oxygen free radicals, increases the expression of the nuclear factor kappa B in the epithelial cells of the lens [3].

The nuclear factor-kappa B is a cytosolic cytokine which, by activating specific nuclear receptors, leads to the expression of about 150 cytokines, including pro-inflammatory cytokines, intercellular adhesion molecules, mitogenic and growth factors etc.

Hydrogen peroxide is derived from superoxide anion by the action of superoxide-dismutase, and is subsequently metabolized by catalase. Obviously, the incompetence of the antioxidant system (i.e., the reduction of catalase expression and/or activity) leads to the accumulation of hydrogen peroxide.

Therefore, activating oxidative stress is a precondition for increasing the expression of pro-inflammatory cytokines.

In fact, the results of Dudec E. confirms previously reported Japanese researchers that epithelial cells of the lens become cataract by notable formation of interleukins (IL), especially IL-1 and IL-6, as well as fibroblast growth factor [4].

Remarkably, expression of fibroblast growth factor is stimulated by both reactive oxygen species (including hydrogen peroxide) and pro-inflammatory cytokines. Activation of fibroblasts and collagen synthesis under SI may be an important facet of age-related cataract pathophysiology, and monitoring of pro-inflammatory mediators would have a predictive value on the risk of damage to the lens.

More recent data obtained in the study of Klein B. *et al.* (2006) indicates IL-6 circulating circulatory association, intercellular adhesion molecule 1 and endothelial dysfunction predictors (e.g. carotid artery intima-media thickness and peripheral arterial elasticity index) and age-related cataracts in the three forms: subcapsular, cortical and especially nuclear [5].

Endothelial dysfunction and SI have a common interface that is also imposed by mutual relationships. The therapeutic benefits projected on vascular endothelium are accompanied by a reversal of the inflammatory response.

Regarding age-related pathophysiology of cataract, there is a significant conceptual connotation of Borkar D. (2015) showing the benefit of statins administered to uveitis patients on cataract progression [6].

It is also worth mentioning that cataract is one of the most common complications of uveitis. Its rate can reach up to 78% [7].

The pleiotropic effects of statins primarily indicate the anti-inflammatory effect of improving vascular endothelial function.

Moreover, the Australian Blue Mountains Eye Study (BMES) has demonstrated that statin administration can reduce the

rând, efectul anti-inflamator și ameliorarea funcționalității endotelului vascular.

Mai mult decât atât, trialul Australian *BMES (Blue Mountains Eye Study)* a demonstrat, că administrarea statinelor poate reduce cu până la 50% riscul dezvoltării cataractei legate de vârstă, preponderent, a formelor nucleare și corticale, pe o perioadă de 10 ani [8].

Fong D. și Poon K. au suplinit apanajul conceptual al trialului *BMES* și au relatat o opțiune însemnată privind durata de administrare a statinelor și riscul cataractei la persoanele cu vârsta de 50-64 de ani, consemnată din analiza bazei de date *Kaiser Permanente* din SUA: reducerea semnificativă a riscului cataractei se atestă atunci, când durata de utilizare a statinelor este mai mare de 5 ani [9].

Așadar, cele menționate *ut supra* consolidează opinia privind implicarea IS în patogenia cataractei legate de vârstă, fapt ce subliniază necesitatea estimării complexe a acesteia la pacienții cu cataractă sau riscul dezvoltării ei.

Estimarea complexă a IS consemnează aplicarea strategiei multi-marker sau panoului multi-marker, care include determinarea sanguină a principalilor biomarkeri ai sistemelor pro- și anti-inflamator. În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea inflamației sistemice la pacienții cu cataractă legată de vârstă prin aplicarea panoului multi-marker.

Material și metode

Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 112 (62 de bărbați și 50 de femei) pacienți cu cataractă (43 de cazuri de cataractă nucleară, 37 de cazuri de cataractă corticală și 32 de cazuri de cataractă subcapsulară). Vârsta medie a pacienților cu cataractă legate de vârstă a fost $58,4 \pm 4,2$ ani.

În sângele preluat înainte de intervenția microchirurgicală a cataractei legate de vârstă, s-a determinat concentrația biomarkerilor inflamației sistemice (pro- și anti-inflamatori) prin aplicarea metodei ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Biomarkerii pro-inflamatori: proteina C reactivă înalt sensibilă (hsCRP), factorul de necroză a tumorii (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, peptidul de chemoatrăție a monocitelor (MCP-1), factorul derivat de stromă (SDF-1), galectina-3, moleculele solubile de adeziune sCD-40 și rezistina.

Biomarkerii anti-inflamatori: inhibitorul IL-1 (IL-1ra), IL-4, IL-10, IL-33, heregulina-1 β , fetuina-A și factorul de transformare a creșterii (TGF-1 β).

Rezultatele obținute au fost comparate cu biomarkerii determinați la 28 de persoane aparent sănătoase (lotul de referință), cu vârsta medie de $57,6 \pm 7,4$ ani.

Analiza statistică a inclus evaluarea mediei (M) și a erorii standard (m) a parametrilor din fiecare lot. Test statistic aplicat: t-Student impar. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

Nivelurile circulante ale biomarkerilor pro-inflamatori în lotul pacienților cu cataractă legată de vârstă și lotul de referință sunt prezentate în Tabelul 1.

Rezultatele obținute indică un răspuns inflamator accentuat la pacienții cu cataractă legată de vârstă, dată fiind elevarea

risk of age-related cataracts, predominantly nuclear and cortical, by up to 50% over a 10-year period [8].

Fong D. and Poon K. provided the conceptual feature of the *BMES* trial and reported a significant opt-in on statin administration time and cataract risk in individuals aged 50-64 years from the analysis of the *Kaiser Permanente* database in the USA: the significant reduction in cataract risk is attained when the statin use period is over 5 years [9].

Therefore, these considerations over-consolidate the view of IS involvement in age-related cataracts pathogenesis, which underlines the need for its complex estimation in patients with cataract or the risk of developing it.

The complex IS estimation means the application of the multi-marker strategy or the multi-marker panel, which includes blood determination of the main biomarkers of pro- and anti-inflammatory systems. The purpose of the study was the evaluation of systemic inflammation in patients with age-related cataracts by applying the multi-marker panel.

Material and methods

The research was performed on a group of 112 (62 men and 50 women) of cataract patients (43 cases of nuclear cataracts, 37 cases of cortical cataracts and 32 cases of subcapsular cataract). The mean age of patients with age-related cataracts was 58.4 ± 4.2 years.

In the blood taken up prior to microsurgical age-related cataract surgery, the concentration of biomarkers of systemic inflammation (pro- and anti-inflammatory) was determined by applying the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method.

Serum levels of pro-inflammatory biomarkers (high sensitivity reactive C protein (hsCRP), tumor necrosis factor (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, monocyte chemoattractant peptide), Stromal derived factor (SDF-1), galectin-3, soluble adhesion molecules sCD-40 and resistin) and anti-inflammatory biomarkers (IL-1, IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-33, heregulin-1 β , fetuin-A and growth-factor transformation factor, TGF-1 β inhibitors) have been determined.

The results obtained were compared to biomarkers determined in 28 apparently healthy (baseline) subjects with an average age of 57.6 ± 7.4 years.

The statistical analysis included the assessment of the mean and the standard error of the parameters in each batch. Applied statistical test: unpaired t-Student. The difference was considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

The circulating levels of pro-inflammatory biomarkers in the group of age-related cataract patients and baseline are shown in Table 1.

The results indicate an increased inflammatory response in patients with age-related cataracts, given the significant increase in blood levels of most pro-inflammatory biomarkers compared to baseline.

Regarding the significance of hsCRP at the marker values in relation to cardiovascular risk it is worth mentioning that

Tabelul 1. Conținutul sanguin al biomarkerilor pro-inflamatori în loturi.**Table 1.** Blood level of proinflammatory markers in study groups.

Biomarker	Lotul de referință Reference group	Lotul cu cataractă legată de vârstă Age-related cataracte group	p
hsCRP, mg/l	0,85±1,12	2,44±1,75	<0,01
TNF-alpha, pg/ml	6,13±0,54	8,31±0,66	<0,05
IL-1beta, pg/ml	4,08±0,38	4,19±0,32	ns
IL-6, pg/ml	5,24±0,43	7,46±0,26	<0,05
IL-8, pg/ml	4,65±0,38	6,15±0,25	<0,05
IL-18, pg/ml	2,68±0,2	3,56±0,15	<0,05
MCP-1, pg/ml	357,3±31	404,8±22	ns
SDF-1, pg/ml	155,6±13,9	224,6±17,3	<0,01
sCD-40, pg/ml	328,7±30,4	396,6±21,2	<0,05
Galectin-3, ng/ml	5,88±0,53	8,72±0,36	<0,01
Resistin, ng/ml	1,98±0,16	2,68±0,14	<0,05

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard. Test statistic aplicat: t-Student impar.

Note: Data are presented as mean and standard error. Applied statistical test: unpaired t-Student.

semnificativă a valorilor sanguine a majorității biomarkerilor pro-inflamatori, comparativ cu indicii de referință.

Privind semnificația hsCRP la noima valorilor markerului, în corespundere cu riscul cardiovascular, este de menționat că la pacienții cu cataractă legată de vârstă, aceasta se include în marja 1-3 mg/l, în timp ce în lotul de referință <1,0 mg/l.

Citokinele principale, care stimulează sinteza proteinei C reactive, TNF-alpha, IL-1 și IL-6, au fost decelate majorate în sânge, incrementul fiind semnificativ pentru TNF-alpha (35,6%) și IL-6 (42,4%).

Interleukinele 8 și 18 au avut un spor, practic, identic: 32,3% și, respectiv, 32,8%.

Elevarea MCP-1 a constituit doar 13,3%, dar decalajul depășește marja erorii admisibile.

Este remarcabilă majorarea cu 44,3% a peptidului de chemoatractie a monocitelor.

Nivelul receptorului solubil al CD-40 la pacienții cu cataractă legată de vârstă a fost cu 20,7% peste markerul de referință.

Cel mai concludent spor a fost caracteristic pentru factorul derivat de stromă. Nivelul circulant al SDF-1 se estimează cu 48,3% mai mare, comparativ cu markerul de referință.

in patients with age-related cataracts this is included in the margin of 1-3 mg/l, while in the reference group <1.0 mg/l.

The primary cytokines that stimulate the synthesis of reactive C-protein, TNF-alpha, IL-1 and IL-6 were found to be elevated in the blood, the increment being significant for TNF-alpha (35.6%) and IL-6 .

Interleukins 8 and 18 had a virtually identical increase: 32.3% and 32.8%, respectively.

MCP-1 elevation was only 13.3%, but the gap exceeded the tolerable error margin.

It is remarkable to increase the monocyte chemoattraction peptide by 44.3%.

The soluble CD-40 receptor level in patients with age-related cataracts is 20.7% above baseline.

The most conclusive increase is characteristic of tree-derived factor. The circulating level of SDF-1 is estimated to be 48.3% higher compared to the reference marker.

Pro-inflammatory adipokine, resistin, is also significantly elevated in patients with age-related cataracts, which exceeds the reference index by 35.4%.

In order to estimate the feasibility of the anti-inflammato-

Tabelul 2. Conținutul sanguin al biomarkerilor anti-inflamatori în loturi.**Table 2.** Blood level of proinflammatory markers in study groups.

Biomarker	Lotul de referință Reference group	Lotul cu cataractă legată de vârstă Age-related cataract group	p
IL-1ra, pg/ml	5,49±0,41	5,37±0,27	ns
IL-4, pg/ml	6,41±0,48	5,17±0,28	<0,05
IL-10, pg/ml	6,74±0,52	5,25±0,26	<0,05
IL-33, pg/ml	4,71±0,34	3,87±0,23	<0,05
Hereguline-1beta, pg/ml	5,66±0,35	4,81±0,24	<0,01
Fetuin-A, μg/ml	559,6±44,2	475,3±26,8	<0,01
TGF-1beta, pg/ml	161,5±15,7	176,3±11,9	ns

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard. Test statistic aplicat: t-Student impar.

Note: Data are presented as mean and standard error. Applied statistical test: unpaired t-Student.

Adipokina pro-inflamatoare, rezistina, de asemenea, a fost semnificativ crescută la pacienții cu cataractă legată de vârstă, aceasta depășind indicele de referință cu 35,4%.

Pentru a estima fezabilitatea sistemului anti-inflamator, au fost determinate valorile sanguine ale biomarkerilor iminenți principali (Tabelul 2).

Evaluarea fezabilității sistemului anti-inflamator prin intermediul panoului multi-marker demonstrează incompetența acestuia, un fenomen, de altfel, concordant cu caracterul modificării biomarkerilor pro-inflamatori.

Astfel, inhibitorul interleukinei 1, IL-1ra, practic, nu diferă de nivelul de referință, un pattern similar raportului dintre IL-1beta și markerul de referință.

Markerii anti-inflamatori principali, IL-4 și IL-10, care guvernează expresia TNF-alpha și a proteinei C reactive sunt în declin semnificativ față de nivelul de referință cu 19,3% și, respectiv, 22,1%.

Concentrația sanguină a IL-33 se estimează redusă semnificativ cu 17,8%, iar factorul de transformare a creșterii, dimpotrivă, este majorat cu 9,2%, deși statistic nesemnificativ.

Nivelul circulant al heregulinei-1beta și fetuinei-A se anunță subiacent valorii de referință, decrementul pentru ambii biomarkeri constituind, în medie 15%.

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul aplicării strategiei multi-marker configurează un fenomen pertinent, ce relevă că evoluția cataractei legate de vârstă este asociată cu inflamația sistemică.

În primul rând, este autentic riscul cardiovascular al pacienților cu cataractă legată de vârstă, dată fiind valoarea sanguină a hsCRP peste 2,4 mg/l, în corespundere cu consensul Asociației Americane a Inimii, recunoscut, ulterior, și de Societatea Europeană de Cardiologie [10]. Prin urmare, la pacienții cu cataractă legată de vârstă, se poate evidenția patternul aterogen de remodelare al arterelor, susținut, pe o parte, de IS, iar pe de altă parte, fiind *per se* o sursă de eliberare a citokinelor pro-inflamatoare.

În acest context, este remarcabilă elevarea IL-6 și TNF-alpha, care sunt factori iminenți de stimulare a sintezei proteinei C reactive. Mai mult decât atât, aceste trei citokine sunt oportune în vederea diseminării pe cale endocrină a inflamației, indiferent care segment arterial a declanșat răspunsul inflamator. Totodată, IL-6 și, în deosebi, TNF-alpha, asistă un set de modificări tisulare: stimulează expresia moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare, activează fibroblastele și potențează formarea speciilor reactive de oxigen. Sub acest aspect, este inteligibilă majorarea MCP-1 și sCD-40, care rezultă în activarea procesului de recrutare a monocitelor și, respectiv, a neutrofilelor.

În plus, IL-6 și TNF-alpha activează procesul de glicare neenzimatică a proteinelor și stimulează expresia receptorilor RAGE, prin intermediul cărora produsele intermediare și finale ale glicării interferează cu proteinele și alte structuri intra- și extracelulare. În acest context, sunt importante datele lui Gul A. (2009), care demonstrează implicarea produselor glicării finale în evoluția cataractei legate de vârstă nu numai la pacienții cu diabet, dar și la indivizii nediabeteți, întrucât ni-

ry system, the blood values of the major imminent biomarkers were determined (Table 2).

Evaluation of the feasibility of the anti-inflammatory system through the multi-marker panel demonstrates its incompetence, a phenomenon, in fact, consistent with the character of the pro-inflammatory biomarker change.

Thus, the interleukin 1, IL-1ra inhibitor practically does not differ from the reference level, a pattern similar to that of IL-1beta and the reference marker.

The primary anti-inflammatory markers, IL-4 and IL-10, which govern the expression of TNF-alpha and reactive C-protein, are significantly lower than the baseline by 19.3% and 22.1%, respectively.

Serum Plasma level Blood concentration of IL-33 is estimated to be significantly reduced by 17.8% and the growth transformation factor, on the contrary, is increased by 9.2%, although statistically insignificant.

The circulating level of heregulin-1beta and fetuin-A is reported below the baseline, with both biomarkers decreasing on average by about 15%.

Discussion

The entity of the results obtained in the application of the multi-marker strategy configures a pertinent phenomenon that reveals that the age-related cataract evolution is associated with an increase of systemic inflammation.

First of all, the cardiovascular risk of cataract patients is true, given the blood value of hsCRP above 2.4 mg/l, consistent with the consensus of the American Heart Association, which is also recognized by the European Society of Cardiology [10].

Therefore, in patients with cataract, the atherogenic remodeling of the arteries, sustained on one side of the IS, can be highlighted and, on the other hand, being *per se* a source of pro-inflammatory cytokines.

In this context, it is remarkable increased serum level of IL-6 and TNF-alpha, which are imminent factors to stimulate the synthesis of reactive C protein. Moreover, these 3 cytokines are appropriate for endocrine dissemination of inflammation, no matter which arterial segment has triggered the inflammatory response. At the same time, IL-6 and, in particular, TNF-alpha assists a set of tissue changes: stimulates the expression of intercellular adhesion molecules and extracellular matrix metalloproteinases, activates fibroblasts and potentiates the formation of reactive oxygen species. In this respect, it is understandable to increase MCP-1 and sCD-40, resulting in the activation of the monocyte and neutrophil recruitment process.

In addition, IL-6 and TNF-alpha activates the non-enzymatic glycation process of proteins and stimulates the expression of RAGE receptors through which intermediate and final glycation products interfere with proteins and other intra- and extracellular structures. In this context, the data of Gul A. (2009) demonstrating the implication of final glycation products in age-related cataract evolution not only in patients with diabetes but also in non-diabetic individuals as their circulating levels (e.g., fructosamine and hemoglobin) are significantly increased [11].

It is corroborated the view that the gluing of the lens's pro-

velul lor (e.g. fructozaminei și hemoglobinei glicate) circulând este semnificativ majorat [11].

Este coroborată opinia, potrivit căreia glicarea proteinelor cristalinului poate rezulta în dezorganizarea matricei proteice rafinate iminente și opacifierea lui.

Datele recent relatate de Momen L. și colab. (2014), aduc la apel sinergismul dintre stresul oxidativ și glicarea proteinelor cristalinului în fiziopatologia cataractei diabetice și celei legate de vârstă, care are la bază reducerea potențialului anti-oxidant [12].

Așadar, citokinele pro-inflamatoare pot fi acceptate drept o interfață comună de activare a stresului oxidativ și formării legăturii covalente neenzimatice a glucozei cu proteinele cristalinului în detrimentul menținerii transparenței acestuia. Argumentarea inflamației sistemice este dovedită la pacienții cu diabet zaharat și corelează cu intensitatea procesului de glicare a proteinelor extra- și intra-celulare, ultimul fiind inerent și statusului non-diabetic, în prezența radicalilor liberi de oxigen și mediatorilor inflamației.

Citokinele pro-inflamatoare reduc expresia carnozinei, dipeptidul natural care inhibă prooxidarea și glicarea proteinelor. Inhibiția factorului nuclear kappa B reduce, prin acest mecanism, intensitatea procesului de glicare.

Procesul de glicare al proteinelor, în special la pacienții cu status diabetic, este asociat cu eliberarea excesivă a adipokinelor.

În studiul nostru, la pacienții cu cataractă legată de vârstă, fără diabet, s-a decelat majorarea rezistinei, adipokină cu efect de stimulare a răspunsului inflamator și de inducere a insulinerizistenței. Se consideră că eliberarea rezistinei este potențată de citokinele proinflamatoare, iar rezistina, la rândul ei, stimulează expresia acestora, în primul rând, a TNF-alpha.

Corelarea rezistinei cu cataracta legată de vârstă este identificată atât la pacienții cu diabet, cât și la cei fără diabet [13].

Panoul multi-marker evidențiază elevarea concentrației sanguine a factorului derivat de stromă. Este cunoscut efectul SDF-1 de stimulare a angiogenezei și proceselor proliferative, precum și de migrare a macrofagelor. Se poate admite că macrofagele și fibroblastele stratului epitelial devin ținta SDF-1 sechestrat de circuitul irido-ciliar, efectul comun fiind proiectat asupra proteinelor cristalinului.

Activarea fibroblastelor și sinteza de collagen în cataracta legată de vârstă este confirmată prin majorarea galectinei-3, biomarker al fibrozei, eliberat de către macrofage. Galectina-3 a fost găsită implicată în mai multe procese biologice, cum ar fi adeziunea, diferențierea, proliferarea și apoptoza celulară. Cristalinul uman expresează galactina 3 pe parcursul dezvoltării fibrelor iminente, iar după 7 săptămâni, epiteliul anterior al cristalinului pierde această capacitate.

Creșterea galectinei-3 în sânge poate semnifica, la nivelul ochiului, deranjamente privind sinteza proteinelor de către celulele cristalinului de un singur tip, stocate în 1000 de straturi, pierderea defectuoasă a organelor și apoptoza celulară, fapt ce periclitează transparența.

O cauză oportună a activării IS la pacienții cu cataractă legată de vârstă constă în micșorarea citokinelor anti-inflamatoare, în deosebi, a IL-4 și IL-10. Aceste interleukine reduc

teins can result in the disorganization of the imminent refined protein matrix and its opacification.

Recent data reported by Momen L. *et al.* (2014) call for synergism between oxidative stress and glycation of the lens proteins in age-related diabetic cataract pathophysiology, which is based on the reduction of antioxidant potential [12].

Thus, pro-inflammatory cytokines can be accepted as a common interface for activating oxidative stress and forming non-enzymatic covalent linkage of glucose with the proteins of the lens to the detriment of maintaining its transparency. The argumentation of systemic inflammation is proven in patients with diabetes and correlates with the intensity of the extracellular and intracellular protein glycation process, the latter being inherent to non-diabetic status in the presence of free oxygen radicals and mediators of inflammation.

Pro-inflammatory cytokines reduce the expression of carnosine, the natural dipeptide that inhibits prooxidation and protein glycation. Inhibition of the kappa B nuclear factor reduces the intensity of the glycation process by this mechanism.

The protein glycation process, especially in patients with diabetes, is associated with excessive release of adipokines.

In our study in patients with age-related cataract without diabetes, the increase in resistin, adipokine with inflammatory response stimulating effect and insulin resistance induction, was observed. Resistin release is believed to be potentiated by pro-inflammatory cytokines, and resistin in turn stimulates their expression, primarily TNF-alpha.

The correlation of resistin with age-related cataracts is identified in both diabetic and non-diabetic patients [13].

The multi-marker panel highlights elevation of stromal factor derived blood levels. The effect of SDF-1 on stimulating angiogenesis and proliferative processes as well as macrophage migration is known. It can be admitted that macrophages and fibroblasts of the epithelial layer become SDF-1 target sequestered by the irido-ciliary circuit, the common effect being projected on the lens's proteins.

Activation of fibroblasts and collagen synthesis in age-related cataracts is confirmed by the increase in galectin-3, biomarker of fibrosis released by macrophages. Galectin-3 has been found implicated in several biological processes, such as adhesion, differentiation, proliferation and cellular apoptosis. The human crystal expresses galectin 3 during the development of imminent fibers, and after 7 weeks the anterior epithelium of the lens loses this capacity.

The increase in galectin-3 in blood can signify at the eye the disruption of protein synthesis by single-lens cells stored in 1000 layers, defective organ failure and cellular apoptosis, which jeopardizes transparency.

A good cause of IS activation in patients with age-related cataracts is the reduction of anti-inflammatory cytokines, particularly IL-4 and IL-10. These interleukins reduce the expression of the main pro-inflammatory cytokines such as the nuclear factor kappa B, IL-6 and TNF-alpha.

Growth transformation factor is not altered in patients with cataract. This phenomenon can be treated dichotomically, since TGF-1beta possesses both pro-inflammatory and anti-inflammatory properties.

expresia citokinelor pro-inflamatoare principale, factorul nuclear kappa B, IL-6 și TNF-alpha.

Factorul de transformare al creșterii nu este modificat la pacienții cu cataracta menționată. Acest fenomen poate fi tratat dihotomic, dat fiind că TGF-1beta posedă atât proprietăți pro-, cât și anti-inflamatoare.

Reducerea heregulinei-1beta corelează cu majorarea rezistenței. Este vehiculată opinia privind capacitatea heregulinei-1beta de a limita dezvoltarea insulin-rezistenței și procesul de glicare a proteinelor.

O atenție deosebită merită fetuina-A, un biomarker nou anti-inflamator de natură glicoproteică, sintetizat de hepatocite sub acțiunea stimuloare a citokinelor pro-inflamatoare. Fetuina-A este apreciată drept un factor ce echilibrează procesele de proliferare și degradare a matricei extracelulare [14]. La pacienții cu cataractă legată de vârstă, se atestă valori sanguine semnificativ reduse ale fetuinei-A, pe măsură ce proteina C reactivă și stimulatorul ei natural, TNF-alpha, elevează veritabil. Astfel, fetuina-A poate fi în asociere cu IL-4, IL-10 și heregulina, predictorii ai cataractei legate de vârstă.

Concluzii

1) Aplicarea panoului multi-marker (18 biomarkeri pro și anti-inflamatori) la pacienții cu cataractă legată de vârstă evidențiază argumentarea inflamației sistemice, care poate fi un mecanism de angrenare a stresului oxidativ și procesului de glicare a proteinelor cristalinului într-o interfață patogenică comună.

2) Modificările cantitative sanguine mai importante ale biomarkerilor inflamației care asociază evoluția cataractei legate de vârstă și pot pretinde la valori predictive iminente, sunt elevarea semnificativă a IL-6, TNF-alpha, SDF-1 și rezistenței, pe o parte, iar pe de altă parte, declinul veritabil al IL-4, IL-15, fetuinei-A și heregulinei-1beta.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe/references

- Vinson J. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology*, 2006; 13 (3): 151-62.
- Zoric L., Elek-Vlajic S., Jovanovic M., Kisi B., Djokic O., Canadanovic V., Cosic V., Jaksic V. Oxidative stress intensity in lens and aqueous depending on age-related cataract type and brunescence. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2008; 18 (5): 669-74.
- Dudek E., Shang F., Taylor A. H₂O₂-mediated oxidative stress activates NF-kappa B in lens epithelial cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2001; 31: 651-8.
- Nishi O., Nishi K., Ohmoto Y. Synthesis of interleukin-1, interleukin-6, and basic fibroblast growth factor by human cataract lens epithelial cells. *J. Cataract Refract. Surg.*, 1996; 22: 852-8.
- Klein B., Klein R., Lee K., Knudtson M., Tsai M. Markers of inflammation, vascular endothelial dysfunction, and age-related cataract. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006; 114 (1): 116-22.
- Borkar D., Tham V., Shen E., Parker J., Uchida A., Vinoya A., Acharya N. Association between statin use and uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2015; 159 (4): 707-13.

Reduction of heregulin-1beta correlates with increase in resistin. There is an opinion on the ability of heregulin-1beta to limit the development of insulin resistance and the protein glycation process.

Particular attention is paid to fetuin-A, a novel anti-inflammatory drug of glycoprotein synthesis synthesized by palatable hepatocytes under the stimulating action of pro-inflammatory cytokines. Fetuin-A is regarded as a factor that balances the proliferation and degradation processes of the extracellular matrix [14]. In patients with age-related cataracts, there is evidence of significantly reduced fetal-A blood levels as reactive C-proton and its natural TNF-alpha stimulator are truly elevated. Thus, fetuin-A may be in association with age-related predictors of IL-4, IL-10 and heregulin.

Conclusions

1) The application of the multi-marker panel (18 pro-and anti-inflammatory biomarkers) in patients with age-related cataracts highlights the increase in systemic inflammation, which can be a mechanism of engaging oxidative stress and the glycation process of the lens proteins in a common pathogenetic interface.

2) Major blood quantitative changes of inflammation biomarkers that associate age-related cataract evolution and claim to imminent predictive values are significant elevation of IL-6, TNF-alpha, SDF-1 and resistin on the one hand, and on the other hand The true decline of IL-4, IL-15, fetuin-A and heregulin-1beta.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

- Velilla S., Dios E., Herreras J., Calonge M. Fuchs' heterochromic iridocyclitis: a review of 26 cases. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2001; 9 (3): 169-75.
- Tan J., Mitchell P., Rochtchina E., Wang J. Statin use and the long-term risk of incident cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2007; 143 (4): 687-9.
- Fong D., Poon K. Recent statin use and cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, 2012; 153 (2): 222-8.
- Roberts W. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: a background paper. *Circulation*, 2004; 110 (25): e572-6.
- Gul A., Rahman M., Salim A., Simjee S. Advanced glycation end products in senile diabetic and nondiabetic patients with cataract. *J. Diabetes Complications*, 2009; 23(5): 343-8.
- Momen L., Mahmoud A., Mostafa A., Ghaleb F., Aziz M., Abdelhamid M., Farrag M., Fahmy I. The relation between advanced glycation end products and cataractogenesis in diabetics. *WJMS*, 2014; 10 (4): 368-74.
- Preedy V. Handbook of nutrition, diet and the eye. King's College London, 2014, Copyright Elsevier, ISBN 9780124017177, 704 p.
- Feistritz H., Klug G., Reinstadler S., Gröber M., Mair J., Kirchmair R., Henninger B., Franz W., Metzler B. Fetuin-A is related to infarct size, left ventricular function and remodeling after acute STEMI. *Open Heart*, 2015; 2 (1): 45-56.

ARTICOL DE CERCETARE

Particularitățile tratamentului chirurgical în 203 cazuri de stricturi biliare benigne: studiu descriptiv, bidirecțional, de cohortă

Alexandru Ferdohleb^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 31.01.2017
Data acceptării spre publicare: 10.07.2017

Autor corespondent:

Alexandru Ferdohleb, dr. șt. med., conferențiar universitar
Catedra de chirurgie 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: alexandru.ferdohleb@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu au fost, deocamdată, clar stabilite tehnicile optime de realizare ale derivațiilor bilio-digestive în tratamentul stricturilor biliare postoperatorii, cu aprecierea rezultatelor postoperatorii la distanță.

Ipoteza de cercetare

Compararea rezultatelor clinice la distanță după tratamentul chirurgical reconstructiv al stricturilor căii biliare principale permite selectarea tehnicii și conduitei perioperatorii optime.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Tratamentul chirurgical reconstructiv de elecție al stricturilor biliare postoperatorii trebuie realizat în funcție de nivelul stricturii. Hepaticojunostomiile pe ansă Roux asigură rezultate clinice acceptabile și durabile.

Rezumat

Introducere. Tratamentul chirurgical al pacienților cu leziuni biliare și stricturi biliare benigne este o problemă de discuție curentă, fapt care a condus la abordarea multifactorială și complexă a cercetării interdisciplinare. Obiectivul studiului a fost de a sistematiza experiența în tratamentul stricturilor biliare benigne, analizând, în complex, rezultatele.

Material și metode. Studiu descriptiv, bidirecțional, de cohortă. Avizul comitetului de etică și acordul informat al pacienților – obținute. Sunt prezentate rezultatele la distanță la 203

RESEARCH ARTICLE

Particularities of surgical treatment of 203 benign biliary strictures cases: descriptive, bidirectional, cohort study

Alexandru Ferdohleb^{1*}

¹Chair of surgery no. 2, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 31.01.2017
Accepted for publication on: 10.07.2017

Correspondent author:

Alexandru Ferdohleb, PhD, associate professor
Chair of surgery no. 2
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: alexandru.ferdohleb@usmf.md

What is not known yet, about the topic

There have not been, yet, clearly established the optimal techniques to achieve biliary-digestive derivations in the treatment of postoperative biliary strictures with appreciation of remote postoperative outcomes.

Research hypotheses

Comparison of clinical remote results after surgical reconstructive treatment of strictures of biliary main ducts allows selection of optimal technique and preoperative behavior.

Article's added novelty on this scientific topic

Elective reconstructive surgical treatment of postoperative biliary strictures should be performed depending on the level of stricture. Hepaticojunostomy on Roux loop can provide acceptable and durable clinical outcomes.

Abstract

Introduction. Surgical treatment of patients with biliary lesions and benign biliary strictures is a current problem for discussion, which lead to multifactorial and complex approach of interdisciplinary research. The study's objective was to systematize the experience of treating benign biliary strictures, analyzing in complexly the outcomes.

Material and methods. Descriptive, bidirectional, cohort study. Approval of ethics committee and informed patient consent – obtained. There are presented the remote results of 203

de pacienți, care au beneficiat de reconstrucții biliodigestive între anii 1989-2015. Pacienții din studiu au fost monitorizați timp de 2-5 ani, în funcție de particularitățile anatomice locale la momentul intervenției reconstructive, cât și celor clinico-evolutive la distanță, prin prisma scorului Terblanche.

Rezultate. Tratamentul reconstructiv chirurgical al stricturilor biliare benigne, clasificate după Bismuth, a fost realizat și adaptat în funcție de nivelul stricturilor biliare, cu o preferință a derivațiilor biliodigestive pe ansă jejunală à la Roux. Tratamentul reconstructiv a inclus: coledocojejunostomia – pentru 86 (42,4%) de cazuri cu stricturi de tip I și II; hepaticojejunostomia – pentru 102 (50,2%) de pacienți cu stricturi de tip III; în 15 (7,4%) cazuri de stricturi biliare de tip IV, s-a realizat bihepaticojejunostomia. S-au notat următoarele rezultate la distanță: foarte bune (Terblanche I) – în 123 (60,6%) de cazuri; bune (Terblanche II) – în 39 (19,2%) de cazuri; relativ satisfăcătoare (Terblanche III) – în 18 (8,9%) cazuri și nesatisfăcătoare (Terblanche IV) – în 23 (11,3%) de cazuri.

Concluzii. În chirurgia reconstructivă a stricturilor biliare postoperatorii primează principiul intervenției definitive, care trebuie să soluționeze refacerea calitativă a tranzitului biliodigestiv. Intervențiile de elecție în stricturile biliare sunt hepaticojejunostomiile pe ansă Roux, care au demonstrat rezultate bune la distanță în 88,8% din cazuri.

Cuvinte cheie: stricturi benigne biliare, derivație biliodigestivă, hepaticojejunostomie, coledocojejunostomie, bihepaticojejunostomie.

Introducere

Stricturile benigne ale căilor biliare reprezintă o complicație gravă, care necesită intervenții chirurgicale repetate și laborioase. Clinic, stricturile evoluează cu episoade de colangită, icter mecanic, ciroză biliară și insuficiență hepatică, urmate de deces. Leziunea biliară, ca verigă etiologică a stricturilor biliare, este cauzată, în principal, de intervențiile adresate colecistitelor calculoase, în special, colecistectomia clasică sau cea laparoscopică. După colecistectomie, pe locul secund al cauzelor stricturilor biliare benigne se situează rezechțiile gastrice pentru ulcerile duodenale joase, complicate cu penetrații în ligamentul hepatoduodenal. Împreună cu hemoragiile ulceroase profuze, toate aceste intervenții comportă riscul leziunii intraoperatorii a căii biliare principale. În general, prejudiciul se produce în timpul mobilizării duodenului pentru crearea gastroduodenoanastomozii sau închiderii bontului duodenal [1]. Stricturile benigne ale căilor biliare au o frecvență de 0,1-0,8% după rezechțiile gastrice [2, 3].

Rata leziunilor biliare a fost raportată ca fiind semnificativ mai mare după colecistectomia laparoscopică decât după cea clasică [4-8]. Odată cu răspândirea colecistectomiei laparoscopice, incidența leziunilor căii biliare principale a crescut de la 0,1-0,2% până la 0,4-0,7%, comparativ cu epoca colecistectomiei deschise [9, 10]. Drept cauze ale incidenței crescute a leziunilor căii biliare principale, inclusiv, nivelul stricturii și gradul de dilatare, au fost incriminate tehnici operatorii specifice, tipul de suturi aplicate, utilizarea și lungimea stentării

patients who underwent biliodigestive reconstruction during the 1989-2015 years. The patients from the study were monitored during 2-5 years depending on local anatomical peculiarities at the moment of the reconstructive intervention, as well on remote clinical-evolutive ones, through the score proposed by Terblanche.

Results. The reconstructive surgical treatment of benign biliary strictures, classified according to Bismuth, was performed and adapted depending on the level of stricture, with preference of biliodigestive derivations on jejunal a la Roux loop. Reconstructive treatment included: choledocojejunostomy – in 86 (42.4%) cases with type I and II strictures; hepaticojejunostomy – to 102 (50.2%) patients with strictures of type III and in 15 (7.4%) cases of type IV biliary strictures, bihepaticojejunostomy was performed. There were noted the following remote outcomes: very good (Terblanche I) in 123 (60.6%) cases, good (Terblanche II) in 39 (19.2%) cases, relatively satisfactory (Terblanche III) – 18 (8.9%) cases and unsatisfactory (Terblanche IV) in 23 (11.3%) cases.

Conclusions. In reconstructive surgery of postoperative biliary strictures, the principle of definitive intervention which solves the qualitative restore of the biliodigestive flow, is of priority. The elective surgeries of biliary strictures are hepaticojejunostomies on Roux loop which proved good remote results in 88.67% cases.

Key words: benign biliary strictures, biliodigestive derivation, hepaticojejunostomy, choledocojejunostomy, bihepaticojejunostomy.

Introduction

Benign biliary strictures are a serious complication which require repeated and laborious surgery. Strictures evolve clinically with episodes of cholangitis, jaundice, biliary cirrhosis, liver failure followed by death. The biliary lesion as an etiological link of biliary strictures is mainly caused by interventions addressed to calculus cholecystitis, especially through classic or laparoscopic cholecystectomy. Following cholecystectomies, the second cause of benign biliary strictures are gastric resections for low duodenal ulcers, complicated with penetrations in hepatoduodenal ligament. Together with abundant ulcer bleeding, these interventions present risks of intraoperative bile duct damage. In general, damage occurs during mobilization of the duodenum to create gastroduodenoanastomosis or duodenal stump closure [1]. Benign strictures of biliary ducts have a frequency of 0.1-0.8% following gastric resection [2, 3].

Biliary lesions rate was reported to be significantly higher following laparoscopy than classical cholecystectomy [4-8]. With the spread of laparoscopic cholecystectomy, the incidence of common bile duct lesion has increased from 0.1-0.2% to 0.4-0.7%, compared with open cholecystectomy times [9, 10]. As causes of increased incidence of common bile duct damage were incriminated, including, the level of stricture and the degree of dilatation, the type of performed operation and the type of used sutures, the use and length of postoperative stenting, and duration of follow-up [11-16].

postoperatorii, precum și durata de urmărire postoperatorie [11-16].

După lezarea căii biliare, rezultă, imediat, un răspuns inflamator local, care este urmat de o fibroză și îngustare a lumenului canalului biliar. Este posibilă atrofia segmentului sau a lobului hepatic, care este drenat de către canalele biliare implicate; segmentele hepatice neafectate se pot hipertrofia. Aceste schimbări, în cele din urmă, progresează spre ciroză biliară secundară și hipertensiune portală [17, 18, 19].

Patogeneza afecțiunii este multifactorială, dar predomină fie leziunea nemijlocită a colangiocitelor din canalele biliare, fie este consecința deteriorării mecanice sau termice a arteriolelor din sistemul plexului peribiliar, ceea ce duce, ulterior, la formarea de strictură de cale biliară [20].

Pentru a putea argumenta abordarea chirurgicală optimală în tratamentul stricturilor biliare benigne, au fost analizați factorii clinico-evolutivi, în relație cu rezultatele la distanță la 203 de pacienți, care au fost grupați în baza clasificării Bismuth.

Material și metode

Studiul bidirecțional, de cohortă, a fost realizat la baza clinică a Catedrei de chirurgie nr. 2 a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 1989-2015. În cadrul acestei cercetări au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare și a declarației de la Helsinki. Pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu.

Eșantionul de studiu a cuprins 203 de pacienți cu stricturi biliare benigne a căii biliare principale. Validitatea eșantionul a fost estimată conform formulei de calcul (1).

$$N = [(n_1 + n_2 + n_3) \times 10] / [(n_1 + n_2 + n_3) \times 10] + 10\% \approx 200 \text{ de cazuri (1)}$$

n_1 , n_2 și n_3 reprezintă incidențele medii ponderate ale leziunii iatrogenice a căilor biliare după colecistectomia tradițională (0,55%), cea laparoscopică (1,95%) și rezecția stomacului (1,70%). Anual, în medie, au fost înregistrate 22 de cazuri de leziuni ale căii biliare principale. Durata estimată a studiului a fost de, cel puțin, 10 ani. Pierderea estimată a pacienților din vizorul monitorizării a constituit 10%. Au fost monitorizați prospectiv pacienți cu stricturi biliare, care au apărut după intervențiile menționate efectuate.

Pacienții cu stricturi, ca urmare a litiazei biliare, megacoledocului, colangitei sclerozante, chistului coledocian, pancreatitei cronice sau stenozei papilei duodenale au fost excluși din eșantionul de cercetare.

Au fost înregistrați parametrii antropometrici, socio-demografici, comorbiditățile, semnele clinice și complicațiile produse. Eșantionul a fost analizat integral, ulterior, parametrii au fost comparați pe loturi: lotul A a fost reprezentat de pacienții cu scor Terblanche gr. I și II, iar lotul B – de pacienții cu scor Terblanche III și IV.

Gradul de obstrucție biliară a fost clasificat după Bismuth [11, 21]:

- tipul I: strictură joasă a ductului hepatic comun (DHC), cu o lungime a bontului DHC >2 cm;
- tipul II: strictură proximală a DHC, cu lungimea bontului DHC <2 cm;
- tipul III: strictură hilară, fără DHC rezidual, dar confluența ductală hepatică e păstrată;

After bile duct lesions, there is an immediate local inflammatory response, which is followed by fibrosis and narrowing of the of the bile duct's lumen. Atrophy of liver's segment or of the lobe drained by the bile ducts and associated with hypertrophy of unaffected liver segments, is possible. These changes eventually progress to secondary biliary cirrhosis and portal hypertension [17, 18 19].

The pathogenesis of this disease is multifactorial, but dominates either the direct lesion of cholangiocytes of the bile ducts, or as a result of mechanical or thermal damage of arterioles from peribiliary system plexus, which subsequently leads to the formation of biliary stricture [20].

To be able to argue the optimal surgical approach to treatment of benign biliary strictures, there were analyzed clinical-evolutive factors, in relation with remote outcomes at 203 patients who were divided according to Bismuth's classification.

Material and methods

The bidirectional, cohort study was performed at clinical base of Chair of surgery no. 2 of *Nicolae Testemitanu* SMPHU during 1989-2015 years. In this research, the fundamental ethical research principles and of the Helsinki Declaration have been respected. The patients gave informed consent for enrollment in the study.

The research sample included 203 patients with benign biliary strictures of common bile duct. The validity of the sample was estimated using mathematical formula (1).

$$N = [(n_1 + n_2 + n_3) \times 10] / [(n_1 + n_2 + n_3) \times 10] + 10\% \approx 200 \text{ cases (1)}$$

n_1 , n_2 and n_3 represent the weighted average incidence of iatrogenic lesion of bile ducts after traditional cholecystectomy (0.55%), laparoscopic (1.95%) and gastric resection (1.70%). Annually, on average, 22 cases of main bile duct injury were recorded. The estimated duration of the study was at least 10 years. The estimated loss of patients in the monitoring view was 10%. Prospectively, patients with biliary strictures who have emerged from these interventions, were monitored.

Patients with strictures occurring due to gallstones, mega-choledochus, sclerosing cholangitis, choledochal cyst, chronic pancreatitis or stenosis of duodenal papilla, were excluded from the research sample.

Anthropometric, socio-demographic parameters, comorbidities, clinical signs and complications have been recorded. The sample was integrally analyzed, after which the parameters were compared on lots: lot A was represented by patients with Terblanche gr. I and II, and lot B – patients with III and IV Terblanche scores.

The degree of biliary obstruction was classified according to Bismuth's classification [11, 21]:

- type I: low stricture of common hepatic duct (CHD) with CHD stump length >2 cm;
- type II: proximal stricture CHD, CHD stump length <2 cm;
- type III: hilar stricture without residual CHD, but liver's ductal confluence is preserved;
- type IV: hilar stricture involving the confluence and loss of communication between the right and left hepatic ducts;

- tipul IV: strictură hilară, cu implicarea confluenței și pierderea comunicării între ductul hepatic drept și stâng;
- tip V: implicarea aberantă sectorială a ductului hepatic drept, independent sau împreună cu strictura DHC.

Gradul de dilatare al ductului hepatic comun a fost clasificat după modalitatea următoare: A – lățimea deasupra stricturii <1,5 cm; B – lățime între 1,5-2,0 cm; și C – lățime >2,0 cm.

Pentru datele categoriale a fost aplicat testul exact Fisher. A fost utilizat softul statistic SPSS, versiunea 20.

Rezultate

Caracterizarea generală a eșantionului de studiu

Caracterizarea demografică a eșantionului de studiu este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Caracteristicile demografice ale pacienților din eșantionul de studiu.

Vârsta medie, ani	49,2±0,9
Extreme de vârstă, ani	21,0 – 78,0
Bărbați	37 (18,2%)
Femei	166 (81,8%)

Simptomatologia pacienților la momentul internării pentru intervenția reconstructivă pe căile biliare, precum și cauza stenozei, este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Simptomatologia și cauzele leziunii biliare în eșantionul de studiu.

Simptome și semne	n (%)
Colică biliară	103 (50,7%)
Icter	157 (77,3%)
Angiocolită	184 (90,6%)
Prurit cutanat	104 (51,2%)
Hepatomegalie	32 (15,8%)
Fistulă	137 (67,5%)
Fatigabilitate	140 (69,0%)
Cauza leziunii biliare	n (%)
Colecistectomie laparoscopică	107 (52,7%)
Colecistectomie tradițională	91 (44,8%)
Rezecție gastrică	5 (2,5%)

S-a constatat că simptomatologia descrisă este direct proporțională cu intensitatea suferinței bilio-hepatice cronice, motivate de leziunea biliară suportată, de operațiile reparative și/sau de drenarea arborelui biliar. Intensitatea semnelor clinice este explicată prin gradul de drenaj al arborelui biliar, de volumul de bilă, care nimerea în tractul digestiv, de prezența complicațiilor septice locale sau a angiocolitei, de icterul mecanic tranzitor sau persistent, de gradul de insuficiență hepatică.

Cauza etiologică nemijlocită a stricturilor biliare postope-

- type V: engaging aberrant sector of right hepatic duct alone or with stricture CHD.

The degree of dilatation of the common bile duct was classified as follows: A – width above the stricture <1.5 cm; B – width is between 1.5-2.0 cm; and C – width is >2.0 cm.

For category data, the exact Fisher test was applied. The statistical software SPSS version 20 was used.

Results

General characterization of the study sample

The demographic characteristics of the study sample are shown in Table 1.

Table 1. The demographic characteristics of patients in the study sample.

Mean age, years	49.2±0.9
Age extremities, years	21.0 – 78.0
Male	37 (18.2%)
Female	166 (81.8%)

The symptomatology of patients at the time of hospitalization for reconstructive biliary tract intervention as well as the cause of stenosis are shown in Table 2.

Table 2. Symptomatology and cause of biliary lesion in the study sample.

Symptoms and signs	n (%)
Biliary colic	103 (50.7%)
Jaundice	157 (77.3%)
Angiocholitis	184 (90.6%)
Cutaneous pruritus	104 (51.2%)
Hepatomegaly	32 (15.8%)
Fistula	137 (67.5%)
Fatigue	140 (69.0%)
Cause of biliary lesion	n (%)
Laparoscopic cholecystectomy	107 (52.7%)
Traditional cholecystectomy	91 (44.8%)
Gastric resection	5 (2.5%)

Stated symptomatic was directly correlated with the intensity of chronic biliary-hepatic suffering, motivated by supported biliary injury and followed by reparative operations and/or drainage of the biliary tree. The intensity of clinical signs was explained by the degree of drainage of the biliary tree, the amount of bile that got in the digestive tract, the presence of local septic complications, or angiocholitis, the transient or persistent mechanical jaundice, the degree of hepatic failure.

Direct etiologic cause of postoperative biliary strictures in 91 (44.8%) cases was the lesion of the MBD during a tra-

ratorii în 91 (44,8%) dintre cazuri a fost lezarea de cale biliară principală (CBP) în timpul unei colecistectomii tradiționale. S-a constatat frecvența înaltă a cazurilor de colecistită acută, situațiilor de fibroză intraoperatorie majoră, cu deformarea raportului dintre colecist și complexul vasculo-biliar.

În 107 (52,7%) de cazuri, leziunea CBP a fost secundară colecistectomiilor laparoscopice, unde, mai des, au fost constatate colecistite scleroatrofice, anomalii anatomice sau hemoragii intra-operatorii. Rezecția gastrică pentru ulcere caloase, complicate cu penetrație, a cauzat leziune iatrogenă în 5 (2,5%) cazuri.

Trebuie de menționat că durata din momentul producerii leziunii și până la diagnosticarea ei a fost de $7,3 \pm 0,5$ zile, fapt ce a sporit gravitatea pacienților la etapa asanării drenării arborelui biliar și, evident, a avut impact major asupra formării stricturii biliare.

Unul dintre criteriile importante în sporirea complexității stricturilor dezvoltate ulterior a fost și momentul că 99 (48,8%) dintre pacienți au avut două și mai multe operații de drenare sau plastie de CBP la momentul lezării. Traumatismul repetat a amplificat semnificativ procesul inflamator local, dezvoltarea țesutului fibros și a favorizat, ulterior, formarea unui bont biliar dificil. În celelalte 104 (51,2%) cazuri, a fost remarcată doar o intervenție, grație prezenței unor leziuni incomplete, cu păstrare parțială de traiect de CBP.

Depistarea în timp util a acestor pacienți a permis evitarea complicațiilor septice și limitarea reintervențiilor de restabilire a CBP pe drenajul Kehr sau Robson. Prezența unei leziuni mici, cliparea parțială, deseori au făcut premise tehnice de soluționare a drenajului biliar prin metode minim invazive endoscopice, asociate cu cele percutane, ECO-ghidate. Stentarea endoscopică a fost realizată la 15 (7,39%) pacienți, fapt ce a exclus necesitatea intervențiilor chirurgicale deschise. Drept rezultat, a fost asigurat fluxul biliar natural în duoden și o premisă de pregătire calitativă pentru intervențiile reconstructive.

Valorile bilirubinei directe la etapa leziunii biliare, de regulă, au fost majorate și au constituit o medie de $109,54 \pm 6,96$ $\mu\text{mol/l}$, variind în limitele de 6,21-621,0 $\mu\text{mol/l}$. Acest fapt confirmă atât nivelul înalt de colestază, cât și gravitatea cazurilor. Evoluția îndelungată din momentul lezării până la cel al decompresiei CBP a fost în corelare directă cu nivelul bilirubinei.

Toate tehnicile de drenare ale CBP, fie clasice, fie cele minim invazive, au avut drept scop cuparea icterului mecanic și asigurarea unei decompresii eficiente a arborelui biliar. Astfel, la etapa intervenției reconstructive, bilirubina totală a avut nivele de $17,21 \pm 1,11$ $\mu\text{mol/l}$, cu extreme de la 6,4 la 217,8 $\mu\text{mol/l}$.

Citoliza hepatică a fost apreciată prin determinarea ASAT și ALAT. La etapa producerii leziunilor, s-a constatat un nivel al ASAT-ului de $98,37 \pm 4,38$ U/l și al ALAT-ului de $143,30 \pm 5,87$ U/l. În mediu, indicii de citoliză au fost măriți de 3 ori. Valorile ASAT-ului au variat în limitele de 17,00-380,0 U/l, iar cele ale ALAT-ului – între 25,0-478,0 U/l.

GGTP, fiind un ferment catalizator al distrugerii de hepatocite și sensibil la stările de colestază, a reprezentat un marker

ditional cholecystectomy. There was noted a high frequency of acute cholecystitis or situations with major intraoperative fibrosis with deformation of the report of the gallbladder and biliary-vascular complex.

In 107 (52.7%) cases the lesion was secondary to laparoscopic cholecystectomy, more often were spotted situations of scleroatrophic cholecystitis, anatomical abnormalities, bleeding during surgery. Gastric resection for complicated callous ulcers with penetration caused iatrogenic injury just in 5 (2.5%) cases.

An important point to mention is that time from the lesions to its finding was 7.3 ± 0.5 days, which increased the gravity of patients at the stage of drainage of biliary tree and obviously had a major impact on biliary stricture formation.

An important criterion in increasing complexity of strictures furtherly developed was that 99 (48.8%) of patients had two or more drainage operations or plastic MBD at the time of lesion. Any repeated trauma obviously increases the local inflammatory process, grade of fibrous tissue and develops a difficult biliary stump due to the excessive fibroplastic process and changed local anatomy. In the remaining 104 (51.2%) of cases there is only one intervention, thanks to the presence of partial lesions with retention preservation of MBD path.

Timely detection of these patients prevented septic complications and limitation of re-operation just in order to restore MBD on the Kehr or Robson drainage. The presence of small lesions, partial clipping often makes it technically easier to resolve the biliary drainage through minimally invasive endoscopic methods often associated with percutaneous echoguidance. Endoscopic stenting was performed at 15 (7.39%) patients, which excluded the need for open surgical interventions. As a result, it provides natural bile flow into the duodenum and satisfactory physiological preparation and qualitative precondition for reconstructive interventions.

Direct bilirubin values usually on biliary lesion stage were major and were an average of 109.54 ± 6.96 $\mu\text{mol/l}$, varying in the range of 6.21 to 621.0 $\mu\text{mol/l}$. Now it confirms both the high level of cholestasis and the severity of lesion. Long evolution from the time of injury until MBD decompression was directly correlated with bilirubin levels.

All techniques for draining MBD either classic or the minimally invasive aim at stopping the mechanical jaundice and ensuring effective decompression of the biliary tree. Thus, at the stage of reconstructive intervention we found the general bilirubin 17.21 ± 1.11 $\mu\text{mol/l}$, with a range from 6.4 to 217.8 $\mu\text{mol/l}$.

Hepatic cytolysis was assessed by determining ASAT and ALAT. We found in our study ASAT levels of 98.37 ± 4.38 U/l and ALAT – 143.30 ± 5.87 U/l on the lesion stage. On average cytolysis indices increased 3 times. ASAT values varied in the range of 17.00-380.0 U/l and the ALAT varied in the range of 25.00 to 478.0 U/l.

GGTP is a catalyst ferment for destruction of hepatocytes and is sensitive to states of cholestasis and was meant to represent a marker of severity of liver damage. At this stage we found a level of 197.79 ± 10.07 U/l, with the indices varying from 18.40 to 886.0 U/l. These results reflect a moderate

al gravității afectării ficatului. La această etapă, s-a constatat un nivel de $197,79 \pm 10,07$ U/l, cu extreme cuprinse între 18,40-886,0 U/l. Aceste rezultate reflectă o afectare moderată a funcționalității ficatului. Se confirmă că schimbările biochimice de citoliză au fost reversibile, în esență, odată cu soluționarea drenajului biliar. Ca justificare, se prezintă rezultatele acestor indicatori la etapa reconstructivă. Așadar, ASAT-ul s-a prezentat cu o medie de $41,50 \pm 1,43$ U/l, ALAT-ul – cu media de $66,55 \pm 2,03$ U/l și GGTP-ul, respectiv, $80,63 \pm 4,08$ U/l.

Nivelul mediu al ureei la etapa leziunii CBP a fost de $6,79 \pm 0,31$ mmol/l, având o variație în limitele 2,0-44,0 mmol/l. Creatinina serică a marcat o medie de $84,30 \pm 2,04$ μ mol/l și o variație între valorile 46,7 la 333,0 μ mol/l. La etapa operațiilor reconstructive, apreciem o dinamică spre îmbunătățire a acestor indicatori: ureea – cu o medie de $4,56 \pm 0,13$ mmol/l, iar creatinina – $70,81 \pm 0,76$ μ mol/l.

Vizualizarea preoperatorie a arborelui biliar a fost obținută prin fistulocolangiografie în 29 (14,29%) de cazuri, prin ERCP – în 157 (77,34%) de cazuri, prin CPTH – în 19 (9,36%) cazuri.

Examenul imagistic efectuat a permis o sistematizare a nivelului de strictură al CBP, a lungimii bontului CBP și a dilatării canalului biliar mai sus de strictură (Tabelul 3).

Tabelul 3. Nivelul de strictură al căii biliare principale conform clasificării Bismuth.

tip I	6 (3,0%)	
tip II	92 (45,3%)	
tip III	90 (44,3%)	
tip IV	15 (7,4%)	
Lungimea bontului CBP, mm	$M_p \pm m$	extreme
tip I	$44,3 \pm 1,1$	40,0 – 47,0
tip II	$24,7 \pm 0,3$	17,0 – 30,0
tip III	$7,6 \pm 0,2$	4,0 – 10,0
tip IV	$-2,7 \pm 0,3$	-5,0 – -1,0
<i>Dilatarea canalului biliar mai sus de strictură, abs. (%)</i>		
A (<1,5 cm)	77 (37,9%)	
B (1,5-2,0 cm)	102 (50,3%)	
C (>2,0 cm)	24 (11,8%)	

Momente operatorii

Dilatarea ductului biliar deasupra stricturii a avut o importanță mare la formarea anastomozei biliodigestive. Derivațiile biliodigestive sunt esențiale pentru reconstrucția arborelui biliar și restabilirea fluxului biliodigestiv adecvat.

Orice reconstrucție de cale biliară, în experiența noastră, a îndeplinit următoarele cerințe:

- excizia țesutului fibros din calea biliară proximală;
- realizarea unei anastomoze largi;
- prezența unei mucoase intacte, fără procese inflamatorii la toate 360° ale liniei de anastomoză;
- o bună vascularizare pe linia de sutură;
- lipsa tensiunii la linia de anastomoză.

impairment of liver function. So, it can be confirmed that the biochemical changes of cytolysis were reversible essentially with the settlement of biliary drainage. As confirmation, we see the results of these indicators at the reconstructive stage. Thus, ASAT is presented with average of 41.50 ± 1.43 U/l, while ALAT average of 66.55 ± 2.03 U/l and GGTP level were of 80.63 ± 4.08 U/l, respectively.

The average level of the urea was 6.79 ± 0.31 mmol/l at the MBD lesion stage, with a variation in the range of 2.0 to 44.0 mmol/l. Serum creatinine scored an average of 84.30 ± 2.04 μ mol/l and a variation between values from 46.7 to 333.0 μ mol/l. At the stage of reconstructive operations, we attested dynamics of improvement of these indicators showing urea with an average of 4.56 ± 0.13 mmol/l and creatinine level of 70.81 ± 0.76 μ mol/l.

Preoperative visualization of the biliary tree was obtained by cholangio-fistulography in 29 (14.29%) cases, by ERCP in 157 (77.34%) cases and by CPTH in 19 (9.36%) cases.

The performed imaging examination allowed a systematization of the MBD stricture level, MBD stump length and bile duct dilation above the stricture (Table 3).

Table 3. Level of stricture of main bile duct according to Bismuth classification.

type I	6 (3.0%)	
type II	92 (45.3%)	
type III	90 (44.3%)	
type IV	15 (7.4%)	
MBD stump length, mm	$M_p \pm m$	extremes
type I	44.3 ± 1.1	40.0 – 47.0
type II	24.7 ± 0.3	17.0 – 30.0
type III	7.6 ± 0.2	4.0 – 10.0
type IV	-2.7 ± 0.3	-5.0 – -1.0
<i>Dilatation of bile duct above the stricture, abs. (%)</i>		
A (<1.5 cm)	77 (37.9%)	
B (1.5-2.0 cm)	102 (50.3%)	
C (>2.0 cm)	24 (11.8%)	

Surgical moments

Dilatation of bile duct above the stricture had great importance to the formation of biliodigestive anastomosis. Biliodigestive derivations are essential to rebuilding the biliary tree and restoring properly the biliodigestive flow.

Any reconstruction of biliary channel, in our experience, fulfilled the following requirements:

- excision of fibrous tissue from proximal biliary channel;
- formation of a wide anastomosis;
- presence of an intact mucous membrane without any inflammatory processes at 360° of the anastomosis line;
- good vascularization on suture line;
- lack of tension on the anastomosis line.

Currently achieving biliary-digestive derivations using Roux loop has become a recognized standard in biliary stric-

Actualmente, realizarea derivațiilor biliodigestive, folosind ansa Roux, a devenit un standard recunoscut în chirurgia stricturilor biliare. Progrese notabile s-au înregistrat la formarea hepaticojejunostomozelor, care au fost în directă legătură cu evoluția tehnicilor de prelucrare a bontului biliar și a materialului de sutură. În practica curentă, anastomozele se realizează cu suturi ordinare (fir PDS sau Vicril 4/0-5/0), ce sunt trecute prin toate straturile cu un pas de 2-3 mm. Buza posterioară, de regulă, se aplică cu nodurile în lumen, iar ce anterioară – cu nodurile în exterior. Linia de sutură este întărită cu suturi anterioare sero-seroase, de regulă, până la 5 la număr.

Pentru stricturile Bismuth tip I și II, o coledocojejunostomie termino-laterală, folosind canalul hepatic și ansa Roux, este considerată a fi o tehnică recunoscută. În lotul nostru de studiu, ea a fost realizată în 86 (42,4%) din cazuri. În această situație, de regulă, dispunem de un bont destul de „lung”, care se ajustează bine la mucoasa intestinală.

În cazul stricturilor înalte, Bismuth tip III, bontul biliar are dimensiuni mici, de aceea realizarea hepaticojejunostomiei s-a confruntat cu necesitatea de a continua incizia longitudinal pe canalul stâng, după prepararea lui din hilul hepatic. În experiența noastră, am avut cazuri speciale, când situația anatomică de poziționare intrahepatică, fără exteriorizare adecvată în hil, nu ne-a asigurat o gură de anastomoză adecvată după dimensiuni. În acele cazuri, am recurs la mobilizarea ductului hepatic drept și prelungirea inciziei longitudinale pe el. Doar în acest mod, a fost posibil de asigurat o anastomoză largă și funcțională. Materialul de sutură utilizat a fost PDS sau Vicril 5/0-6/0. Derivațiile înalte au necesitat, obligatoriu, o drenare a gurii de anastomoză. Drenarea s-a realizat după procedeul Veolker, separat pentru fiecare canal biliar și pentru un termen de 2-3 luni. Hepaticojejunostomia a fost realizată în 102 (50,2%) din cazuri, dintre ele, 47 (23,2%) au fost cu incizii prelungite pe ambele canale hepatice.

Pentru stricturile de tip IV, când joncțiunea canalelor hepatice este totalmente distrusă, lăsând ambele canale separate în plagă, efectuarea operației de reconstrucție întâlnește mari dificultăți tehnice. Intraoperatoriu, este necesar de eliberat canalele hepatice din parenchim și țesut fibros. Elementul esențial care trebuie să ghideze intervenția chirurgicală este rezecția până la țesut sănătos. În aceste cazuri, s-au realizat anastomoze separate a fiecărui canal biliar cu ansa Roux, folosind sutură rezorbabilă 5/0 ordinară, într-un singur plan, sub control de optică chirurgicală în 15 (7,4%) cazuri. În situațiile, când canalul hepatic drept a fost foarte scurt, am secționat și anastomozat canalul paramedian drept și cel lateral drept, separat. Anastomozele s-au finalizat cu o drenare separată a ambelor canale după procedeul Veolker, pe un termen de 6 luni. Ansa anastomozată a necesitat, obligatoriu, suturi sero-musculare cu material nerezorabil cu capsula hepatică, fapt ce a exclus tracțiunea la nivel de anastomoză postoperatoriu.

Evoluția postoperatorie precoce

Evoluția postoperatorie a fost, în general, favorabilă; du-ratele de spitalizare și spectrul de complicații fiind sumarizat în Tabelul 4. Mortalitatea postoperatorie la etapa operațiilor reconstructive a fost „zero” cazuri.

But notable advances were recorded in terms of forming the hepaticojejunostomosis, which was directly related to technological development of processing the biliary stump and suture material. In current practice, anastomosis is performed with ordinary sutures (PDS or Vicril 4/0-5/0) which are applied sutures with 2-3 mm step through all layers. On posterior lip the nodes are applied facing the lumen, and on the anterior – the outside. Suture line is reinforced with sero-serous sutures up to 5 in number, only when needed.

For strictures type I and II according to Bismuth, an end-to-side choledocojejunostomy using hepatic duct and Roux loop is already a recognized norm. In our study sample it was carried out in 86 (42.4%) cases. In this situation, usually we have a pretty “long” stump, which adjusts well to the intestinal mucosa.

In case of high strictures, Bismuth type III strictures biliary stump is small, that's why hepaticojejunostomy was faced with the necessity to continue the incision longitudinally on the left channel, after the preparing it from the hepatic hilum. In our experience, we had special cases, with intrahepatic anatomical positioning situation without adequate exteriorization in hilum which did not assure us an anastomosis mouth of proper dimensions. In some cases, we resorted to mobilizing right hepatic duct and extending the incision longitudinally. Just this way we could ensure a broad and functional anastomosis. We accepted as suture material PDS or Vicril 5/0-6/0. Usually these high derivations require mandatory drainage of anastomosis mouth. The drainage was performed according to the Veolker procedure, separately for each biliary channel and for 2-3 months. Hepaticojejunostomy was carried out in 102 (50.2%) cases, there were long incisions on both channels liver in 47 (23.2%) of them.

For strictures of type IV, when liver channels junction is completely destroyed, leaving two separate channels in the wound would bring up technical difficulties for reconstructive surgery. Intraoperatively liver channels will be released of parenchyma and fibrous tissue. The essential element that must guide surgery is resection till healthy tissue. They conducted separate anastomoses with each bile duct with Roux loop using 5/0 ordinary resorbable suture in single plan under surgical optical control in 15 (7.4%) cases. We had situations when the right hepatic duct was very short and we had to section and anastomosis separately paramedian right and lateral right channels. Anastomoses were finished with separate drainage of both channels according to Veolker procedure for a period of 6 months. The anastomosed loop required mandatorily serosa-muscle sutures with liver capsule with non-resorbable material, which excluded traction at the anastomosis level postoperatively.

Early postoperative evolution

The postoperative evolution was generally favorable, the length of hospitalization and spectrum of complications are summarized in Table 4. Postoperative mortality was absent at the stage of reconstructive operations.

Tablel 4. Tratamentul chirurgical, spectrul de complicații precoce înregistrate și duratele de spitalizare ($n=203$).

Bihepaticojejunostomia	15 (7,4%)
Hepaticojejunostomia	102 (50,2%)
Choledochojejunostomia	86 (42,4%)
Durata spitalizării la etapa reconstrucției, <i>zile</i>	12,0±0,2 (8,0 – 20,0)
Extragerea drenului post-operator, <i>zile</i>	76,4±2,7 (30,0 – 180,0)
Timpul decurs de la operația reconstructivă până la apariția complicațiilor, <i>luni</i>	29,9±0,5 (2,0 – 68,0)
Durata spitalizării la etapa complicațiilor în urma operațiilor de reconstrucție, <i>zile</i>	13,4±0,5 (9,0 – 20,0)
Abces hepatic – bilioragie	1 (1,4%)
Bilioragie pe dren de siguranță	24 (34,8%)
Colangită	1 (1,4%)
Dehiscentă parțială de anastomoză	12 (17,4%)
Hematom al plăgii postoperatorii	9 (13,0%)
Pneumonie	7 (10,1%)
Supurația plăgii postoperatorii	15 (21,7%)
<i>După clasificarea Terblanche</i>	
gradul I	123 (60,6%)
gradul II	39 (19,2%)
gradul III	18 (8,9%)
gradul IV	23 (11,3%)

Notă: datele sunt prezentate drept valori absolute (relative), sau medie ± deviere standard (extreme).

Complicații postoperatorii imediate după reconstrucția căilor biliare au fost înregistrate în 69 (34,0%) de cazuri. Complicația postoperatorie cea mai severă a fost abcesul postoperator, înregistrat la 1 (1,4%) pacient. Situația a fost rezolvată prin drenaj percutan ecoghidat.

Bilioragia tranzitorie în primele 72 de ore postoperatorii a fost cea mai frecventă complicație, fiind înregistrată la 24 (34,8%) de pacienți. Evenimentul dat nu a necesitat intervenții adăugătoare, fiind clarificat odată cu restabilirea pasajului intestinal postoperator.

Infectarea de plagă a fost înregistrată la 15 (21,7%) bolnavi și a fost rezolvată conservativ, prin pansamentele aseptice.

Complicații postoperatorii alarmate au fost dehiscentele parțiale de anastomoză, înregistrate la 12 (17,4%) pacienți. Aceste cazuri s-au soluționat conservativ, datorită unei drenări intraoperatorii cu un sistem de drenaj atât posterior, cât și anterior de anastomoză, în ansamblu cu drenajul transanastomotoc după Veolker.

Complicațiile hemoragice postoperatorii au fost întâlnite în varianta de hematom de plagă la 9 (13,0%) bolnavi, rezolvate prin evacuare în timpul pansamentelor lărgite, cu asistență anestezicologică.

Complicațiile pulmonare postoperatorii au fost înregistrate în 7 (10,1%) cazuri, majoritatea fiind pneumonii.

Colangită postoperatorie a fost la 1 (1,4%) pacient, tratată prin terapie antibacteriană țintită și corecție hidroelectrolitică.

Table 4. Surgical treatment, spectrum of registered early complications, and hospitalization length ($n=203$).

Bihepaticojejunostomy	15 (7.4%)
Hepaticojejunostomy	102 (50.2%)
Choledochojejunostomy	86 (42.4%)
Hospitalization duration on reconstructive stage, <i>days</i>	12.0±0.2 (8.0 – 20.0)
Pulling drainage after surgery, <i>days</i>	76.4±2.7 (30.0 – 180.0)
Time from the surgery till complications arousal, <i>months</i>	29.9±0.5 (2.0 – 68.0)
Length of hospitalization at complications stage after reconstructive surgery, <i>days</i>	13.4±0.5 (9.0 – 20.0)
Liver abscess – bile leak	1 (1.4%)
Bile leak on safety drain	24 (34.8%)
Cholangitis	1 (1.4%)
Partial dehiscence of anastomosis	12 (17.4%)
Postoperative wound hematoma	9 (13.0%)
Pneumonia	7 (10.1%)
Postoperative wound suppuration	15 (21.7%)
<i>Clinical classification by Terblanche</i>	
grade I	123 (60.6%)
grade II	39 (19.2%)
grade III	18 (8.9%)
grade IV	23 (11.3%)

Note: data are presented as absolute values (relative), or mean ± standard deviation (extremes).

Immediate postoperative complications after surgical reconstruction operations were recorded in 69 (34.0%) cases. Most feared postoperative complication was the postoperative abscess, found at 1 (1.4%) patient. The situation was resolved by echo-guided percutaneous drainage.

Transitory bile leak during first 72 hours after surgery was most frequent, evaluated at 24 (34.8%) patients. This event did not require additional interventions, being clarified with the rehabilitation of intestinal passage after surgery.

Wound infection was recorded at 15 (21.7%) patients and was resolved by conservative aseptic dressings.

Alarming postoperative complications were partial anastomosis dehiscence established in 12 (17.4%) cases. These cases were resolved conservatively, due to intraoperative drainage with anastomosis drainage system both posteriorly and anteriorly together with transanastomotic drainage after Veolker.

Postoperative bleeding complications were encountered in version of wound hematoma – 9 (13.0%) cases, resolved by the cutting of infection through widened dressings with anesthesiologic potentiation.

Postoperative pulmonary complications were recorded in 7 (10.1%) cases, mostly pneumonia.

The serious consequences of biliary infection were scored in episodes of cholangitis at 1 (1.4%) patient, solved through targeted antibacterial and infusion therapy.

Monitorizarea postoperatorie

Evaluarea clinico-funcțională a rezultatelor la distanță a fost realizată în baza clasificării profesorului John Terblanche și colab. (1990), care este utilizat extensiv pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu reconstrucții biliare și reprezintă o scală de referință în domeniul dat:

- gradul I: nu există simptome biliare;
- gradul II: simptome tranzitorii, în prezent – niciun simptom;
- gradul III: simptome clare, care necesită terapie medicală;
- gradul IV: strictură recurentă care necesită corecție sau deces corelat.

Gradul I și II se consideră drept rezultat „excelent” și „bun”, gradul III – „rezonabil”, gradul IV – „slab” [22, 23].

Datele clinice, tratamentul chirurgical reconstructiv, rezultatele la distanță ale tratamentului chirurgical, în funcție de scorul Terblanche obținut, sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Compararea datelor clinice ale pacienților cu stricturi biliare benigne, în baza clasificării Terblanche.

Parametri	Lotul A, n=162 (79,8%) (Terblanche gr. I și II)	Lotul B, n= 41 (20,2%) (Terblanche gr. III și IV)	p
<i>Simptome și semne, abs. (%)</i>			
Colică biliară	75 (46,3%)	28 (68,3%)	<0,05
Icter	121 (74,7%)	36 (87,8%)	<0,05
Angiocolită	146 (90,1%)	38 (92,7%)	ns
Prurit cutanat	81 (50,0%)	23 (56,1%)	ns
Hepatomegalie	19 (11,7%)	13 (31,7%)	ns
Fistulă	109 (67,3%)	28(68,3%)	ns
Fatigabilitate	112 (69,1%)	28(68,3%)	ns
<i>Tratament chirurgical reconstructiv, abs. (%)</i>			
Bihepaticojejunostomie	11 (6,8%)	4 (9,8%)	ns
Hepaticojejunostomie	78 (48,1%)	24 (58,5%)	ns
Choledochojejunostomie	73 (45,1%)	13 (31,7%)	ns
<i>Complicații postoperatorii imediate în urma etapei de reconstrucție (n=69), abs. (%)</i>			
Pacienți cu complicații, total	38 (23,5%)	31 (75,6%)	<0,001
Abces hepatic – bilioragie	0 (0%)	1 (3,2%)	NA
Bilioragie pe dren de siguranță	12 (31,6%)	12 (38,7%)	ns
Colangită	0	1 (3,2%)	NA
Dehiscentă parțială de anastomoză	0	12 (38,7%)	NA
Hematom al plăgii postoperatorii	8 (21,1%)	1 (3,2%)	ns
Pneumonie	7 (18,4%)	0	NA
Supurația plăgii postoperatorii	11 (28,9%)	4 (12,9%)	ns
<i>Complicațiile la distanță în urma etapei de reconstrucție, (n=42), abs. (%)</i>			
Numărul total al pacienților	3 (1,9%)	39 (95,1%)	<0,001
Angiocolită cronică	0	10 (25,6%)	NA
Hepatită colestatică	1 (33,3%)	4 (10,3%)	NA
Strictură hepaticojejunal-anastomotică	1 (33,3%)	21 (53,8%)	ns
Strictură și calcul de fir	1 (33,3%)	3 (7,7%)	ns
Strictură și pseudo-anevrism	0	1 (2,6%)	NA

Notă: ns – statistic nesemnificativ (p≥0,05); NA – neaplicabil.

Postoperative monitoring

Clinical and functional evaluation of remote outcomes was performed based on the classification proposed by Professor John Terblanche *et al.* (1990), which is used to extensively to evaluate quality of life of patients with biliary reconstructions and presents a reference scale in this domain:

- grade I: no biliary symptoms;
- grade II: transient symptoms, at the moment no symptoms;
- grade III: clear symptoms requiring medical therapy;
- grade IV: recurrent stricture which needs correction or related death.

Grade I and II results are considered “excellent” and “good”, grade III – “reasonable” and grade IV – “poor” [22, 23].

Clinical data, reconstructive surgical treatment, remote results of the surgical treatment depending on the obtained Terblanche score, are presented in Table 5.

Table 5. Comparison of clinical data of patients with benign biliary strictures depending on Terblanche classification.

Parameters	Lot A, n=162 (79.8%) (Terblanche gr. I & II)	Lot B, n=41 (20.2%) (Terblanche gr. III & IV)	p
<i>Symptoms and signs, abs. (%)</i>			
Biliary colic	75 (46.3%)	28 (68.3%)	<0.05
Jaundice	121 (74.7%)	36 (87.8%)	<0.05
Angiocholitis	146 (90.1%)	38 (92.7%)	ns
Cutaneous pruritus	81 (50.0%)	23 (56.1%)	ns
Hepatomegaly	19 (11.7%)	13 (31.7%)	ns
Fistula	109 (67.3%)	28 (68.3%)	ns
Fatigue	112 (69.1%)	28 (68.3%)	ns
<i>Reconstructive surgical treatment, abs. (%)</i>			
Bihepaticojejunostomy	11 (6.8%)	4 (9.8%)	ns
Hepaticojejunostomy	78 (48.1%)	24 (58.5%)	ns
Choledochojejunostomy	73 (45.1%)	13 (31.7%)	ns
<i>Immediate postoperative complications following the reconstructive stage (n=69), abs. (%)</i>			
Patients with complications, total	38 (23.5%)	31 (75.6%)	<0.001
Liver abscess – bile leak	0 (0%)	1 (3.2%)	NA
Bile leak on safety drain	12 (31.6%)	12 (38.7%)	ns
Cholangitis	0	1 (3.2%)	NA
Partial dehiscence of anastomosis	0	12 (38.7%)	NA
Postoperative wound hematoma	8 (21.1%)	1 (3.2%)	ns
Pneumonia	7 (18.4%)	0	NA
Postoperative wound suppuration	11 (28.9%)	4 (12.9%)	ns
<i>Remote complications following reconstructive stage (n=42), abs. (%)</i>			
Total number of patients	3 (1.9%)	39 (95.1%)	<0.001
Chronic angiocholitis	0	10 (25.6%)	NA
Cholestatic hepatitis	1 (33.3%)	4 (10.3%)	NA
Hepaticojejunal-anastomosis stricture	1 (33.3%)	21 (53.8%)	ns
Stricture and thread gallstone	1 (33.3%)	3 (7.7%)	ns
Stricture and pseudoaneurysm	0	1 (2.6%)	NA

Note: ns – statistically not significant (p≥0.05); NA – non-applicable.

Durata medie de monitorizare a fost de $29,9 \pm 0,5$ de luni, cu extreme între 2 și 68 de luni. Rezultate excelente sau bune s-au obținut la 134 (66,01%) dintre pacienți, la restul 69 (33,9%) – rezultate rezonabile sau slabe.

Pacienții din grupul Terblanche I ($n=123$, 60,6%) au manifestat o însănătoșire durabilă și o lipsă de acuze din partea sistemului hepatobiliar, cu o reîncadrare integrală în activitatea socială.

Grupul Terblanche II ($n=39$, 19,2%) au prezentat doar episodice semne clinice tranzitorii pentru o hepato-biliopatie cronică, fără niciun impact. Starea era ținută sub control prin dietoterapie, hepatoprotectoare, prescrise ambulatoriu.

Grupul Terblanche III ($n=18$, 8,9%) a reprezentat pacienții cu acuze la momentul examenului periodic, cu teste de dereglare a funcției hepatobiliare. Toți ei au fost internați pentru tratament în staționar chirurgical pentru examinări suplimentare și tratament medicamentos.

Grupul Terblanche IV ($n=23$, 11,3%) l-au reprezentat pacienții cu recidivă de strictură de cale biliară și dereglare esențială a funcției hepatobiliare, pe fond de angiocolită de reflux sau hepatită colestatică severă. În toate cazurile au fost constatate stricturi ale hepaticojejunal-anastomozei, pentru care s-a efectuat plastia ei cu elemente tip Heineke-Mikulicz. Intervenția dată a avut drept scop lichidarea stricturii și refacerea anastomozei în limita țesuturilor prezente la linia de anastomoză. Toate cazurile au prezentat, intraoperator, un proces fibroblastic la nivel de hepatojejunostomie; ductul biliar nu era implicat nemijlocit, prezentând țesut normal. Acest moment a fost decisiv în omiterea necesității de a reface anastomoza și de a realiza doar o plastie a gurii de anastomoză, folosind numai sutură atraumatică de tipul PDS 5/0, amplasată într-un singur plan și cu drenare separată a ambelor canale hepatice. Drenurile s-au menținut până la 6 luni, având un rol de carcasă pentru stabilizarea formării gurii de anastomoză. Rezultatele postoperatorii au fost foarte bune.

Discuții

Scopul tratamentului reconstructiv al stricturilor biliare postoperatorii este asigurarea, pe termen lung, a unui flux biliar-enteral prin intermediul HJA și evitarea unei restricții ulterioare. Hepaticojejunoanastomoza a devenit, deja, un standard în reconstrucțiile biliare. Majoritatea studiilor, dedicate impactului hepaticojejunoanastomozelor pe ansa Roux, prezintă o rată de succes postoperator de la 90% la 98%. Există cercetări de evaluare la o distanță de peste 10 ani postoperator, care demonstrează o eficacitate clinică importantă a metodei, raportând rezultate bune de la 82% până la 98% din cazuri. Majoritatea chirurgilor care practică chirurgia reconstructivă biliară afirmă că aceste intervenții necesită o dotare clinică de performanță, o abordare multidisciplinară, un management chirurgical etapizat și, nu în ultimul rând, o experiență instituțională importantă. Asemenea condiții pot fi asigurate de Centre de excelență sau Clinici universitare, specializate în domeniu [13, 24-26].

Hepaticojejunoanastomoza permite excluderea refluxului entero-biliar, care este prezent în anastomozele hepaticodu-

Remote surveillance on average was 29.9 ± 0.5 months, with amplitude range from 2 to 68 months. Excellent or good results were obtained at 134 (66.01%) patients, while 69 (33.9%) remaining patients showed reasonable or weak results.

Patients from group Terblanche I ($n=123$, 60.6%) showed a sustainable recovery and a lack of complaints from the hepatobiliary system, with a full reinstatement in social activity.

Group Terblanche II ($n=39$, 19.2%) only episodically had clinical transient signs of a chronic liver and biliopathy, without any serious impact. These states were corrected by diet, hepatoprotective therapy, which were received episodically in the hospital.

Group Terblanche III ($n=18$, 8.9%) represented patients who presented complaints at the time of the tests exam and hepatobiliary function disorders. All of them required episodically surgical hospitalization for additional examinations and medical treatment.

Group Terblanche IV ($n=23$, 11.3%) accounted patients with recurrent biliary stricture and essential disturbance of hepatobiliary function on reflux angiocholitis background or of severe cholestatic hepatitis. In all cases were found strictures of hepaticojejunal-anastomosis, we performed plastic surgery of hepaticojejunal-anastomosis with plastic elements of Heineke-Mikulicz type. Intervention aimed to liquidate the stricture and anastomotic restoration within the present tissues on anastomosis line. All cases had an intraoperative fibroblastic process on hepaticojejunostomy level while the bile duct was not directly involved, presenting normal tissue. This moment was decisive in omitting the need to restore the anastomosis and achieve only a plasty of anastomosis mouth using 5/0 PDS atraumatic suture only in single plane and separate drainage of both liver channels. Drains were maintained for up to six months, having a housing role in order to stabilize the formation of the anastomosis mouth. The achieved postoperative results were very good.

Discussion

The purpose of reconstructive treatment of postoperative biliary strictures is to ensure long-term biliary-enteral flow through HJA and avoid a subsequent re-stricture. Hepaticojejunal-anastomosis has become a standard in biliary reconstruction. Most studies dedicated impact of hepaticojejunal-anastomosis on Roux loop present a postoperative success rate from 90 to 98%. There are present remote research evaluations of more than 10 years postoperatively which demonstrate a significant clinical efficacy of the established method with good results from 82% to 98% cases. Most surgeons practicing reconstructive biliary surgery say that these interventions require clinical performance equipment, a multidisciplinary approach, a staged surgical management and not last, an important institutional experience. These things are only possible in Centers of excellence or University clinics, specialized in the field [13, 24-26].

Hepaticojejunal-anastomosis will allow us to exclude entero-biliary reflux, which is present in hepatico-duodenal and jejunal anastomoses with short arm. Reflux is the cause

odenale și cele jejunale cu un braț scurt. Anume refluxul este cauza procesului inflamator cronic în arborele biliar, care induce proliferarea țesutului fibros, cu strictura gurii de anastomoză. Există două direcții de rezolvare a problemei date. Astfel, marea majoritate a chirurgilor a preferat perfecționarea tehnicii de formare a anastomozei cu material modern de sutură și montarea unui braț jejunale nu mai mic de 80-90 cm [27, 28, 29]. Cealaltă opțiune constă în modificarea gurii de anastomoză, cu efecte mecanice antireflux. Au existat, de asemenea, tentative de a modela valve artificiale la nivel de anastomoză, croite din mucoasa intestinală, cu scop de a o proteja de un eventual reflux. Aceste tipuri de stome, de regulă, erau eficiente pentru o perioadă scurtă de timp; pe termen lung, induceau progresarea țesutului fibros la nivel de anastomoză. Însă, abordarea dată este considerată una istorică. În prezent, este cert că niciun mecanism antireflux nu este eficient, dacă nu are o ansă Roux cu un braț de cel puțin 80 cm. Un braț bine preparat, cu vascularizare adecvată, permite evitarea refluxului biliar [22, 30].

În pofida realizărilor atinse, continuă să se noteze o letalitate înaltă (4-19%) și persistența recidivelor frecvente ale stricturilor de hepaticojejunoanastomoză (3-28%), fapte mențin domeniul dat în actualitatea de cercetare [31-35].

Concluzii

Rezultatele cercetării au demonstrat că intervențiile reconstructive ale căilor biliare principale, având la bază anastomozele biliojejunale pe ansă Roux, sunt eficiente în tratamentul stricturilor biliare benigne. Tratamentul chirurgical al stricturilor biliare postoperatorii este în raport direct cu nivelul localizării. Pentru stricturile Bismuth tip I, este optimă coledocojejunostomia termino-laterală cu ansă izolată în Y à la Roux. Pentru cele de tip II, soluția constă în coledocojejunostomie pe ansă izolată în Y à la Roux. Pentru cazurile stricturilor extinse în sus, hepaticojejunostomia pe ansă izolată în Y à la Roux pare a fi o soluție pertinentă. La pacienții cu stenoze de tip III, este preferabilă hepaticojejunostomia termino-laterală pe ansă izolată în Y à la Roux, cu o protejare transanastomotică separată a ductului hepatic drept și stâng. Pentru stricturile de tip IV, este preferată aplicarea bihepaticojejunostomiei pe ansă izolată Roux și drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice.

Considerăm că stratificarea riscului perioperatoriu, pregătirea preoperatorie adecvată și alegerea tehnicii chirurgicale potrivite ale hepaticojejunostomiei în cazul stricturilor biliare postoperatorii face intervenția sigură chiar și pentru pacienții vârstnici.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

of chronic inflammatory process in the biliary tree which evolves with the progress of fibrous tissue and as a result we have stricture of anastomosis mouth. There are two directions of solving this problem. The vast majority went about perfecting the art of forming anastomosis with modern suture material and performing a jejunal arm not less than 80-90 cm [27, 28, 29]. The other option is formation of variations of anastomosis mouth with antireflux mechanical effects. There were also tentatives to model artificial valves, cut from intestinal mucosa which protect from any reflux. These types of stomy were usually effective for a short period of time and doomed to long-term progression of fibrous tissue at the anastomosis level. This approach is considered to be passed to history. In present, it is sure that no antireflux mechanism is efficient if it does not have a Roux loop with an arm of at least 80 cm. Only a well-prepared arm with adequate vascularity will allow us to avoid bile reflux [22, 30].

Neverminded the achieved results, there is a high lethality (4-19%) and frequent recurrences of hepaticojejunal-anastomosis stricture (3-28%), which proves that the tab remains a topical issue for further research [31-35].

Conclusions

Research results showed that reconstructive interventions of main bile ducts, based on biliojejunal anastomosis on the Roux loop are effective surgical techniques for the treatment of benign biliary strictures. Surgical treatment of postoperative biliary strictures is directly related to the localization level. For strictures of Bismuth type I is optimal an end-to-side choledocojejunostomy with isolated in Y à la Roux loop. For the type II, solution consists of choledocojejunostomy on the isolated in Y à la Roux loop. For situations where we have upwards extension of stricture, hepaticojejunostomy on isolated in Y à la Roux loop seems to be a pertinent solution. For patients with stenosis of type III an end-to-side hepaticojejunostomy on isolated in Y à la Roux with separate transanastomotic protection of left and right hepatic ducts, is preferable. For strictures of type IV is the preferred the application of bihepaticojejunostomy on isolated Roux loop and mandatory transanastomotic drainage of both liver channels.

We consider that stratification of preoperative risk, adequate preoperative preparation and choice of surgical technique for hepaticojejunostomy in case of postoperative biliary strictures – make the intervention safe even for elderly patients.

Declaration of conflicting interests

The author declares lack of interest conflict.

Referințe / references

1. MacFadyen B., Vecchio R., Ricardo A., Mathis C. Bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: the United States experience. *Surg. Endos*, 1998; 12: 315-321.
2. Malik A., Rather S., Bari S., Wani K. Long-term results of choledochoduodenostomy in benign biliary obstruction. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2012; 4: 36-40.
3. Katabathina V., Dasyam A., Dasyam N., Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MRI imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *RadioGraphics*, 2014; 34: 565-586.
4. Chapman W., Havelly A., Blumgart L., Benjamin I. Postcholecystectomy bile duct strictures: management and outcome in 130 patients. *Arch. Surg.*, 1995; 130: 597-604.
5. Csendes A., Diaz C., Burdiles P. *et al.* Indications and results of hepaticojejunostomy in benign strictures of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*, 1992; 39: 333-336.
6. Lai E., Lau W. Mirizzi syndrome: history, present and future development. *ANZ J. Surg.*, 2006; 76: 251-257.
7. Lillemoe K. Current management of bile duct injury. *British Journal of Surgery*, 2008; 95: 403-405.
8. Terblanche J., Worthley C., Spence R., Krige J. High or low hepaticojejunostomy for bile duct strictures? *Surgery*, 1990; 108 (5): 828-834.
9. De Palma G., Galloro G., Romano G. Long-term follow-up after endoscopic biliary stent placement for bile duct strictures from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50 (53): 1229-1231.
10. Jabłońska B., Lampe P., Olakowski M., Górka Z., Lekstan A., Gruszka T. Hepaticojejunostomy vs. end-to-end biliary reconstructions in the treatment of iatrogenic bile duct injuries. *Journal of Gastrointest. Surgery*, 2009; 13: 1084-1093.
11. Bismuth H., Majno P. Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World Journal of Surgery*, 2001; 25: 1241-1244.
12. Costamagna G., Boškoski I. Current treatment of benign biliary strictures. *Ann. Gastroenterol.*, 2013; 26 (1): 37-40.
13. Flum D., Cheadle A., Prael C. *et al.* Bile duct injury during cholecystectomy and survival in medicare beneficiaries. *JAMA*, 2003; 290: 2168-2173.
14. Lau W., Lai E., Lau S. Management of bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy: a review. *ANZ J. Surg.*, 2010; 80: 75-81.
15. Nealon W., Urrutia F. Long-term follow-up after bilio-enteric anastomosis for benign bile duct stricture. *Ann. Surg.*, 1996; 223: 639-648.
16. Hirano S., Tanaka E., Tsuchikawa T. *et al.* Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 2012; 19: 203-209.
17. Agarwal A., Gupta V., Singh S., Agarwal S., Sakhuja P. Management of patients of postcholecystectomy benign biliary stricture complicated by portal hypertension. *Am. J. Surg.*, 2008; 195 (4): 421-426.
18. Stewart L., Way L. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Factors that influence the result of treatment. *Arch. Surg.*, 1995; 130: 1123-1129.
19. Tocchi A., Mazzoni G., Liotta G. *et al.* Management of benign biliary strictures: biliary enteric anastomosis vs. endoscopic stenting. *Arch. Surg.*, 2000; 135: 153-157.
20. Schiappa J. Iatrogenic lesions of the biliary tract. *Acta Chirurgica Belgica*, 2008; 108: 171-185.
21. Kozicki I., Bielecki K., Kawalaski A., Krolicki L. Repeated reconstruction for recurrent benign bile duct stricture. *Br. J. Surg.*, 1994; 81: 677-679.
22. Hotineanu V., Ferdohleb A. Strategia chirurgicală în leziunile biliare postoperatorii și stricturile biliare benigne. Chișinău, Editura Lexon-Prim, 2016; 148 p.
23. Dadhwal U., Kumar V. Benign bile duct strictures. *Medical Journal Armed Forces India*, 2012; 68: 299-303.
24. Azagra J., De Simone P., Goegen M. Is there a place for laparoscopy in management of postcholecystectomy biliary injuries? *World Journal of Surgery*, 2001; 25 (10): 1331-1334.
25. Lillemoe K., Martin S., Cameron J. *et al.* Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: follow-up after combined surgical and radiologic management. *Ann Surg*, 1997; 225: 459-471.
26. Tsui T., Schlitt H., Obed A. Prospective evaluation of biliary reconstruction with duct-to-duct continuous suture in adult live donor liver transplantation. *Langenbecks Arch Surgery*, 2011; 396 (2): 209-215.
27. Jabłońska B. *et al.* Long-term results in the surgical treatment of iatrogenic bile duct injuries. *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 2010; 82 (6): 354-361.
28. Stewart L. Bile duct injuries: spectrum, mechanism of injury, and their prevention. *Surgical Clinics of North America*, 1994; 79 (1): 109-129.
29. Tocchi A., Costa G., Lepre L. *et al.* The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures. *Ann. Surg.*, 1996; 224: 162-167.
30. Fletcher D., Hobbs M., Tan P. *et al.* Complications of cholecystectomy: risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography: a population-based study. *Ann. Surg.*, 1999; 229: 449-457.
31. Costamagna G., Familiari P., Tringali A., Mutignani M. Multidisciplinary approach to benign biliary strictures. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 2007; 10 (2): 90-101.
32. Mercada M. Early versus late repair of bile duct injuries. *Surg. Endosc.*, 2006; 20 (11): 1644-1647.
33. Moraca R., Faye T., Lee R., John A., Ryan L., Traverso W. Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy. *Arch. Surg.*, 2002; 137 (8): 889-894.
34. Zhang X., Tian Y., Xu Z., Wang L., Hou C., Ling X., Zhou X. An end-to-end anastomosis model of guinea pig bile duct: a 6-mo observation. *World J. Gastroenterol.*, 2011; 17 (6): 789-795.
35. Stilling N., Fristrup C., Wettergren A. *et al.* Long-term outcome after early repair of iatrogenic bile duct injury. A national Danish multicentre study. *HPB*, 2015; 17: 394-400.

ARTICOL DE CERCETARE

Elaborarea și validarea metodei spectrofotometrice în ultraviolet și vizibil de dozare a fluocinolonului acetonid dintr-un unguent combinat: studiu experimental

Elena Donici^{1*}

¹Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 28.06.2017

Data acceptării spre publicare: 15.09.2017

Autor corespondent:

Elena Donici, asistent universitar

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: elena.donici@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Development and validation of spectrophotometric method in ultraviolet and visible of assay of fluocinolone acetonide from a combined ointment: experimental study

Elena Donici^{1*}

¹Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 28.06.2017

Accepted for publication on: 15.09.2017

Corresponding author:

Elena Donici, assistant professor

Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: elena.donici@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu există o metodă de dozare a fluocinolonului acetonid aflat în asociere cu izohidrafuralul într-un unguent combinat. Această formă farmaceutică se cercetează experimental în vederea elaborării Documentelor Analitice de Normare a calității.

Ipoteza de cercetare

Dozarea substanțelor medicamentoase într-o formă farmaceutică reprezintă un indicator important și obligatoriu la determinarea calității medicamentului, fiind inclus în Documentele Analitice de Normare a calității.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată a fost elaborată și validată o metodă de dozare a fluocinolonului acetonid aflat în asociere cu o altă substanță activă – izohidrafural, în aceeași formă farmaceutică.

Rezumat

Introducere. Cercetarea a fost inițiată cu scopul de a elabora și valida o metodă de dozare a fluocinolonului acetonid din unguentul combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolon acetonid. A fost selectată o metodă fizico-chimică modernă: spectroscopia în ultraviolet și vizibil.

Material și metode. În cercetarea experimentală s-a utilizat unguentul combinat cu conținut de izohidrafural și fluo-

What is not known yet, about the topic

There is no method of assay of fluocinolone acetonide, which is in association with isohydrofural in a combined ointment. This dosage form is investigated experimentally for the development of Analytical Quality Control documents.

Research hypothesis

The assay of drug substances in a dosage form is an important and mandatory indicator for determining the quality of the drug and is included in the Analytical Quality Control documents.

Article's added novelty on this scientific topic

For the first time, a method of assay of fluocinolone acetonide in combination with another active drug substance – isohydrofural in the same dosage form, has been developed and validated.

Abstract

Introduction. The research was initiated with the purpose of development and validation of a method of assay of fluocinolone acetonide from the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide. A modern physico-chemical method has been selected: ultraviolet and visible spectroscopy.

Material and methods. In experimental research, it was

cinolon acetonid, care a fost preparat în condiții de laborator. În calitate de substanțe active au servit fluocinolonul acetonid (*Sigma Aldrich*, concentrația 99,9%) și izohidrafuralul, sintetizat la Catedra de chimie organică a Universității de Stat din Moldova (concentrația 99,9%). De asemenea, s-a întrebuițat standardul analitic de fluocinolon acetonid (*Sigma Aldrich*, concentrația 99,9%). Aparatul utilizat a constituit: spectrofotometrul *Agilent Technologies* 95-00, o pereche de cuve din cuarț cu grosimea stratului de 10 mm, balanță analitică *OHAUS DV215 CD* și veselă chimică de laborator. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului SPSS 10.5.

Rezultate. La înregistrarea spectrului în ultraviolet și vizibil, fluocinolonul acetonid a prezentat în apă un maxim de absorbție la 241 nm. Metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil elaborată a fost validată după parametri: liniaritate, specificitate, limită de detecție, limită de cuantificare, precizie, acuratețe și robustețe.

Concluzii. A fost elaborată o metodă spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil de dozare a fluocinolonului acetonid dintr-un unguent combinat cu izohidrafural. Rezultatele validării demonstrează că metoda elaborată este simplă, rapidă, exactă și reproductibilă. Astfel, metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil, elaborată și validată, ar putea fi inclusă în Documentele Analitice de Normare a calității unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolon acetonid.

Cuvinte cheie: fluocinolon acetonid, dozare, unguent, spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil, validare, izohidrafural.

Introducere

Din punct de vedere structural, fluocinolonul acetonid este un glucocorticoid, derivat al hormonilor naturali adrenocorticali: hidrocortizonul și corticosteronul. Datorită efectelor terapeutice antiinflamatoare, antialergice și antipruritice pe care le exercită la nivelul pielii, fluocinolonul acetonid este utilizat în diverse afecțiuni cutanate precum dermatite, psoriazis, lupus eritematos etc [1]. Exită sub diverse forme farmaceutice pentru uz extern: creme, unguente, loțiuni și geluri [1].

Izohidrafuralul este un derivat nou al 5-nitrofuranelor și posedă o acțiune antimicrobiană bine marcată, mai mare decât a nitrofurului de la 2 până la 20 de ori față de diverse microorganisme gram pozitive și gram negative [2]. Un avantaj îl constituie faptul că este o substanță medicamentoasă autohtonă, fiind mai accesibilă [2].

Combinarea izohidrafuralului și fluocinolonului acetonid într-o formă farmaceutică pentru uz extern, unguent, va contribui la facilitarea tratamentului diverselor afecțiuni cutanate infectate și inflamatorii. În cadrul Laboratorului de analiză, standardizare și controlul medicamentelor al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, se fac cercetări privind elaborarea Documentelor Analitice de Normare a calității unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolon acetonid.

Determinarea cantitativă a unei substanțe medicamentoase într-o formă farmaceutică este un indicator esențial și obligatoriu la verificarea calității medicamentului. Deoarece

used the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide, which was prepared under laboratory conditions. The active drug substances were fluocinolone acetonide (*Sigma Aldrich*, 99.9% concentration) and isohydrofural, which was synthesized at the Chair of organic chemistry of the State University of Moldova (99.9% concentration). It was used the apparatus: *Agilent Technologies* 95-00 spectrophotometer, a pair of 10 mm quartz cuvettes, the *OHAUS DV215 CD* analytical torque and laboratory glassware. The obtained results were statistically processed using SPSS 10.5 software.

Results. Fluocinolone acetonide had a maximum of absorption at 241 nm in water at the recording of the ultraviolet and visible spectrum. The developed ultraviolet and visible spectrophotometric method has been validated by the parameters: linearity, specificity, detection limit, quantification limit, precision, accuracy and robustness.

Conclusions. It was developed a spectrophotometric method in ultraviolet and visible of assay of fluocinolone acetonide from a combined ointment containing isohydrofural. The results of validation demonstrate that the developed method is simple, rapid, accurate and reproducible. Thus, the developed and validated spectrophotometric method in ultraviolet and visible could be included in the Analytical Quality Control documents of the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide.

Key words: fluocinolone acetonide, assay, ointment, ultraviolet and visible spectrophotometry, validation, isohydrofural.

Introduction

Fluocinolone acetonide is a glucocorticoid, derivative of adrenocortical natural hormones: hydrocortisone and corticosterone. Fluocinolone acetonide is used in various dermatological diseases such as dermatitis, psoriasis, lupus erythematosus etc. due to its therapeutic dermatological effects: anti-inflammatory, anti-allergic and anti-pruritic [1]. There are different dosage forms of fluocinolone acetonide for external use: creams, ointments, lotions and gels [1].

Isohydrofural is a new derivative of 5-nitrofurane, which has an antimicrobial activity against different gram-positive and gram-negative microorganisms from 2 to 20 times higher than that of nitrofurane [2]. An advantage is that it is an indigenous drug substance, being more accessible [2].

The combination of isohydrofural and fluocinolone acetonide in a dosage form for external use, ointment, will improve the treatment of different infected and inflammatory dermatological diseases. The Analytical Quality Control documents of the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide are developed at the Laboratory of Analysis, Standardization and Control of Drugs of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy.

The assay of a drug substance in a dosage form is an essential and mandatory parameter for verifying the quality of drugs. There is no method of assay of the active drug substances from the combined ointment containing isohydrofural

ce unguentul combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolon acetamid se află la etapa de cercetare experimentală în laborator, nu există o metodă de determinare cantitativă a substanțelor active, aflate în comun.

Revista literaturii, referitoare la dozarea substanțelor medicamentoase fluocinolon acetamid și izohidrafural, individual, precum și în formele lor farmaceutice existente, denotă utilizarea pe larg a metodelor fizico-chimice de analiză [3-6]. Pentru determinarea cantitativă a fluocinolonului acetamid din unguentul combinat, a fost selectată metoda spectrofotometrică UV-VIS, care s-a dovedit a fi o metodă simplă, rapidă și exactă [3].

Material și metode

Cercetările experimentale au fost efectuate în cadrul Catedrei de chimie farmaceutică și toxicologică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și în cadrul Laboratorului de analiză, standardizare și controlul medicamentelor al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Elaborarea metodei de dozare a fluocinolonului acetamid din unguentul combinat s-a efectuat în baza prevederilor ghidurilor Conferinței Internaționale de Armonizare „Q2R1: Pentru proceduri analitice și validare” [7].

În studiu s-a utilizat unguentul combinat, preparat în condiții de laborator. În calitate de substanțe active au servit fluocinolonul acetamid (*Sigma Aldrich*, concentrația 99,9%) și izohidrafuralul, sintetizat la Catedra de chimie organică a Universității de Stat din Moldova (concentrația 99,9%). De asemenea, s-a întrebunțat standardul analitic de fluocinolon acetamid (*Sigma Aldrich*, concentrația 99,9%).

Aparatură utilizată: spectrofotometrul *Agilent Technologies* 95-00, cuve din cuarț cu grosimea stratului de 10 mm, balanță analitică *OHAUS DV215 CD*.

La finalul cercetărilor s-a calculat concentrația fluocinolonului acetamid din unguentul combinat, în grame, utilizând formula de calcul ce are la bază legea Bouguer-Lambert-Beer, cu aplicarea soluției standard de fluocinolon acetamid:

$$X = \frac{A_x \times m_{st} \times V_{pst}}{A_{st} \times m_{ung} \times V_{px}} \times P, \text{ în care:}$$

A_x – absorbanta soluției probă;
 A_{st} – absorbanta soluției standard;
 m_{st} – masa standardului de fluocinolon acetamid, g;
 m_{ung} – masa unguentului luat pentru analiză, g;
 V_{pst}, V_{px} – diluțiile folosite la prepararea probelor și soluțiilor standard, ml;
 P – masa totală a unguentului, g.
 Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului SPSS 10.5.

Rezultate

Inițial au fost înregistrate spectrele de absorbție ale soluției standard de fluocinolon acetamid cu concentrația 10 μg/ml, soluției probă de fluocinolon acetamid cu concentrația 10 μg/ml și a soluției martor, preparate în aceleași condiții (Figura 1).

and fluocinolone acetonide as it is at the stage of experimental laboratory research.

The literature review of the assay of the drug substances: fluocinolone acetonide and isohydrofural and of them from their dosage forms indicates a widespread use of the physico-chemical methods of analysis [3-6]. The UV-VIS spectrophotometric method was selected for the assay of fluocinolone acetonide from the combined ointment, which is a simple, rapid and accurate method [3].

Material and methods

The experimental researches were made at the Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy and at the Laboratory of Analysis, Standardization and Control of Drugs of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

The elaboration of the method of assay of fluocinolone acetonide from the combined ointment was performed on the basis of the guidelines of the International Harmonization Conference „Q2R1: For analytical procedures and validation” [7].

For the experimental research, it was used the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide, which was prepared under laboratory conditions. The active drug substances were fluocinolone acetonide (*Sigma Aldrich*, 99.9% concentration) and isohydrofural, which was synthesized at the Chair of Organic Chemistry of the State University of Moldova (99.9% concentration). Also it was used the analytical standard of fluocinolone acetonide (*Sigma Aldrich*, 99.9% concentration).

It was used the apparatus: *Agilent Technologies* 95-00 spectrophotometer, a pair of 10 mm quartz cuvettes, the *OHAUS DV215 CD* analytical torque and laboratory glassware.

At the end of the research, the concentration of fluocinolone acetonide in the combined ointment, was calculated, in grams, using the Bouguer-Lambert-Beer law formula and the standard solution of fluocinolone acetonide:

$$X = \frac{A_x \times m_{st} \times V_{pst}}{A_{st} \times m_{ung} \times V_{px}} \times P, \text{ in which:}$$

A_x – absorbance of the sample solution;
 A_{st} – absorbance of the standard solution;
 m_{st} – mass of the standard fluocinolone acetonide, g;
 m_{ung} – mass of ointment taken for analysis, g;
 V_{pst}, V_{px} – the dilutions used to prepare samples and standard solutions, ml;
 P – total ointment mass, g.
 The obtained results were statistically processed using SPSS 10.5 software.

Results

Initially, it was recorded the spectra of 10 μg/ml standard solution of fluocinolone acetonide, 10 μg/ml sample solution of fluocinolone acetonide and blank solution, which were prepared under the same conditions (Figure 1).

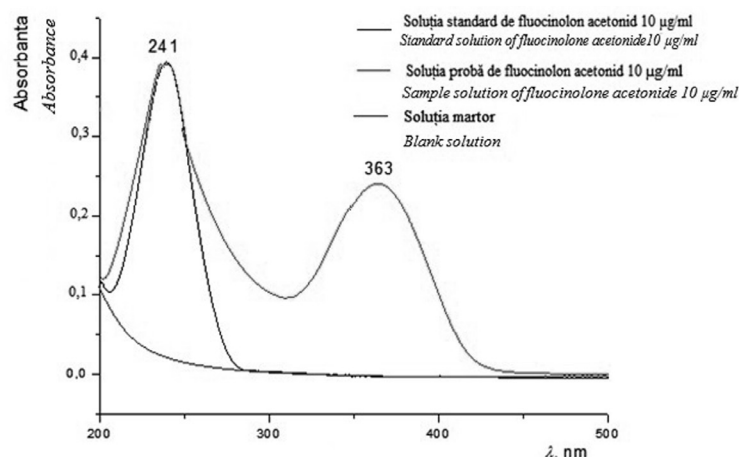


Fig. 1 Spectrele de absorbție ale soluțiilor standard, probă de fluocinolon acetonid 10 µg/ml și a probei martor.

Fig. 1 Spectra of absorption of standard, sample solutions of fluocinolone acetonide 10 µg/ml and blank solution.

Liniaritatea

S-a determinat absorbanta a șase soluții standard de fluocinolon acetonid cu concentrațiile: 2, 4, 6, 8, 10 și 20 µg/ml la lungimea de undă 241 nm. Determinările au fost repetate de 3 ori, deviația standard calculată fiind egală cu 0,004. În baza rezultatelor obținute, a fost trasată dreapta de etalonare (Figura 2).

Selectivitatea

O probă martor a fost analizată spectrofotometric UV-VIS. Valoarea absorbantei la lungimea de undă maximă de absorbție a fluocinolonului acetonid – 241 nm este 0,03 (Figura 2).

Precizia

A. Repetabilitatea. S-au analizat 6 probe de unguent cu concentrația fluocinolonului acetonid 10 µg/ml în aceeași zi și în aceleași condiții (Tabelul 1).

B. Precizia intermediară. S-au analizat 6 probe de unguent cu concentrația fluocinolonului acetonid 10 µg/ml în zile diferite, dar în aceleași condiții (Tabelul 1).

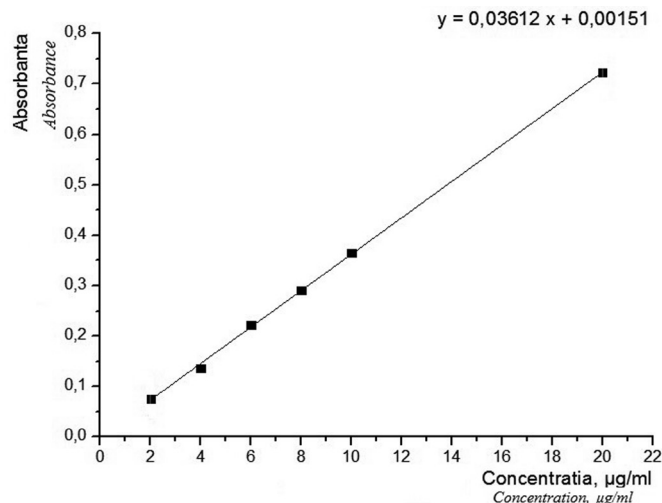


Fig. 2 Dreapta de etalonare a fluocinolonului acetonid.

Fig. 2 Calibration curve of fluocinolone acetonide.

Linearity

It was determined the absorbance of six standard solutions of fluocinolone acetonide with concentrations of 2, 4, 6, 8, 10 and 20 µg/ml at the wavelength of 241 nm. The determinations were repeated 3 times, the standard deviation was 0.004. The calibration curve was drawn using the obtained results (Figure 2).

Selectivity

A blank sample was analyzed by UV-VIS spectrophotometric method. The value of absorbance at the maximum wavelength of absorption of fluocinolone acetonide – 241 nm is 0.03 (Figure 2).

Precision

A. Repetability. Six samples of ointment having the concentration of fluocinolone acetonide 10 µg/ml were analyzed on the same day and under the same conditions (Table 1).

B. Intermediate precision. Six samples of ointment having the concentration of fluocinolone acetonide 10 µg/ml were analyzed on different days, but under the same conditions (Table 1).

Tabelul 1. Rezultatele repetabilității și preciziei intermediare.

Table 1. Results of repeatability and intermediate precision.

Nr. No.	Repetabilitatea Repeatability		Precizia intermediară Intermediate precision	
	Absorbanța Absorbance	Concentrația, g Concentration, g	Absorbanța Absorbance	Concentrația, g Concentration, g
1	0,37702	0,02503	0,37708	0,02524
2	0,37225	0,02524	0,37624	0,02519
3	0,36748	0,02460	0,36941	0,02473
4	0,37082	0,02482	0,37012	0,02478
5	0,37129	0,02485	0,37029	0,02479
6	0,37177	0,02489	0,37077	0,02482
Media Average	0,37177	0,02491	0,37232	0,02492
Deviația standard Standard deviation	0,0031	0,0002	0,0034	0,0002
Deviația standard relativă,% Relative standard deviation, %	0,827	0,864	0,9136	0,9136

Limita de detecție a fost determinată folosind formula de calcul: $LOD = (3,3 \times SD)/a$, în care:

LOD – limita de detecție;

SD – deviația standard;

a – panta dreptei de etalonare.

Valoarea limitei de detecție calculată este egală cu 0,365.

Limita de cuantificare a fost determinată folosind formula de calcul: $LOQ = (10 \times SD)/a$, în care:

LOQ – limita de cuantificare;

SD – deviația standard;

a – panta dreptei de etalonare.

Valoarea limitei de cuantificare calculată este egală cu 1,107.

Exactitatea metodei a fost determinată prin metoda îmbogățirii probelor, fiind calculat procentul recuperării. Pentru fiecare nivel de concentrație, determinările au fost efectuate în triplicat (Tabelul 2).

Robustețea metodei a fost cercetată prin variația lungimii de undă maxime de absorbție a fluocinolonului acetonid. Determinările au fost repetate de 3 ori pentru fiecare lungime de undă testată pe o probă a fluocinolonului acetonid cu concentrația 10 $\mu\text{g/ml}$ (Tabelul 3).

Discuții

Pentru elaborarea metodei de dozare spectrofotometrice, inițial s-a determinat lungimea de undă maximă de absorbție a fluocinolonului acetonid prin prepararea unei soluții standard apoase de fluocinolon acetonid cu concentrația 10 $\mu\text{g/ml}$. S-a înregistrat spectrul de absorbție al soluției standard

The limit of detection was determined using the equation: $LOD = (3.3 \times SD)/a$, in which:

LOD – limit of detection;

SD – standard deviation;

a – slope of the calibration curve.

The limit of detection was calculated and was found to be 0.365.

The limit of quantification was determined using the equation: $LOQ = (10 \times SD)/a$, in which:

LOQ – limit of quantification;

SD – standard deviation;

a – slope of the calibration curve.

The limit of quantification was calculated and was found to be 1.107.

The accuracy of the method was determined by the sample enrichment method, and the percentage of recovery was calculated. For each concentration level, determinations were made in triplicate (Table 2).

The robustness of the method was investigated by varying the maximum absorption wavelength of fluocinolone acetonide. The determinations were repeated 3 times for each test wavelength of a 10 $\mu\text{g/ml}$ fluocinolone acetonide sample (Table 3).

Discussion

To develop the spectrophotometric method of assay, the maximum absorption wavelength of acetonide fluocinolone was initially determined by preparing a standard aqueous solution of fluocinolone acetonide at a concentration of 10

Tabelul 2. Rezultatele exactității metodei elaborate de dozare a fluocinolonului acetonid din unguentul combinat.

Table 2. Results of accuracy of developed method of assay of fluocinolone acetonide from the combined ointment.

Nivelele de concentrație, % <i>Level of concentration, %</i>	Concentrația probei, $\mu\text{g/ml}$ <i>Concentration of sample, $\mu\text{g/ml}$</i>	Concentrația teoretică a probei cu adaos, $\mu\text{g/ml}$ <i>Theoretical concentration of spiked sample, $\mu\text{g/ml}$</i>	Concentrația în proba cu adaos \pm SD, $\mu\text{g/ml}$ (n=3) <i>Concentration in spiked sample \pm SD, $\mu\text{g/ml}$ (n=3)</i>	Recuperare \pm SD, % <i>Recovery \pm SD, %</i>
80	5	13	12,99 \pm 0,01	99,91 \pm 0,055
100	5	15	15,02 \pm 0,02	99,84 \pm 0,051
120	5	17	16,89 \pm 0,02	101,77 \pm 0,51

Notă: SD – deviația standard.

Note: SD – standard deviation.

Tabelul 3. Rezultatele robusteții metodei spectrofotometrice UV-VIS de dozare a fluocinolonului acetonid din unguentul combinat.

Table 3. Results of the robustness of UV-VIS spectrophotometric method of assay of fluocinolone acetonide from the combined ointment.

Nr. <i>No.</i>	Valorile absorbanței <i>Absorbance values</i>		
Lungimea de undă <i>Wavelength</i>	240 nm	241 nm	242 nm
1	0,37202	0,37364	0,37551
2	0,37112	0,37412	0,37612
3	0,37151	0,37422	0,37541
Media / <i>Average</i>	0,37155	0,37399	0,37568
Deviația standard / <i>Standard deviation</i>	0,00045	0,00031	0,00038
Deviația standard relativă, % <i>Relative standard deviation, %</i>	0,121	0,083	0,102

obținute în regiunea 200-500 nm. Absorbția maximă s-a observat la 241 nm.

Metoda elaborată a prezentat liniaritate în limitele concentrațiilor 2-20 µg/ml, coeficientul de corelație fiind 0,99946 și ecuația regresiei liniare: $y=0,03612 \times x + 0,00151$.

Metoda de dozare elaborată este selectivă, deoarece spectrul probei martor a prezentat o absorbție infimă la 241 nm.

Rezultatele repetabilității și preciziei intermediare denotă că metoda elaborată este precisă, valorile deviației standard relative fiind mai mici decât 2%, în ambele cazuri.

Metoda de dozare elaborată este exactă, deoarece valorile medii ale recuperării la nivelele de concentrație 80%, 100% și 120% au fost apropiate de 100% și deviațiile standard calculate sunt mai mici decât 1.

Variația maximumului de absorbție a fluocinolonului acetonid cu ± 1 nu a avut influență majoră asupra valorilor absorbanțelor, deviațiile standard relative fiind mai mici decât 1.

Concluzii

A fost elaborată o metodă spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil de dozare a fluocinolonului acetonid dintr-un unguent combinat cu izohidrafural. Rezultatele validării demonstrează că metoda elaborată este simplă, rapidă, exactă și reproductibilă. Astfel, metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil elaborată și validată ar putea fi inclusă în Documentele Analitice de Normare a calității unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolon acetonid.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Referințe / references

1. Patel A. Development and validation of stability indicating HPTLC method for simultaneous estimation of fluocinolone acetonide and miconazole nitrate in ointment. *Austin Chromatogr.*, 2014; 1 (5): 1023-1032.
2. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Țapcov V., Gulea A., Bârcă M., Bodrug M., Colțun M. Substanțe antibacteriene și antifungice noi din materia primă locală. *Akademos*, 2010; 2 (17): 66-75.
3. Chmielewska A., Konieczna L., Lamparczy H. Development of a reversed phase HPLC method for analysis of fluocinolone acetonide in gel and ointment. *Acta Chromatography*, 2006; 16: 80-91.
4. European Pharmacopoeia 7.0, 2011; 2041-2042.
5. United States Pharmacopoeia 30, NF 25. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 2007; 2263-2264.
6. British Pharmacopoeia, 2009; Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances Fluocinolone Acetonide.
7. ICH Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedure: Methodology. In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. November 2005. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf (accesat pe 12.02.2017).

µg/ml. The absorption spectrum of the standard solution in 200-500 nm region was recorded. Maximum absorption was at 241 nm.

The developed method presented linearity within the limits of 2-20 µg/ml, the correlation coefficient being 0.99946 and the equation of the linear regression: $y=0.03612 \times x + 0.00151$.

The developed assay method is selective, because the blank spectrum had a slight absorption at 241 nm.

The results of repeatability and intermediate precision indicate that the developed method is accurate, the relative standard deviation was less than 2% in both cases.

The developed assay method is accurate because the mean recovery values at 80%, 100% and 120% concentration levels were close to 100% and the calculated standard deviations are less than 1.

The variation of the maximum absorption of fluocinolone acetonide by ± 1 had no major influence on the absorbance values, the relative standard deviations was less than 1.

Conclusions

It was developed a spectrophotometric method in ultraviolet and visible of assay of fluocinolone acetonide from a combined ointment with isohydrofural. The results of validation demonstrate that the developed method is simple, rapid, accurate and reproducible. Thus, the developed and validated spectrophotometric method in ultraviolet and visible could be included in the Analytical Quality Control documents of the combined ointment containing isohydrofural and fluocinolone acetonide.

Declaration of the conflict of interests

The author declares lack of any conflict of interests.

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea igienică comparativă a calității apei din diferite surse ale Republicii Moldova: studiu descriptiv

Maxim Mogorean^{1,3*}, Vladimir Bernic^{†3}, Elena Ciobanu^{†2}, Catalina Croitoru^{†2}, Serghei Cebanu^{†1,3}

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

²Catedra de igienă generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Centrul Național de Sănătate Publică.

Data primirii manuscrisului: 04.06.2017
Data acceptării spre publicare: 06.09.2017

Autor corespondent:

Maxim Mogorean, doctorand
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: maxim.mogorean@inbox.ru

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu sunt actualizate datele referitor la gradul de mineralizare și al prezenței grupei de azotiți (nitrați, nitriți) în apa potabilă, provenită din diferite surse și regiuni ale Republicii Moldova.

Ipoteza de cercetare

Gradul de mineralizare și concentrația nitraților și nitriților în apa potabilă posedă o variabilitate semnificativă pe teritoriul Republicii Moldova.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost actualizate datele referitor la gradul de mineralizare și a concentrației de nitrați și nitriți în apa potabilă provenită din diferite surse și regiuni ale Republicii Moldova.

Rezumat

Introducere. În Republica Moldova, sursele de apă sunt repartizate neuniform în teritoriu. Populația folosește în scop potabil apa din diverse straturi acvifere, care are particularități deosebite ale chimismului. Managementul necorespunzător al deșeurilor, nerespectarea regulilor sanitare și măsurilor de protecție ale surselor de apă sunt principalele cauze ale înrăutățirii calității apei din fântâni. Problema apei potabile sigure, în ultimii ani, a devenit o problemă esențială pentru securitatea națională în domeniul sănătății publice.

RESEARCH ARTICLE

Comparative hygienic assessment of the water quality from different sources of the Republic of Moldova: descriptive study

Maxim Mogorean^{1,3*}, Vladimir Bernic^{†3}, Elena Ciobanu^{†2}, Catalina Croitoru^{†2}, Serghei Cebanu^{†1,3}

¹Chair of hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of general hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³National Center of Public Health, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 04.06.2017
Accepted for publication on: 06.09.2017

Corresponding author:

Maxim Mogorean, PhD student
Chair of hygiene

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: maxim.mogorean@inbox.ru

What is not known yet, about the topic

Data concerning the water mineralization level and the nitrogen group (nitrites, nitrates) presence in the potable water coming from different water sources and regions of the Republic of Moldova is not updated.

Research hypothesis

The mineralization level and the nitrites and nitrates concentration in the potable water have a significant variability on the territory of the Republic of Moldova.

Article's added novelty on this scientific topic

Data concerning the mineralization level and the nitrites and nitrates concentration in the potable water coming from different sources and regions of the Republic of Moldova has been updated.

Abstract

Introduction. In the Republic of Moldova, water sources are unevenly distributed on the territory. The population uses for drinking purposes the water from different aquifer layers, which has special peculiarities of water chemistry. Inadequate waste management, ignorance of sanitation rules and basic protection measures of water sources are the main causes of water quality worsening in wells. In the past years, the problem of safe drinking water has become a key issue for national security in the field of public health.

Material și metode. Calitatea apei a fost cercetată la 12 parametri chimici (alcalinitate, amoniu, nitriți, nitrați, duritate totală, calciu, magneziu, reziduu sec, sulfați, cloruri, hidrocarbonați, $\Sigma\text{Na}+\text{K}$), în conformitate cu recomandările OMS. Pentru evaluarea indicatorilor calității apei, au fost utilizate următoarele metode: spectrofotometrică, titrimetrică, gravimetrică, matematică. Metodele menționate au fost utilizate în conformitate cu următoarele documente normative: SM SR ISO 7150-1:2005; SM SR ISO 5664:2007; SM SR ISO 7890-2:2006; SM SR ISO 9297:2012; SM SR EN ISO 9963-1:2007; SM SR ISO 6058:2012; SM SR ISO 6059:2012; SM STAS 28601:2007, ISO 9280:1990. Verificarea calității apei potabile s-a efectuat în conformitate cu *Normele sanitare privind calitatea apei potabile*, aprobate prin Hotărârea de Guvern nr. 934 din 15 august 2007.

Rezultate. S-a stabilit că valorile cele mai mari ale indicilor mineralizării apei sunt caracteristice pentru sursele care se alimentează din pânza freatică și de profunzime (fântâni de mină și sonde arteziene), unde se atestă concentrații sporite ale rezidului fix (respectiv, $1194,5 \pm 99,2$ și $1097,9 \pm 80,2$ mg/l), sulfați (corespunzător, $429,3 \pm 60,1$ și $273,4 \pm 21,0$ mg/l), hidrocarbonați ($495,4 \pm 21,6$ și $498,8 \pm 24,5$ mg/l) și un nivel înalt al durității totale ($31,2 \pm 2,7$ și $26,6 \pm 1,2$ °G). Gradul de mineralizare al apei în sursele cercetate prezintă o creștere de la sud spre nord. Conținutul acestor substanțe este asociat cu procesul descompunerii substanțelor organice, respectiv, cu activitatea organismelor și microorganismelor.

Concluzii. Un nivel mai sporit al indicilor mineralizării apei este caracteristic zonei de sud, comparativ cu centrul și nordul republicii. Pentru apa din fântânile investigate, din care se alimentează o mare parte a populației rurale, este caracteristic, de asemenea, și un grad înalt de poluare cu substanțe organice. Nivelurile maxime ale concentrațiilor de nitrați au fost înregistrate, preponderent, în zona de nord a Republicii.

Cuvinte cheie: calitatea apei, morbiditatea populației, apă potabilă.

Introducere

Apa are cel mai mare impact asupra sănătății populației dintre toți factorii de mediu. Managementul necorespunzător al deșeurilor, nerespectarea regulilor sanitare și măsurilor de protecție ale surselor de apă sunt principalele cauze ale înrăutățirii calității apei din fântâni [1, 2]. Problema apei potabile sigure, în ultimii ani, a devenit o problemă esențială pentru securitatea națională în domeniul sănătății publice [1, 3, 4].

Luând în considerație faptul că în Republica Moldova sursele de apă sunt repartizate neuniform în teritoriu, populația folosește în scop potabil apa din diverse straturi acvifere, cu particularități deosebite ale chimismului. Astfel, dacă localitățile urbane mari și unele sate din adiacență se alimentează centralizat cu apă din râurile Nistru și Prut, atunci orașele mai mici și marea parte a localităților rurale, unde locuiește mai mult de jumătate din populația republicii, se alimentează în scop potabil cu apă din pânza freatică și de profunzime.

Din cele 179.000 de fântâni de mină și 4.800 de sonde arteziene, existente în Republica Moldova, calitatea apei, în foar-

Material and methods. Water quality was assessed for 12 chemical parameters (alkalinity, ammonia, nitrites, nitrates, total hardness, calcium, dry residue, sulfates, chlorides, hydrocarbons, $\Sigma(\text{Na}+\text{K}^+)$), according to WHO recommendations. In order to evaluate water quality indicators, the following methods were used: spectrophotometric, titrimetric gravimetric, mathematic. The above-mentioned methods were used according to the following regulatory documents: SM SR ISO 7150-1:2005; SM SR ISO 5664:2007; SM SR ISO 7890-2:2006; SM SR ISO 9297:2012; SM SR EN ISO 9963-1:2007; SM SR ISO 6058:2012; SM SR ISO 6059:2012; SM STAS 28601:2007, ISO 9280:1990. The water quality verification was performed according to Sanitary norms of potable water quality, approved by the Government Decision no. 934 on 15 august 2007.

Results. It was concluded that the highest values of water mineralization indicators are characteristic for sources feeding from ground waters (wells and artesian wells), where high concentrations of dry residue (respectively, 1194.5 ± 99.2 and 1097.9 ± 80.2 mg/l), sulfates (429.3 ± 60.1 and 273.4 ± 21.0 mg/l), hydro carbonates (495.4 ± 21.6 and 498.8 ± 24.5 mg/l) and a high level of total hardness (31.2 ± 2.7 and 26.6 ± 1.2 °G) were attested. Researched water sources have shown increased level of mineralization from South to North. The presence of this substances in water samples, is due to organisms and microorganisms activity, the final main of which is organic matter decomposition.

Conclusions. A high level of water mineralization indicators is characteristic for the South region, comparatively to the Center and the North of the republic. A high level of pollution with organic substances is also characteristic for the water from the investigated wells that serves the majority of the rural population. Maximum levels of nitrates concentration were identified mostly in the North area of the republic.

Key words: water quality, population morbidity, potable water.

Introduction

Water has the biggest impact on human health among all environmental factors. The main causes of water quality worsening in wells are inadequate waste management, ignorance of sanitation regulations and basic measures of protection of water sources [1, 2].

In the past years, the problem of safe drinking water has become a key issue for national security in the field of public health [1, 3, 4].

Considering the fact that, in the Republic of Moldova water sources are unevenly distributed, the population uses for drinking purposes the water from different aquifer layers, with special peculiarities of water chemistry. Thus, whether the big urban areas and some adjacent villages are supplied with water from the Nistru and Prut rivers, then smaller cities and most of the rural areas, where more than half of the country's population lives, are using for drinking purposes ground and depth water sources.

From 179.000 wells and 4800 artesian wells present in the

te multe cazuri, nu corespunde normelor în vigoare [1, 5, 6]. Conform datelor din ultimii ani ale Serviciului de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice privind monitorizarea calității apei potabile din republică, ponderea medie a neconformității probelor de apă din apeductele alimentate din râurile Nistru și Prut a constituit: la parametrii chimici – 8,2%, la parametrii microbiologici – 2,0%; valoarea neconformității din sursele de profunzime (sonde arteziene) a constituit 48,7% și 11,9%, respectiv, iar ponderea neconformității apei din fântânile de mină – de 82,3% și 38,6%, respectiv. În mod evident, aceste neconformități, direct sau indirect, pot avea un impact negativ asupra stării de sănătate a populației [2, 7, 8].

Cunoașterea particularităților interferențelor chimice ale calității apei din diferite surse și diferite zone ale republicii ar permite direcționarea măsurilor de intervenție în scopul prevenirii maladiilor hidric dependente.

Material și metode

Protocolul de cercetare a fost aprobat de comitetul de etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (avizul nr. 40 din 13.05.2015). Drept obiect de studiu a servit calitatea apei folosită în scopuri potabile din diferite surse (apeducte din sursele de suprafață și de profunzime, fântâni de mină), din 9 localități, care, teritorial, reprezintă principalele zone ale republicii (Nord – satele Ruseni, Brătușeni și orașelul Cupcini; Centru – satele Condrița, Cricova și orașelul Vadul lui Vodă; Sud – satele Huluboaia, Moscovei și Roșu). Unul din criteriile de bază în selectarea localităților a fost folosirea în scop potabil a apei din aceleași surse pe parcursul a mai mult de 10 ani.

Calitatea apei a fost evaluată prin efectuarea testelor de laborator la 11 parametri sanitaro-chimici (în total – 561 de determinări) a 51 de probe de apă, luate din localitățile selectate, utilizând metodele: gravimetrică, cromatografică, volumetrică și optică.

De asemenea, au fost evaluate rezultatele retrospective ale investigațiilor de laborator, referitoare la calitatea apei din sursele cercetate. În acest scop, datele necesare au fost colectate din registrele Centrelor de Sănătate Publică teritoriale: 90 probe, 11 indicatori, 990 de determinări.

Drept referință au fost utilizate următoarele documente normative: SM SR ISO 7150-1:2005; SM SR ISO 5664:2007; SM SR ISO 7890-2:2006; SM SR ISO 9297:2012; SM SR EN ISO 9963-1:2007; SM SR ISO 6058:2012; SM SR ISO 6059:2012; SM STAS 28601:2007, ISO 9280:1990. Verificarea calității apei potabile s-a efectuat în conformitate cu *Normele sanitare privind calitatea apei potabile*, aprobate prin Hotărârea de Guvern nr. 934 din 15 august 2007.

Datele obținute au fost numerizate în tabele excel. Statistică descriptivă.

Rezultate

Parametrii care reflectă gradul de mineralizare al apei, în funcție de sursă, este prezentat în Tabelul 1.

Un alt indicator important al mineralizării apei este duritatea ei. Rezultatele studiului cu privire la duritatea totală a apei denotă valori destul de variate (Tabelul 2). Duritatea totală în apa furnizată centralizat din sursele de suprafață a prezentat o

Republic of Moldova, the water quality, in many cases, does not comply with existing sanitary legislation [1, 5, 6, 9]. According to recent data offered by the State Supervision Service of Public Health, regarding the monitoring of water quality in the country, the average of non-compliance water samples from aqueducts supplied from the Nistru and Prut rivers are: chemical parameters – 8.2%, microbiological parameters – 2.0%, the percentage of non-conformity in depth sources (artesian) constituted 48.7% and 11.9%, the share of non-conformity of water from wells – 82.3% and 38.6%, respectively. These non-compliances, may have directly or indirectly a negative impact on the health of population [2, 7, 8].

Knowing the particularities of water chemical interferences of different water sources from different parts of the country, would allow targeting the mitigation measures of hydric related diseases.

Material and methods

The research protocol was approved by the ethics committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (approval certificate no. 40 from 13.05.2015). As a study object was the quality of the water used for drinking purposes from different sources (ground and depth water sources, wells and artesian wells), from 9 localities that represent the main regions of the country (North – villages Ruseni, Bratuseni and town Cupcini; Center – villages Condrita, Cricova and town Vadul lui Voda, South – villages Huluboaia, Moscovei and Rosu). One of the basic criteria in selecting the localities was the use of water for drinking purposes from the same sources over more than 10 years.

Water quality assessment has been carried out by laboratory analysis of 51 water samples from the selected localities for 11 sanitary-chemical parameters (561 determinations) using the following methods: gravimetric, chromatographic, titrimetric and optical density.

The retrospective results of laboratory investigations of water quality in the researched sources were also assessed. For this purpose, the necessary data was collected from the local Public Health Centers registries: 90 samples, 11 indicators, 990 determinations.

As reference, the following regulatory documents were used: SM SR ISO 7150-1:2005; SM SR ISO 5664:2007; SM SR ISO 7890-2:2006; SM SR ISO 9297:2012; SM SR EN ISO 9963-1:2007; SM SR ISO 6058:2012; SM SR ISO 6059:2012; SM STAS 28601:2007, ISO 9280:1990. The water quality verification was performed according to Sanitary norms of potable water quality, approved by the Government Decision no. 934 on 15 august 2007).

The gathered data was placed in Excel tables. Descriptive statistics.

Results

The parameters that reflect the level of water mineralization, depending on the source are shown in Table 1.

Another important indicator of water mineralization is water hardness. The results of the study concerning water hardness has shown various values (Table 2). Total hardness of the

Tabelul 1. Concentrațiile medii ale unor indicatori ai mineralizării apei din sursele selectate.**Table 1.** The average concentrations of some indicators of water mineralization from the selected sources.

Sursa de apă Water source	Reziduu fix, mg/l Dry residue, mg/l	Sulfați, mg/l Sulfates, mg/l	Cloruri, mg/l Chlorides, mg/l	Σ Na ⁺ și K ⁺ , mg/l Σ Na ⁺ and K ⁺ , mg/l	Hidrocarbonați, mg/l Hydrocarbons, mg/l
Apeducte din surse de suprafață Aqueducts from surface sources	559,1±18,3	185,5±5,7	45,8±1,3	100,8±7,7	195,6±4,7
Apeducte din surse subterane Aqueducts from underground sources	1097,9±80,2	273,4±21,0	49,9±11,1	234,6±41,6	498,8±24,5
Fântâni Wells	1194,5±99,2	429,3±60,1	90,0±12,5	210,7±30,2	495,4±21,6
CMA, conform HG 934 din 15.08.2007 MAC, according to HG 934 from 15.08.2007	1500,0	250,0	250,0	200,0	-

Tabelul 2. Duritatea totală medie a apei din sursele investigate (°G).**Table 2.** Average total hardness of the water from the investigated sources (°G).

Sursa de apă Water sources	Nord North	Centru Center	Sud South
Apeduct din surse de suprafață Aqueducts from surface sources	22,8	15,7	28,2
Apeducte din surse subterane Aqueducts from underground sources	17,04	29,7	31,0
Fântâni Wells	13,4	17,02	34,5

Tabelul 3. Concentrația medie a sărurilor de azot în apa cercetată.**Table 3.** The average concentration of nitrogen salts in the examined water.

	Amoniac, mg/l Ammonia, mg/l	Nitriți, mg/l Nitrites, mg/l	Nitrați, mg/l Nitrates, mg/l
Apeducte din surse de suprafață Aqueducts from surface sources	0,16±0,01	0,02±0,001	5,1±0,5
Apeducte din surse subterane Aqueducts from underground sources	0,93±0,05	0,05±0,002	1,8±0,17
Fântâni Wells	0,22±0,03	0,03±0,005	51,5±6,1
CMA (mg/l) MAC, mg/l	0,5	0,5	50,0

tendință de scădere de la nord spre sud, respectiv de la 22,8°G până la 13,4°G.

Prezența sărurilor de azot în apă este determinat, în mare parte, de procesul descompunerii substanțelor organice – rezultat al activității microorganismelor. Concentrațiile lor medii totale în eșantioanele de apă studiate sunt prezentate în Tabelul 3.

Discuții

Unul dintre cei mai relevanți indicatori ai mineralizării apei este reziduu fix. Nivelul lui a prezentat valori mai mari în apa din fântâni și sondele arteziene, comparativ cu apa din apeductele alimentate din sursele de suprafață, unde nivelul reziduuului fix a fost de circa 2 ori mai mic. Un reziduu fix mai înalt a fost constatat în fântânile din zona de sud (1465,4±138,1 mg/l), urmate de cele din zona de nord și, apoi, centru (1197,7±115,2 și 920,3±44,4 mg/l, respectiv).

water supplied in a centralized manner from surface sources showed a decreasing tendency from the North to South, respectively from 22.8 °G to 13.4 °G.

The presence of nitrogen salts in water is determined, mainly by the decomposition process of organic matter – a result of microorganisms' activity. The total average concentration in the examined water samples are shown in Table 3.

Discussion

One of the most relevant indicators of water mineralization is dry residue. It's level showed higher values in the water from wells and artesian wells, compared to the water from aqueducts supplied from surface sources, where the level of dry residue was twice less. A higher level of dry residue was identified in wells from the South area (1465.4±138.1 mg/l), followed by the North and Center area (1197.7±115.2 and 920.3±44.4 mg/l).

În apa din sondele arteziene cercetate, valori mai mari au fost caracteristice pentru zona de centru ($1286,0 \pm 134,0$ mg/l), mai mici – pentru zona de sud ($911,3 \pm 6,6$ mg/l). În apeductele alimentate din sursele de suprafață, modificări teritorial-dependente ale reziduului fix nu s-au constatat. Totuși, este necesar de menționat că nivelul reziduului fix a fost mai mic în apa furnizată din râul Nistru ($405,7 \pm 8,7$ mg/l), comparativ cu apa din râul Prut, unde indicatorul dat a variat în limitele de $634,0$ – $637,5$ mg/l.

Concentrațiile de sulfazi și cloruri în eșantioanele prelevate au prezentat aceleași legități ca și în cazul reziduului fix. De menționat, că nicio probă studiată nu a prezentat depășiri ale concentrației maxime admisibile.

Referitor la concentrația hidrocarbonaților și cantitatea medie sumară a cationilor de K^+ și Na^+ , cele mai mari valori le-au prezentat eșantioanele prelevate din sondele arteziene ($498,8 \pm 24,5$ și $234,6 \pm 41,6$ mg/l, respectiv). Cele mai mici concentrații s-au înregistrat în apa surselor de suprafață ($195,6 \pm 4,7$ și $100,8 \pm 7,7$ mg/l, respectiv).

Analizând acești indicatori în funcție de principalele zone geografice ale republicii, s-a constatat că nivelul mediu sumăr al cationilor de K^+ și Na^+ a fost cel mai mare în apa din fântânile și sondele arteziene din sudul țării ($293,3 \pm 42,1$ și $236,4 \pm 36,5$ mg/l, respectiv), iar cel mai mic – în apa din apeductele care sunt alimentate din râul Nistru ($39,2 \pm 5,4$ mg/l). Concentrațiile de hidrocarbonați au prezentat mărimi sporite în apa din sondele arteziene situate la sudul republicii și fântânile din zona Centru ($795,0 \pm 23,4$ și $536,4 \pm 19,5$ mg/l, respectiv); valori mai mici au fost atestate pentru apa din apeductele alimentate din sursele de suprafață din regiunea de sud a republicii ($189,1 \pm 4,2$ mg/l).

Nivelul cel mai mare al durtății totale a fost înregistrat în apa din fântâni ($31,2 \pm 2,7$ °G) unde, spre deosebire de apa din apeductele de suprafață, durtatea totală a prezentat o tendință de creștere de la nord spre sud ($28,2$ până la $34,5$ °G, respectiv).

Evaluând conținutul principalilor cationi formatori ai durtății totale, Ca^{++} și Mg^{++} , cărora li se mai atribuie și un rol protector în cazul bolilor cardiovasculare, s-a constatat că în toate eșantioanele testate, concentrația Ca^{++} a prevalat asupra cationilor de Mg^{++} . Atât conținutul de Ca^{++} , cât și cel de Mg^{++} , a fost mai mare în apa din fântâni ($98,5 \pm 9,3$ și $75,9 \pm 7,3$ mg/l, respectiv); în apa din apeductele de suprafață rezultatele au fost de $58,1 \pm 1,3$ și $28,6 \pm 1,1$ mg/l, respectiv. Tendințele teritorial-dependente ale Ca^{++} și Mg^{++} au fost similare durtății totale a apei.

Concentrațiile medii de amoniac (NH_3) din apa apeductelor alimentate din sursele de suprafață și apa din fântâni au prezentat valori, practic, egale ($0,16 \pm 0,01$ și $0,22 \pm 0,03$ mg/l, respectiv). În apa din sonde, concentrația de amoniac a fost de $4,2$ – $5,8$ ori mai mare. Aceeași legitate caracterizează și conținutul de azotiți (NO_2), concentrația cărora în apa din sonde ($0,05 \pm 0,002$ mg/l) a fost mai mare decât din apeductele de suprafață ($0,02 \pm 0,001$ mg/l) și fântâni ($0,03 \pm 0,005$ mg/l). Proveniența acestor substanțe azotoase în apa din sonde este, de regulă, de origine naturală.

In the water from the artesian wells, higher values of dry residue were characteristic for the Central area (1286.0 ± 134.0 mg/l), less values for South (911.3 ± 6.6 mg/l). The aqueducts supplied from surface water sources, have not been identified territorially-dependent variations of dry residue. It is worth mentioning that the level of dry residue was less in the water supplied from the Nistru river (405.7 ± 8.7 mg/l), compared to the water from Prut river where this indicator fluctuated between 634.0 – 637.5 mg/l.

Sulfates and chlorides concentrations in the collected samples showed similar patterns as in the dry residue case. Mention: none of the examined samples has exceeded the levels of maximum admissible concentration (MAC).

Concerning to the concentration of hydrocarbons and the total average amount of K^+ and Na^+ cations, the highest values showed in the samples collected from artesian wells (498.8 ± 24.5 and 234.6 ± 41.6 mg/l). The smallest concentrations were registered in the water from surface sources (195.6 ± 4.7 and 100.8 ± 7.7 mg/l).

Analyzing this indicators, depending on the main geographical areas of the country, it was concluded that the total average of K^+ and Na^+ cations level was the highest in wells and artesian wells from the South of the country (respectively 293.3 ± 42.1 and 236.4 ± 36.5 mg/l) and the least value was identified in the water from the aqueducts supplied by the Nistru river (39.2 ± 5.4 mg/l). The concentrations of hydrocarbons were higher in the water from artesian wells situated in the South of the country and in wells from the Center area (correspondingly 795.0 ± 23.4 and 536.4 ± 19.5 mg/l, respectively); less values were characteristic for waters from aqueducts supplied by surface waters from the South of the country (189.1 ± 4.2 mg/l).

The highest level of total hardness of water was recorded in wells (31.2 ± 2.7 °G), where unlike surface water from aqueducts, total hardness shows a rising tendency from North to South (28.2 to 34.5 °G, respectively).

Assessing the content of the main cations – developers of total hardness, Ca^{++} and Mg^{++} , that also have a protective role in cardiovascular diseases, it was found that in all the tested samples sources, Ca^{++} cation concentration prevailed over Mg^{++} cations. Both the content of Ca^{++} and Mg^{++} was higher in water from wells (98.5 ± 9.3 and 75.9 ± 7.3 mg/l, respectively); the results shown in aqueducts from surface waters are the following: 58.1 ± 1.3 and 28.6 ± 1.1 accordingly).

The territorially-dependent peculiarities of Ca^{++} and Mg^{++} had similar features as for total hardness.

The average concentration of ammonia (NH_3) in the water of aqueducts supplied from surface sources and water of wells had almost equal values (corresponding to 0.16 ± 0.01 and 0.22 ± 0.03 mg/l). In the water from artesian wells, the concentration of ammonia was 4.2 – 5.8 times higher. The same pattern is characteristic for the nitrites content (NO_2), the concentration of which (0.05 ± 0.002 mg/l) was higher in artesian wells than in aqueducts supplied by surface waters (0.02 ± 0.001 mg/l) and wells (0.03 ± 0.005 mg/l). The origin of these nitrogenous substances in water from artesian wells is usually, natural.

Atât amoniacul, cât și azoțiții, au prezentat aceleași legi-tăți teritorial dependente. Astfel, pentru apa din apeductele de suprafață și fântâni, concentrații mai mari ale elementelor analizate s-au înregistrat în zona de sud (amoniac: $0,21 \pm 0,01$ și $0,36 \pm 0,01$ mg/l; nitriți: $0,02 \pm 0,001$ și $0,06 \pm 0,002$ mg/l, respectiv), comparativ cu zona de nord (amoniac: $0,17 \pm 0,02$ și $0,18 \pm 0,02$ mg/l; nitriți: $0,003 \pm 0,0001$ și $0,03 \pm 0,003$ mg/l, respectiv). În apa din sondele arteziene, situația a fost diametral opusă, concentrațiile mai mari fiind specifice pentru zona de nord (amoniac – $2,4 \pm 0,1$ mg/l și nitriți – $0,11 \pm 0,004$ mg/l), iar cele mai mici – în zona de sud ($0,35 \pm 0,03$ și $0,02 \pm 0,001$ mg/l, respectiv).

Prezența amoniacului și nitriților în apă este un indicator indirect al poluării bacteriene cu ape reziduale. La o expunere a omului la doze mari, acestea pot avea efecte toxice severe. Conținutul azotaților (NO_3) în apa din apeductele alimentate din sursele de suprafață și în sondele cercetate nu a variat esențial ($5,1 \pm 0,5$ și $1,8 \pm 0,17$ mg/l, respectiv). În fântânile testate, concentrația azotaților a fost, corespunzător, de 10,1 și 28,6 de ori mai mare, comparativ cu sursele anterior menționate.

În fântânile investigate, cele mai înalte concentrații de azotați s-au înregistrat la nordul republicii ($88,6 \pm 10,0$ mg/l), iar cele mai mici – la sud ($32,8 \pm 4,3$ mg/l). În apeductul alimentat din râul Nistru (zona de centru), concentrația azotaților a fost de 14,2 ori mai mare, comparativ cu apeductele alimentate din râul Prut (zona de nord și de sud). Totuși, este necesar de menționat că în apeductele alimentate din sursele de suprafață nici într-o probă de apă concentrația nitraților nu a depășit valorile maximale admisibile.

Concentrațiile înalte de nitrați provoacă dereglări acute ale sănătății, determinate de afinitatea înaltă a acestor compuși chimici față de hemoglobina din sânge. Interacțiunea nitraților cu hemoglobina conduce la formarea methemoglobinei, care pierde capacitatea de a transporta oxigenul spre țesuturi. Deosebit de sensibili la acțiunea toxică a nitraților sunt sugarii, care se află la alimentare artificială pregătită cu apă cu surplus de nitrați.

Concluzii

1) Calitatea apei potabile în Republica Moldova este variabilă, în funcție de sursa utilizată și de zona geografică a țării.

2) Apa din sursele subterane se caracterizează printr-o mineralizare excesivă, ce diferă esențial în aspect zonal. Concentrațiile mai mari ai indicatorilor mineralizării apei fiind caracteristici zonei de sud, comparativ cu centrul și nordul republicii.

3) Pentru apa din fântânile de mină este caracteristic și un grad înalt de poluare cu substanțe organice. Valorile maximale ale concentrațiilor de nitrați înregistrate sunt specifice, preponderent, pentru zona de nord a republicii.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea acestei lucrări. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

Both ammonia and nitrites presents the same territorially-dependent patterns.

Thus, for surface water aqueducts and wells, higher concentrations of the analyzed elements were recorded in the South area (ammonia, corresponding to 0.21 ± 0.01 and 0.36 ± 0.01 mg/l; nitrites: 0.02 ± 0.001 and 0.06 ± 0.002 mg/l), compared with the North area (ammonia: 0.17 ± 0.02 and 0.18 ± 0.02 mg/l; nitrites: 0.003 ± 0.0001 and 0.03 ± 0.003 mg/l, respectively). In the artesian wells water, the situation is opposite, higher concentrations are specific to the North area (ammonia – 2.4 ± 0.1 mg/l and nitrites – 0.11 ± 0.004 mg/l) and the lowest – to the South area (respectively, 0.35 ± 0.03 and 0.02 ± 0.001 mg/l).

The presence of ammonia and nitrites in the water is an indirect indicator of bacterial pollution with wastewaters. In case of human exposure to high doses of ammonia, a serious toxicological effects may occur.

The content of nitrates (NO_3) in the water of aqueducts supplied from investigated surface water sources and wells, did not range significantly (5.1 ± 0.5 and 1.8 ± 0.17 mg/l, respectively). In the investigated wells the concentration of nitrates was accordingly 10.1 and 28.6 times higher in comparison with the above-mentioned sources.

In the investigated wells the highest nitrate concentrations were recorded in the North of the country (88.6 ± 10.0 mg/l) and lowest in the South (32.8 ± 4.3 mg/l). The aqueduct supplied from the Nistru river (Center area) had a concentration of nitrates 14.2 times higher than aqueducts supplied from the Prut river (the North and South). However, it is worth mentioning that the aqueducts supplied from surface sources did not have exceeded nitrate maximum admissible values in neither of water samples.

High nitrates concentrations cause acute health disorders determined by the high affinity of these chemical compounds to the blood hemoglobin. The interaction of nitrates with hemoglobin leads to the formation of met hemoglobin that loses the ability to carry oxygen to tissues. Extremely sensitive to the toxic action of nitrates are infants that are fed with artificial nutrition prepared with water that has an excess of nitrates.

Conclusions

1) The water quality used for drinking purposes in the Republic of Moldova reflects varied features depending on the geographical area of the country and the used source.

2) Water from underground sources is characterized by an excessive mineralization that varies significantly according to a specific area. Higher concentrations of mineralization indicators are characteristic for the South area compared to the Center and the North area of the country.

3) A high level of pollution with organic substances is characteristic for the water from wells. Recorded maximum values of nitrates concentrations are specific to the North area of the country.

Author's contribution

All authors contributed in an equal manner to the creation of this work. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non financiare.

Mulțumiri

Cercetarea raportată în acest articol a fost susținută de Centrul Internațional Fogarty, Institutul Național de Sănătate, Grantul R24TW009568. Conținutul este în totalitate responsabilitatea autorilor și nu reprezintă neapărat viziunile oficiale a Institutului Național de Sănătate.

Referințe / references

1. Friptuleac Gr., Cebanu S., Bernic V. The quality of drinking water- the main factor into the socio-hygienic monitoring. In: NATO Security through Science Series C: Environmental Security. Chemicals as Intentional and Accidental Global Environmental Threats. Springer, The Netherlands, 2006, p. 447-450.
2. Friptuleac Gr., Bernic V. Particularitățile zonale ale calității apei din sursele locale, folosite în scop potabil de către copiii din sectorul rural. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2013; 5 (41): 110-114.
3. Jelev I., Vasiliu D. Managementul integrat al apelor. In: Calitatea – acces la succes. *IWM* (special issue). Bucuresti, 2008; p. 67-78.
4. Stabilirea țințelor și indicatorilor țință în corespundere cu Protocolului privind Apa și Sănătatea în Republica Moldova, 2011, 82 p.
5. Monarca S., Donato F., Zerbini I., Calderon R., Craun G. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardio-

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non - financial conflicts of interests.

Acknowledgments

Research reported in this publication was supported by the Fogarty International Center of the National Institute of Health under Award Number R24TW009568. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institute of Health.

vascular diseases. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2006; 13: 495-506.

6. Morris R., Walker M., Lennon L., Shaper A., Whincup P. Hard drinking water does not protect against cardiovascular disease: new evidence from the British Regional Heart Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2008; 15 (2): 185-9.
7. National Report „State surveillance of the public health in Republic of Moldova”. Chisinau, 2014; 241 p.
8. Russu R., Cebanu S. Evaluation of the risk of underground water's action upon human health of population in municipality Chisinau. In: NATO Security through Science Series C: Environmental Security. Exposure and Risk Assessment of Chemical Pollution-Contemporary Methodology. Springer, The Netherlands, 2009, p. 379-382.
9. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition, 2011; 564 p.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Armonizarea managementului educațional în radiologie și imagistica medicală în Republica Moldova cu standardele internaționale

Natalia Rotaru*^{†1}, Oxana Malîga^{†1}, Ion Codreanu^{†1}

¹Catedra de radiologie și imagistică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 23.06.2017

Data acceptării pentru publicare: 05.09.2017

Autor corespondent:

Natalia Rotaru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de radiologie și imagistică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: natalia.rotaru@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

În contextual dezvoltării tehnologice rapide și evoluției noilor tehnici imagistice din ultimii ani, programul educațional și curriculumul de instruire în radiologie variază foarte mult între diverse țări și universități medicale.

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane, referitoare la modificările programului de studiu în radiologie și imagistica medicală.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o actualizare a ultimelor modificări ale procesului educațional în radiologie și imagistica medicală la nivel internațional, incluzând programele de instruire preclinică, clinică și de specializare prin rezidențiat. O sinteză a evoluției procesului de instruire în cadrul catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova este, de asemenea, prezentată.

Rezumat

Introducere. Schimbările pregnante care au avut loc în radiologie și imagistica medicală în ultimele decenii au afectat nu numai practica specialității, dar și cea a medicinei în sine. În aceste condiții, programul de studiu a cunoscut, de asemenea, o dezvoltare rapidă pentru adaptarea la noile cerințe. Majoritatea modificărilor au fost, însă, adesea implementate

REVIEW ARTICLE

Harmonization of educational management in radiology and medical imaging in the Republic of Moldova with international standards

Natalia Rotaru*[†], Oxana Malîga[†], Ion Codreanu[†]

¹Chair of radiology and imaging, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 23.06.2017

Accepted for publication: 05.09.2017

Corresponding author:

Natalia Rotaru, PhD, university professor

Chair of radiology and imaging

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: natalia.rotaru@usmf.md

What is not known yet, about the topic

In the context of rapid technological developments and newly evolved diagnostic imaging techniques during the last years, the educational program and radiology study curricula vary widely between different countries and medical universities.

Research hypothesis

To provide an overview of the published data on the recent developments in the radiology and medical imaging training programs.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents an update on the latest changes in the educational process in radiology and medical imaging at the international level, including undergraduate, graduate and residency training programs. A review of the evolution of the training process within the Chair of radiology and imaging at the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova is also presented.

Abstract

Introduction. The overwhelming changes that have occurred in radiology and medical imaging in the last decades have affected not only the practice of radiology, but also that of medicine itself. In this situation, the training program also underwent a rapid development to meet these new demands. Most changes, however, have been implemented at the discre-

la discreția autorităților locale, curriculumul de studiu pentru diverse niveluri de pregătire variind foarte mult între diverse universități.

Material și metode. Din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), au fost selectate articolele publicate între anii 2000-2017 după cuvintele cheie: “radiology curriculum” și “radiology educational management”. A fost selectată și procesată informația despre procesul de instruire în imagistica medicală la nivel internațional, modificările curriculumului de studiu, precum și ale modalităților de instruire și prezentare a informației. Modificările programului de instruire și ajustările legislative, efectuate în acest domeniu în România și în Republica Moldova, au fost, de asemenea, studiate.

Rezultate. După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare, au fost găsite 687 de articole referitor la procesul educațional în radiologie și imagistica medicală. Bibliografia finală conține 49 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative materialelor publicate pe această temă. Sursele includ, de asemenea, și principalele modificări legislative în domeniu, implementate în România și în Republica Moldova.

Concluzii. În ultimii ani, procesul de instruire în radiologie și imagistică a cunoscut o dezvoltare rapidă, afectând și curriculumul universitar din Republica Moldova. Printre inovațiile majore, implementate în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, se pot enumera extinderea programului de instruire de la 1 la 4 ani de studiu pentru facultățile de medicină generală, integrarea cursurilor de radiologie și imagistică în cadrul modulelor clinice pentru studenții anilor IV și V, extinderea programului de instruire prin rezidențiat de la 3 la 4 ani, precum și introducerea evaluărilor computerizate. Continuarea acestor reforme devine esențială pentru alinierea la standardele practicate pe plan internațional.

Cuvinte cheie: curriculum de pregătire în radiologie, management educațional în radiologie, instruire în imagistica medicală

Introducere

Progresul tehnologic din ultimele decenii a afectat toate disciplinele medicale, având o repercusiune deosebită și asupra imagisticii medicale. Avansurile tehnologiilor imagistice și ale sistemelor informatice au transformat esențial practica radiologică prin apariția de noi tehnici de imagistică medicală (precum imagistică moleculară) și noi modalități de furnizare și prezentare a datelor (precum sistemul de arhivare și comunicare a imaginilor sau PACS) [1]. Ritmul rapid al evoluției tehnologiei în imagistica medicală reprezintă, însă, adesea, o sabie cu două tăișuri pentru medicii practicieni. Pe de o parte, această expansiune tehnologică rapidă creează noi oportunități unice de diagnostic și tratament, solidificând poziția specialiștilor în cadrul comunității medicale. În același timp, noile tehnologii de imagistică și informatică, adesea, prezintă un nou set de provocări clinice, economice, educaționale, de integrare și de implementare, atât pentru medicii imagiști, cât și practicienii de diverse specialități, care sunt abordați tot mai frecvent cu noi aplicații imagistice și informatice, ce depășesc

tion of local authorities, the study curriculum for different levels of training varying widely between different universities.

Material and methods. Articles containing the keywords “radiology curriculum” and “radiology educational management” published in the period 2000 - 2017 were selected from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases. Data related to the training process in medical imaging at the international level, including changes to the study curriculum, educational formats and methods of information delivery were selected and processed. The changes in the training program and the legislative adjustments implemented in this regard in Romania and the Republic of Moldova have also been studied.

Results. After processing the data obtained from PubMed and Scopus (Elsevier) databases according to the search criteria, we found 687 articles related to the training process in radiology and medical imaging. The final bibliography included 49 relevant sources that were considered representative for the published materials on this topic. The sources also include the main legislative changes in this area implemented in Romania and the Republic of Moldova.

Conclusions. During the last years, the training process in radiology and medical imaging underwent a rapid development, affecting also the university curriculum in the Republic of Moldova. Among the major changes implemented within the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy can be mentioned the extension of the training program from 1 to 4 years of study for General Medicine faculties, the integration of radiology courses within the clinical modules during the 4th and 5th years of study, the extension of the residency program from 3 to 4 years of training as well as the introduction of computerized evaluations. Continuing these reforms becomes essential for meeting the international standards.

Key words: radiology curriculum, radiology educational management, medical imaging training.

Introduction

The technological progress during the last decades has affected all medical disciplines, especially the medical imaging. Advances in medical imaging and information systems technologies have transformed radiology practice through the creation of new medical imaging techniques (like molecular imaging), as well as new data delivery and presentation modalities (like picture archiving and communication system or PACS) [1]. However, the rapid pace of technology evolution in medical imaging may represent a double-edged sword for medical practitioners. From one hand, this rapid technological expansion creates new unique opportunities for diagnosis and therapy, solidifying the position of its specialists within the medical community. At the same time, new imaging and computer technologies often present an entirely new set of clinical, economic, educational, integration and implementation challenges for both radiologists and medical practitioners that are increasingly bombarded with new medical imaging and computer applications that surpass their predecessors

predecesorii lor în viteză, complexitate și sofisticare [2]. Mai mult decât atât, pe măsură ce noile tehnologii sunt introduse în practica medicală, așteptările cu privire la precizia diagnosticului și calitatea îngrijirii pacienților cresc, fapt ce se reflectă și în creșterea cerințelor și standardelor serviciilor medicale. De aceea, succesul pe termen lung al medicilor clinicieni este legat, în mare măsură, de acumularea unui volum mai mare de cunoștințe profesionale și adaptarea programelor educaționale la evoluția continuă a tehnicilor de diagnostic și informaticii medicale.

În acest context, scopul acestui articol este de a prezenta o sinteză a celor mai recente date despre evoluția procesului educațional în imagistica medicală la nivel internațional, precum și o evaluare a procesului de instruire în cadrul Catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Material și metode

Articolele au fost selectate din bazele de date *PubMed* și *Scopus (Elsevier)* după cuvintele cheie: „*radiology curriculum*” și „*radiology educational management*”. Pentru selecția avansată a literaturii, au fost utilizate următoarele filtre: lucrări publicate începând cu luna ianuarie 2000 în limbile engleză, română și rusă. După o analiză preliminară a titlurilor, în bibliografia finală au fost incluse articole originale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, precum și editoriale, care conțineau informații noi și concepte contemporane despre evoluția procesului de instruire și managementului educațional în radiologie și imagistica medicală. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante pe această temă.

Modificările programului de instruire și ajustările legislative, efectuate în acest domeniu de către Ministerul Sănătății din România, ca stat membru al Uniunii Europene, au fost, de asemenea, studiate. Adicional, pentru evaluarea evoluției serviciului de imagistică medicală și procesului de instruire în această specialitate în Republica Moldova, au fost studiate ordinele Ministerului Sănătății și ale Guvernului Republicii Moldova cu referire la serviciile de radiologie și imagistică medicală, precum și datele Catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, referitoare la evoluția curriculumului de studiu în imagistica medicală și timpul didactic alocat pentru studenții anilor III, IV, V și VI, precum și a instruirii prin rezidențiat.

Rezultate

După procesarea informației, selectate din bazele de date *PubMed* și *Scopus (Elsevier)*, conform criteriilor menționate, au fost găsite 687 de articole. Publicațiile cu privire la instruirea personalului cu studii medii (asistente medicale sau tehnicieni), publicațiile, conținutul cărora nu reflecta evoluția programelor educaționale în radiologie și imagistica medicală, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și cele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă sau prin baza de date HINARI (l. engl. *Health Internet Work Access to Research Initiative*), disponibilă în biblioteca științifică medi-

in speed, complexity, and sophistication [2]. Moreover, the introduction of new technologies into medical practice are commonly associated with increased expectations for diagnostic accuracy and a better quality of patient care, which is ultimately reflected in increasing requirements and higher overall standards of medical services. Therefore, the long-term success of medical practitioners is largely related to the accumulation of a larger amount of professional knowledge and adaptation of educational programs to the continuous evolution of diagnostic techniques and medical informatics.

In this context, we aimed to present a synthesis of recent developments in the radiology and medical imaging training programs at the international level, as well as a comprehensive evaluation of the training process in the Chair of radiology and medical imaging at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

Material and methods

Articles containing the keywords “*radiology curriculum*” and “*radiology educational management*” were selected from the *PubMed* and *Scopus (Elsevier)* databases. The following filters were used for advanced literature search: articles published since January 2000 in English, Romanian and Russian. After a preliminary analysis, the final bibliography included original articles, narrative and systematic reviews, meta-analyses and editorials, containing new information and contemporary concepts about the evolution of the training process and the educational management in radiology and medical imaging. Additionally, the bibliography of the selected articles has also been studied in order to find other relevant articles on this topic.

Curricular changes to the training program in medical imaging and legislative adjustments made in this area by the Romanian Ministry of Health as a Member State of the European Union have also been analyzed. Additionally, for a comprehensive assessment of the medical imaging service and the specialty training process in the Republic of Moldova, we studied the orders issued by the Ministry of Health and by the Government of the Republic of Moldova related to radiology and medical imaging services, as well as the data available in the Chair of radiology and imaging at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, related to the evolution of the study curriculum in medical imaging and the teaching time allocated to both medical students in their III, IV, V and VI years of study and radiology residents.

Results

After processing the information selected from the *PubMed* and *Scopus (Elsevier)* databases according to the described criteria, we found 687 articles relevant to our topic. Publications related to the training process of radiology technicians or nurses, publications that did not reflect the evolution of educational programs in radiology and medical imaging despite being selected by the search program, as well as those that were not accessible for free viewing or via the HINARI (*Health Internet Access Work to Research Initiative*) database available in the Medical Sciences Library of the *Nicolae Testemitanu* State

cală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă. Pentru a clarifica unele date referitor la evoluția serviciului de imagistică medicală și procesului de instruire în această specialitate în Republica Moldova și în România, ca stat membru al Uniunii Europene, au fost studiate 4 ordine ale Ministerului Sănătății și ale Guvernului Republicii Moldova, precum și curriculumul de pregătire în specialitatea Radiologie-Imagistică Medicală, publicat de către Centrul Național de Perfecționare în Domeniul Sanitar din București, România și Ministerul Sănătății din România. Bibliografia finală a inclus 49 de publicații.

Evoluția procesului educațional în imagistica medicală

Procesul educațional în radiologie și imagistica medicală a suferit transformări majore în ultimul deceniu, reprezentând o asociere complexă de pedagogie, evaluare și management [3, 4]. Datele publicate relevă că programul educațional și curriculumul de instruire variază foarte mult nu numai între țări și universități medicale, dar chiar și între colegii din cadrul aceleiași discipline [3, 5, 6]. Într-o încercare de a ține pasul cu progresul tehnologic, precum și cu noile modalități imagistice și tehnici de procesare a imaginilor, multe universități și-au adaptat programul de pregătire și curriculumul de radiologie pentru toate nivelurile de studiu: nivel I sau preclinic (pe plan internațional, numit adesea *undergraduate level*), nivel II sau clinic (pe plan internațional, numit adesea *graduate level*), și nivel III, sau pregătirea prin rezidențiat. Un studiu recent, referitor la curriculumul de radiologie preclinică în școlile medicale nord-americe, realizat de Rubin Z. și Blackham K. (2015), a arătat, de asemenea, că majoritatea instituțiilor intenționau să pună în aplicare o metodă inovatoare de predare a cursurilor de radiologie în viitorul apropiat [6]. Printre dificultățile organizatorice și administrative, cel mai frecvent întâlnite în această situație, au fost menționate orele suplimentare, necesare pentru ajustarea curriculumului (73%), resursele disponibile (32%), precum și implicarea cadrelor didactice (30%) [6]. O serie de alte incertitudini care sunt tot mai frecvent menționate, se referă la conținutul programului de instruire, când și în cadrul cărui nivel de pregătire materialul necesită inclus, precum și la modalitățile de instruire și prezentare a informației [3, 7-11].

Programe de instruire în imagistica medicală

Progresele substanțiale, care au avut loc în imagistica medicală în ultimele decenii cu apariția noilor tehnici de diagnostic de înaltă performanță, au afectat nu numai practica specialității, dar și cea a medicinii. De aceea, cunoașterea adecvată a tehnicilor imagistice și informația, care poate fi furnizată de acestea în diverse situații clinice, devine esențială în practica medicală, afectând direct atât calitatea cât și costul serviciilor acordate. Una dintre principalele dileme în aceste condiții este legată de volumul și aspectele materialului didactic ce necesită integrate în programul de studiu, deja supraaglomerat, pentru a avea un impact maxim asupra asimilării informației și luării unor decizii optime în funcție de simptomatologia clinică sau patologia suspectată [4].

Deși programul de instruire în imagistica medicală varia-

University of Medicine and Pharmacy were subsequently excluded from the list. In order to clarify the data related to the involvement of medical imaging services and changes in the training process in this specialty in the Republic of Moldova and in Romania, as a member state of the European Union, the study also refers to 4 orders issued by the Ministry of Health or by the Government of the Republic of Moldova as well as to the radiology and medical imaging training curricula published by the National Center for Continuing Education of Physicians, Pharmacists and Dentists from Bucharest, Romania and by the Ministry of Health of Romania. The final reference list includes 49 publications.

Educational development in medical imaging

Radiology education has undergone a tremendous transformation during the last decade and represents a complex mix of pedagogy, assessment, and administration [3, 4]. The data available in the literature show that training programs and study curricula vary widely not only between countries and medical schools, but also between disciplines and even between colleges within disciplines [3, 5, 6]. In an attempt to stay abreast with latest technological developments, newly emerged imaging modalities and image processing techniques, many universities had to adjust their medical imaging study curricula for all levels of training: level I (preclinical or undergraduate), level II (clinical or graduate) and level III (residency and specialty fellowships). A recent study investigating preclinical radiology curricula in North American medical schools conducted by Rubin Z. and Blackham K. (2015) showed that most institutions had also plans to implement an innovative teaching method for radiology courses in the near future [6]. Common organizational and administrative difficulties encountered in this situation included time in the curriculum (73%), resources (32%) and radiology faculty participation (30%) [6]. A variety of other challenges that have emerged and are commonly mentioned in many studies relate to what should be taught, when and within which level of training it should be taught, and how to effectively teach and present the information [3, 7-11].

Training programs in medical imaging

The amazing changes that have occurred in radiology and medical imaging have affected not only the practice of the specialty, but also that of medicine itself. Therefore, a good foundation and understanding of medical imaging modalities and the information that can be obtained in various clinical situations becomes essential in all practice areas of clinical medicine, affecting directly the quality and the costs of patient care. One of the main dilemmas in this situation relates to what aspects and how much of radiology education are essential to be integrated in the overcrowded medical curriculum to have an optimal impact on the cognitive and clinical decision skills in various clinical situations or suspected pathologies [4].

Although the radiology educational curricula vary considerably between countries and universities, most of them also contain common elements such as the physics of radiation, the imaging modalities and the physical bases of image acquisi-

ză considerabil între țări și universități, cele mai multe dintre acestea conțin și elemente comune, precum fizica radiațiilor, modalitățile imagistice și bazele fizice ale formării imaginii, noțiuni de anatomie radiologică, principalele tehnici legate de procedurile radiologice, aplicațiile substanțelor de contrast, principiile postprocesării, transmiterii și arhivării imaginilor, importanța corelării clinice și a interacțiunilor clinician-radiolog etc. Aceste elemente ce înglobează principalele concepte ale medicinei bazate pe dovezi, siguranței pacientului și calității serviciilor medicale au o importanță deosebită pentru orice student sau resident, indiferent de specialitatea medicală pe care urmează să o obțină [6]. În afara acestor elemente de bază, unele programe de instruire pot pune un accent mai special pe anumite subiecte, în funcție de profilul instituțional, în special, în țările cu școli medicale alocate, chiropractice, osteopate sau podiatrice, cu un istoric și tradiții bine stabilite în acest domeniu [3, 6, 12].

În cadrul *nivelului I* (preclinic) de pregătire, unele universități încorporează, în ultimul timp, o parte a orelor de radiologie în cursul de anatomie, utilizând imagini radiografice digitale alături de cadavre în sala de anatomie, precum și cazuri clinice, bazate pe imaginile tomografiei computerizate, efectuate postmortem [3, 13-19]. Un studiu recent, efectuat în Germania de Paech D. *et al.* (2017), a arătat că studenții care au avut disponibile și imaginile tomografiei computerizate a cadavrului în timpul primului an de studiu pentru corelarea structurilor anatomice, au obținut scoruri cu 27% mai mari la examenul final de anatomie [17]. Studiul a arătat, de asemenea, că integrarea cursurilor de anatomie și radiologie a fost înalt apreciată de studenți, sugerând că imagistica medicală și disecția virtuală necesită a fi considerate ca parte componentă a curriculumului de anatomie în viitor [17]. În același timp, integrarea interdisciplinară implică necesitatea unui acord între departamentele de anatomie și radiologie referitor la volumul și conținutul materialului fiecărei discipline pentru standardizarea curriculumului și asigurarea unui nivel adecvat de instruire [13].

Nivelul II (clinic) de pregătire în imagistica medicală este, adesea, integrat în cadrul cursurilor de profil, precum patologia sistemului respirator, gastrointestinal, urogenital, osteoarticular etc. Aceasta permite studiul patologiilor respective, concomitent cu aspectul imagistic al acestora. Unele programe de studiu, oferă și cursuri specializate precum module de neuroimagistică, radiologie de urgență sau radiologie intervențională, module care sunt, de obicei, opționale în ultimul an de studiu, permițând un abord individual, în funcție de interesul personal și specialitatea țintită [11]. De asemenea, merită menționat faptul că schimbările programului de instruire reprezintă un proces dinamic, determinat de evoluția specialității și cerințele sistemului de ocrotire a sănătății [4]. În această situație, o importanță tot mai crescută revine elaborării unui curriculum de studiu la nivel național pentru coordonarea și standardizarea nivelului de instruire a studenților în domeniul radiologiei și imagisticii medicale [7, 11, 20-23]. Diverse studii în domeniu indică că un curriculum național standardizat este asociat cu o mai mare uniformitate a procesului de instruire și

tion, radiological anatomy, basic imaging algorithms of common radiological procedures, contrast agents and contrast enhanced imaging, the principles of image post-processing, transmission and archiving, the importance of clinical information and clinician-radiologist interactions etc. These topics, which incorporate the main concepts of evidence-based medicine, patient safety and the quality of medical services, are important for every medical student or resident to understand, regardless of the specialty they pursue [6]. In addition to these basic elements, some training programs may also place a particular emphasis on certain topics depending on the institutional profile, especially in countries with allopathic, chiropractic, osteopathic or podiatric medical schools and well established traditions in this area [3, 6, 12].

For *undergraduate* programs, certain universities are incorporating radiology courses into the basic anatomy classes, using digital radiographic images alongside the cadavers as well as clinical cases based on postmortem computed tomography (CT) scans [3, 13-19]. A recent study performed in Germany by Paech D. *et al.* (2017) showed that students provided with cadaver CT scans during their first-year general gross anatomy course achieved 27% higher scores on their final anatomy exam [17]. The study also showed that radiological education integrated into gross anatomy was highly appreciated by medical students, suggesting that medical imaging and virtual dissection should therefore be considered to be part of the standard curriculum of gross anatomy [17]. At the same time, this interdisciplinary approach entails the need for standardization between anatomy and radiology departments with regard to the content and level of radiological anatomy to ensure that an appropriate level of training is provided [13].

Graduate training in medical imaging is often integrated into clinical modules related to respiratory, gastrointestinal, urogenital, osteoarticular pathology, etc. This allows studying of a variety of pathologies and clinical conditions concurrently with their imaging aspects. Some programs may also offer specialized electives like neuroimaging, emergency radiology or interventional radiology, which are usually optional in the last year of study and allow an individual approach based on personal interest and targeted specialty [11]. It is also worth mentioning that the changes in the training curriculum represent a dynamic process determined by the evolution of the specialty and the needs of the health care system [4]. In this situation, there has been a significant need for a national curriculum in radiology to be developed to help standardize the education of students in the field of radiology and medical imaging [7, 11, 20-23]. Various studies point out that a standardized national curriculum is commonly associated with greater uniformity of radiology training and professional development, while the lack of a unified syllabus has also been reported to result in lack of continuity, redundant content and gaps in knowledge [20, 23]. The new emphasis on curriculum and coordinated educational process has raised expectations for better quality training and improved standards in medical imaging education in an era of rapid developments of medical imaging techniques [4]. The ultimate goal of these approaches is to produce medical graduates capable of meeting future healthcare require-

formare profesională, în timp ce lipsa acestuia a fost, adesea, asociată cu lipsă de continuitate, conținut redundant și lacune în bagajul de cunoștințe [20, 23]. Noul accent pe curriculum și coordonarea procesului educațional a devenit necesar pentru creșterea calității procesului de instruire în imagistica medicală, precum și standardizarea acestuia în condițiile evoluției rapide a tehnicilor imagistice [4]. Scopul final al acestor abordări este de a produce absolvenți capabili de a satisface viitoarele cerințe ale serviciului de ocrotire a sănătății la nivel local și global, într-o epocă de dezvoltare tehnologică și schimbări tot mai rapide [4, 24, 25].

Nivelul III de pregătire în imagistica medicală sau specializarea prin rezidențiat a suferit modificări și mai profunde, luând în considerație apariția noilor modalități imagistice și tehnici de diagnostic, precum și necesitatea pregătirii specialiștilor înalt calificați în aceste domenii. De aceea, există o necesitate tot mai mare de elaborare a unui program național standardizat pentru specializarea în radiologie și imagistică medicală prin rezidențiat clinic și examene de specialitate în domeniu [3, 26].

Eforturi semnificative în acest scop au fost depuse și la nivelul Uniunii Europene pentru standardizarea procesului de instruire în țările membre. Astfel, în anul 2005, Asociația Europeană de Radiologie (EAR) împreună cu Secțiunea Radiologie a Uniunii Europene a Medicilor Specialiști (UEMS), a elaborat curriculumul european pentru pregătirea medicilor rezidenți în specialitatea Radiologie și Imagistică Medicală [27, 28]. În același an, Asociația Europeană de Radiologie s-a unit cu Congresul European de Radiologie (ECR), formând Societatea Europeană de Radiologie (ESR), al cărei Comitet pentru Educație (l. engl. *Education Committee*) este organismul abilitat pentru revizuirea și adaptarea programului de pregătire în specialitate [27, 29]. Societatea Europeană de Radiologie are, de asemenea, drept scop promovarea și coordonarea activităților științifice, filantropice, intelectuale și profesionale în domeniul radiologiei în toate țările europene [29]. Curriculumul european a fost, apoi, implementat la nivel național de majoritatea țărilor membre. Spre exemplu, în România, Comitetul Director al Societății de Radiologie și Imagistică Medicală în 2010 a aprobat modificarea programului de rezidențiat în radiologie și imagistică medicală în sensul armonizării acestuia cu programul european, modificările fiind confirmate și prin ordinul Ministerului Sănătății 1041 din 16 iulie 2010 [27]. Programul este, periodic, ajustat și de Centrul Național de Perfecționare în Domeniul Sanitar, în conformitate cu evoluția specialității și necesitățile sistemului național de ocrotire a sănătății [30]. Luând în considerație că imagistica medicală a devenit indispensabilă pentru majoritatea specialităților medicale, actualmente există și discuții despre necesitatea includerii modulelor de imagistică în programul de rezidențiat al altor specialități, precum ortopedie și traumatologie, medicină de urgență, pediatrie, medicină internă etc [3].

Modalități de instruire și prezentare a informației

Un obiectiv major al procesului de instruire în domeniul imagisticii medicale îl reprezintă dezvoltarea unei gândiri clinice și a unei abordări complexe pentru integrarea rezultatelor

la nivel local și global în timpul dezvoltării tehnologice și schimbărilor continue [4, 24, 25].

Residency training în imagistica medicală a suferit schimbări substanțiale, luând în considerare diversitatea de noi modalități de imagistică și tehnici de diagnostic, precum și necesitatea de specialiști înalte calificări în aceste domenii. Prin urmare, există o cerință tot mai mare ca un curriculum național unificat să fie dezvoltat pentru radiologie rezidențiată cu linii ghid standardizate și examene de radiologie [3, 26].

Significative eforturi în acest sens au fost făcute și la nivelul Uniunii Europene pentru a standardiza procesul de instruire în țările membre. Astfel, în 2005, Asociația Europeană de Radiologie (EAR) împreună cu Secțiunea Radiologie a Uniunii Europene a Medicilor Specialiști (UEMS) Radiologie Section a revizuit cartea de învățare în radiologie și imagistică medicală [27, 28]. În același an, Societatea Europeană de Radiologie (ESR) a fost înființată prin fuziunea Congresului European de Radiologie (ECR) și Asociației Europene de Radiologie (EAR), astfel stabilind o singură casă de radiologie în Europa, a cărei Comitet de Educație este responsabil pentru revizuirea și ajustarea curriculumului de instruire în specialitate [27, 29]. Societatea Europeană de Radiologie este dedicată promovării și coordonării activităților științifice, filantropice, intelectuale și profesionale în radiologie în toate țările europene [29]. Curriculumul european a fost implementat la nivel național de majoritatea țărilor membre. Pentru exemplu, în România, Comitetul de Radiologie și Imagistică Medicală a aprobat modificarea curriculumului de instruire în radiologie și imagistică medicală în sensul armonizării acestuia cu curriculumul european, modificările fiind confirmate și prin ordinul Ministerului Sănătății 1041 din 16 iulie 2010 [27]. Programul este periodic ajustat de Centrul Național de Educație Continuă pentru Medici, Farmacisti și Dentisti în conformitate cu evoluția specialității și necesitățile sistemului național de ocrotire a sănătății [30]. Deoarece imagistica medicală este acum indispensabilă pentru majoritatea specialităților medicale, există și discuții despre importanța instruirii rezidenților în alte specialități medicale precum ortopedie și traumatologie, medicină de urgență, pediatrie, medicină internă etc [3].

Training formats and methods of information delivery

Un obiectiv major al instruirii în imagistica medicală este dezvoltarea abilităților de rezolvare a problemelor clinice și a unei abordări complexe care să permită studenților să integreze rezultatele de imagistică cu cunoștințele de anatomie, patologie, informații clinice și date de laborator [12]. Dezvoltarea algoritmilor de diagnostic și diferențierea condițiilor clinice comune pot îmbunătăți semnificativ aceste abilități [11, 12].

Metodele de instruire și formatele de instruire pot afecta și abilitatea de învățare și reținerea pe termen lung a cunoștințelor. Acesta este un subiect deosebit de interesant, deoarece recentele avansuri în imagistica medicală și tehnologia educațională au avut un impact semnificativ asupra radiologiei

imagistice cu cunoștințele acumulate în domeniul anatomiei și patologiei, precum și corelarea acestora cu simptomatologia clinică sau datele de laborator disponibile [12]. Dezvoltarea unor algoritmi de diagnostic diferențial al datelor imagistice în diverse patologii poate îmbunătăți semnificativ aceste abilități [11, 12].

Modalitățile de prezentare și furnizare a informației pot, de asemenea, afecta capacitatea de recepționare și păstrare pe termen lung a cunoștințelor asimilate. Subiectul prezintă un interes deosebit, având în vedere că progresele recente în imagistica medicală și tehnologia digitală au avut un impact extraordinar asupra procesului educațional, inclusive, asupra dezvoltării unor modalități de instruire și module interactive, plasate pe internet [4, 6, 31-39]. Studii, axate pe evaluarea eficacității utilizării programelor interactive ca metode de instruire, au arătat că exercițiile interactive pot avea un impact semnificativ asupra cunoștințelor asimilate, fiind pozitiv apreciate de către studenți și rezidenți [12, 36, 38-43]. Sondaje realizate în universitățile americane cu profil medical, osteopatic și podiatric, rezultatele cărora au fost publicate de Rubin Z. și Blackham K. (2015), au arătat că majoritatea universităților intenționează să implementeze în viitorul apropiat noi metode inovatoare de instruire, inclusiv, module și cursuri interactive de imagistică medicală plasate pe web site-ul sau intranetul instituției [6]. Diverse rețele de socializare precum Facebook, Twitter sau site-uri de distribuție pe internet a fișierelor în format multimedia (podcasting), sunt și acestea, tot mai frecvent, utilizate pentru organizarea și participarea la diverse cursuri interactive, bloguri și discuții, facilitând procesul de instruire și dezvoltare profesională. Un sondaj, realizat de Jaffar A. *et al.* (2014), privind utilizarea unei pagini Facebook ce conținea modulul de anatomie umană a arătat că peste 90% dintre elevii care o utilizau considerau că și-au îmbunătățit performanța la examen [44]. Progresele recente în domeniul tehnologiilor de procesare digitală oferă o varietate de alte opțiuni interactive în procesul educațional. Diverse tehnici de post-procesate a imaginilor, precum reconstrucțiile multiplane și reconstrucțiile avansate de volum (l. engl. *volume rendering technique, maximum intensity projection* etc.) sau endoscopia virtuală, pot fi efectuate chiar la un calculator personal, utilizând programe disponibile gratis pe internet [42].

Nu în ultimul rând, trebuie menționat faptul că integrarea rezultatelor investigațiilor imagistice cu datele clinice are o importanță deosebită, iar valorile interacțiunii clinician-radiolog necesită implementate încă din primii ani de studiu [6].

Programul didactic de radiologie și imagistică în Republica Moldova

Evoluția programului didactic de Radiologie și Imagistică în Republica Moldova este atribuită, într-o mare măsură, Catedrei de radiologie și imagistică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, decizille fiind, adesea, influențate atât de necesitățile autohtone, cât și de diverși factori de ordin economic și geopolitic. Subiectul deține o relevanță deosebită, luând în considerație istoricul serviciului imagistic și transformările acestuia în ultimele decenii. Catedra a fost fondată în anul 1957 prin eforturile conferenți-

ogy educational process, including on the development of a variety of web-based teaching tools [4, 6, 31-39]. Studies evaluating the efficacy of using interactive programs as training methods have shown that interactive exercises can have a significant impact on the acquired knowledge, being positively appreciated by medical students and residents [12, 36, 38-43]. Survey results obtained in American medical, osteopathic, and podiatric schools published by Rubin Z. and Blackham K. (2015) showed that most universities plan to implement innovative training methods in the near future, including interactive imaging modules placed on the web site or intranet courses [6]. A variety of social media such as Facebook, Twitter or podcasts are also increasingly being used to participate in blog-based discussions and interactive courses, to facilitate the learning process and professional development. For example, a recent survey performed by Jaffar A. *et al.* (2014) on using a Facebook Human Anatomy Education Page showed that over 90% of students using it thought they had improved their exam performance [44]. The recent advances in digital processing technology offer a variety of other interactive options in the educational process. Various post-processed imaging techniques such as multiplanar reconstruction (MPR), surface and volume-rendering techniques, maximum intensity projection (MIP), or virtual endoscopy can be performed on a personal computer using freeware software available on the internet [42].

Last but not least, it should be remembered that integrating imaging results with clinical information is absolutely critical and medical students should understand from their early years the value of clinician-radiologist interactions [6].

Training program in radiology and imaging in the Republic of Moldova

The evolution of the training program in radiology and imaging in the Republic of Moldova is largely attributed to the Chair of radiology and imaging of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, the course being often affected not only by the local healthcare needs, but also by a variety of economical and geopolitical factors.

The topic is of particular interest, considering the history of medical imaging service and its transformation over the last decades. The Chair was founded in 1957, as the Chair of radiodiagnostics and radiotherapy at that time, by the efforts of associate professor A. Burcalov, a graduate of the Military Medical Maritime Academy of Leningrad. The department was led along the years by professor I. Vozniuc (1963-1969), associate professor V. Volneanski (1969-1986, 2000-2005), associate professor S. Matcovschi (1986-1999), professor V. Bairac (2006-2008) and professor N. Rotaru (2008-present).

After the Republic of Moldova proclaimed its independence, most legislative norms in radiology and medical imaging were inherited from the former USSR. One of the legislations in this regard, which has been in force for a long time after the proclamation of independence, is the Order no. 20 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova from March 12, 1990 “*Status and measures for improvement of the radio-*

arului A. Burcalov, absolvent al Academiei Militare-Maritime Medicale din Leningrad, fiind numită, la început, Catedra de radiodiagnostic și radioterapie. În funcție de șef al catedrei, pe parcursul anilor, s-au aflat: profesorul universitar I. Vozniuc (1963-1969), conferențiarul V. Volneanschi (1969-1986, 2000-2005), conferențiarul S. Matcovschi (1986-1999), profesorul universitar V. Bairac (2006-2008) și profesorul universitar N. Rotaru (2008-prezent).

După proclamarea independenței Republicii Moldova, majoritatea normativelor legislative în domeniul radiologiei și imagisticii medicale erau moștenire din cadrul fostei URSS. Unul din actele normative, în acest sens, care a rămas în vigoare o perioadă îndelungată după proclamarea independenței, este Ordinul nr. 20 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 12.03.1990 „*Starea și măsurile pentru perfecționarea serviciului radiologic acordat populației Republicii Moldova*” [45], Republica Moldova proclamându-și, ulterior, independența pe 27 august 1991. Actele normative ulterioare [46, 47], inclusiv, Ordinul nr. 270 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 18.11.1999 „*Despre reforma serviciului de imagistică*” [46], erau direcționate, preponderant, pentru a reglementa funcțiile secțiilor de imagistică, care au apărut ca noi unități, datorită progresului tehnic în imagistica medicală.

Saltul tehnologic cu apariția a noi modalități și tehnici de diagnostic a afectat semnificativ și practica imagisticii medicale în Republica Moldova. Astfel, în ultimii 10 ani, numărul aparatelor de rezonanță magnetică a crescut de la un singur aparat de 0,3 Tesla la 11 aparate, dintre care 9 sunt de înaltă performanță de 1,5 sau 3,0 Tesla, pentru deservirea unei

logical service in the Republic of Moldova” [45], the Republic of Moldova proclaiming then its independence on August 27, 1991. Subsequent legislations related to the medical imaging service [46,47], including the Order no. 270 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova from November 18, 1999 [46] were mainly directed at regulating the activities of newly emerged imaging units that appeared as a result of technological progress in medical imaging.

The newly emerged imaging modalities and diagnostic techniques have significantly affected the practice of medical imaging also in the Republic of Moldova. Thus, over the last 10 years, the number of magnetic resonance imaging (MRI) scanners has increased from a single scanner at 0.3 Tesla to 11 scanners, 9 of these being of high performance at 1.5 or 3.0 Tesla, serving a population of approximately 3.3 millions (Table 1). The number of computed tomography (CT) scanners has also increased from 10 to 24, most of which are of high performance with a simultaneous acquisition of 64, 80, 128 and 256 slices in a single tube rotation (Table 2). It is worth mentioning that 256-slice CT scanners are among the latest models available in reference imaging centers across the world and have superior image quality. Additionally, the simultaneous acquisition of over 200 slices is of particular importance in angiographic investigations, allowing an instantaneous visualization of the investigated blood vessels before the injected contrast is washed out by the blood flow. As a result, the number of interventional radiology departments has tripled over the past 10 years and their imaging equipment is much more advanced. During this period, 5 hybrid operating and interventional radiology suits were also opened for the first time (Table 3).

Table 1. Numărul aparatelor de investigație prin rezonanță magnetică (IRM), disponibile în Republica Moldova în ultimii 10 ani.

Aparate IRM	2007	2017
Aparate IRM de 0,3 Tesla	1	2
Aparate IRM de 1,5 Tesla	0	7
Aparate IRM de 3,0 Tesla	0	2
<i>Total</i>	<i>1</i>	<i>11</i>

Table 2. Numărul aparatelor de investigație prin tomografie computerizată (TC), disponibile în Republica Moldova în ultimii 10 ani.

Aparate TC	2007	2017
Aparate TC cu mișcări de rotație și translație a tubului	3	0
Aparate TC cu achiziționarea a 2 secțiuni într-o rotație (dual slice)	2	3
Aparate TC cu achiziționarea a 16 secțiuni într-o rotație (16 slice)	5	7
Aparate TC cu achiziționarea a 64 de secțiuni într-o rotație (64 slice)	-	7
Aparate TC cu achiziționarea a 80 de secțiuni într-o rotație (80 slice)	-	3
Aparate TC cu achiziționarea a 128 de secțiuni într-o rotație (128 slice)	-	3
Aparate TC cu achiziționarea a 256 de secțiuni într-o rotație (256 slice)	-	1
<i>Total</i>	<i>10</i>	<i>24</i>

Table 1. The number of magnetic resonance imaging (MRI) scanners in the Republic of Moldova for the last 10 years.

MRI scanners	2007	2017
0.3 Tesla MRI scanners	1	2
1.5 Tesla MRI scanners	0	7
3.0 Tesla MRI scanners	0	2
<i>Total</i>	<i>1</i>	<i>11</i>

Table 2. The number of computed tomography (CT) scanners in the Republic of Moldova for the last 10 years.

CT scanners	2007	2017
CT scanners with rotate-translate motion of the tube-detector assembly	3	0
Dual slice CT scanners	2	3
16-slice CT scanners	5	7
64-slice CT scanners	-	7
80-slice CT scanners	-	3
128-slice CT scanners	-	3
256-slice CT scanners	-	1
<i>Total</i>	<i>10</i>	<i>24</i>

populații de aproximativ 3,3 milioane (Tabelul 1). Numărul aparatelor de tomografie computerizată a crescut, de asemenea, de la 10 la 24, fiind implementate și aparate de înaltă performanță cu achiziționarea concomitentă a 64, 80, 128 și 256 de secțiuni într-o singură rotație (Tabelul 2). Remarcabil este faptul că aparatele de tomografie computerizată cu achiziționarea concomitentă a 256 de secțiuni într-o singură rotație, se numără printre ultimele modele elaborate, care au o calitate superioară a imaginilor, fiind disponibile, de obicei, în centrele de referință pe plan internațional. Adicional, achiziționarea concomitentă a peste 200 de secțiuni are o importanță deosebită în investigațiile angiografice, permițând vizualizarea instantanee a contrastului intravascular înainte ca acesta să parasească zona de interes, odată cu fluxul sangvin. De altfel, numărul departamentelor de radiologie intervențională în ultimii 10 ani s-a triplat, acestea fiind dotate cu echipament mult mai performant. În această perioadă, au fost deschise, în premieră, și 5 săli hibrid de chirurgie și radiologie intervențională (Tabelul 3).

Tabelul 3. Numărul aparatelor de radiografie digitală și a facilităților de radiologie intervențională, disponibile în Republica Moldova în ultimii 10 ani.

	2007	2017
Aparate de radiografie digitală	0	47
Departamente de radiologie intervențională	2	6
Săli hibrid de chirurgie și radiologie intervențională	0	5

O serie de alte modalități imagistice, înafara celor de înaltă performanță, au cunoscut și acestea o evoluție rapidă. De exemplu, numărul aparatelor de radiografie digitală a crescut de la 0 la 47 (Tabelul 3). Toate departamentele de imagistică medicală au fost, de asemenea, dotate cu echipament de ultrasonografie performant, crescând semnificativ numărul aparatelor de clasa *Expert*. Instalarea a două aparate pentru tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (PET/CT) este, actualmente, în curs de derulare în cadrul Spitalului Internațional Medpark și Spitalului Clinic Republican.

Un studiu recent, efectuat de Rotaru N. *et al* (2017) în instituțiile medicale de nivelul III din Republica Moldova, a relevat peste 300.000 de investigații efectuate anual (doar prin 4 modalități imagistice incluse în studiu – radiografie, mamografie, tomografie computerizată și rezonanță magnetică), iar evaluarea majorității parametrilor de calitate a demonstrat o concordanță cu standardele europene și cele internaționale în domeniu [48]. Datele evaluării au pus în evidență o rată a complicațiilor după investigațiile imagistice invazive <0,25% pentru toate instituțiile, un timp mediu de eliberare a raportului investigațiilor imagistice <2 ore (între 58±17 min și 31±10 min), o rată a rapoartelor eliberate mai târziu de 48 de ore <1% (între 0,21% și 0,7%), accesul la investigațiile imagistice în urgențele medicale în primele 15-30 minute, cu comunicarea rezultatelor preliminare în 10-20 minute și eliberarea rezultatelor definitive în 30-60 minute, precum și aparataj medical în dotare, achiziționat în ultimii 5 ani, între 50-100% pentru toate instituțiile [48]. Rezultatele studiului reflectă, de

A variety of other imaging modalities have also undergone a rapid evolution. For example, the number of digital radiography systems has increased from 0 to 47 (Table 3). All medical imaging departments have been equipped with performant ultrasound equipment, leading to a growing number of *Expert Class* multidisciplinary ultrasound systems. The installation of two positron emission tomography (PET/CT) scanners is currently underway at the Medpark International Hospital and the Republican Clinical Hospital.

A recent study conducted by Rotaru N. *et al.* (2017) in the tertiary medical institutions of the Republic of Moldova revealed over 300,000 yearly investigations (performed just using the 4 imaging modalities included in the study – radiography, mammography, computed tomography and magnetic resonance imaging), while the evaluation of most quality assurance parameters have demonstrated an overall concordance with the European and international standards [48]. The results revealed an overall rate of recorded complications after invasive imaging procedures <0.25% for all institutions,

Table 3. The availability of digital radiography equipment and interventional radiology facilities in the Republic of Moldova for the last 10 years.

	2007	2017
Digital radiography systems	0	47
Interventional radiology departments	2	6
Hybrid operating and interventional radiology suits	0	5

an average time of issuing the radiological report of less than 2 hours after completing the investigation (variations between 31±10 min and 58±17 min), a rate of radiological reports completed after 48 hours of less than 1% (variations between 0.21% and 0.7%), access to the requested imaging investigations in emergency situations within 15-30 minutes with subsequent reporting of preliminary results within 10-20 minutes and completion of a formal radiological report within 30-60 minutes, as well as a proportion of medical imaging equipment acquired during the last 5 years between 50-100% for all institutions [48]. The results of the study also reflect substantial advances in medical imaging in the last years as a result of implemented changes and continuous efforts to comply with the European Union and international standards in the field [48].

With the implementation of high-performance imaging modalities, the Chair has been renamed as the Chair of radiology and imaging. The training program has undergone major changes, currently radiology and imaging being taught in Romanian, Russian, English and French to students of the 3rd, 4th, 5th and 6th years of General Medicine faculties, as well as to 3rd year students of Dental and Public Health faculties. The training program for 3rd year students includes both lectures and practical seminars covering general radiology and radioprotection, imaging modalities and acquisition techniques, radiological anatomy and commonly encountered radiological syndromes. A particular emphasis of the program is placed on clinical reasoning and on the understanding of various al-

asemenea, progrese substanțiale ce au fost obținute în ultimii ani în domeniul imagisticii medicale ca urmare a reformelor implementate și eforturilor depuse pentru alinierea la standardele Uniunii Europene și celor internaționale în domeniu [48].

Implementarea noilor metode de investigație de înaltă performanță a impus și schimbarea denumirii Catedrei în cea de radiologie și imagistică. Programul didactic a suferit modificări majore, în prezent, radiologia și imagistica fiind predată în limbile română, rusă, engleză și franceză studenților anilor III, IV, V și VI ai facultăților de medicină generală, precum și studenților anului III ai facultăților de stomatologie și sănătate publică. Programul de instruire pentru studenții anului 3 include atât prelegeri, cât și seminare practice, axate pe radiologie generală și radioprotecție, modalitățile și tehnicile imagistice, anatomia radiologică și sindroamele radiologice mai frecvent întâlnite. Un accent deosebit este pus pe dezvoltarea unei gândiri clinice și a diverse algoritme de diagnostic diferențial al patologiilor mai frecvent întâlnite. În timpul cursului, studenții își pot verifica evaluările practice, utilizând sistemul electronic al universității (SIMU), iar examenul final este susținut la calculator, pentru evitarea subiectivității atestării. De menționat, Catedra de radiologie și imagistică a fost printre primele care a implementat examenul electronic, peste 50% din întrebări fiind bazate pe interpretarea imaginilor clinice.

Într-un efort de a promova practica descrisă la alte universități de referință pe plan internațional [11], programul de instruire în radiologie și imagistică pentru studenții anilor IV și V a fost integrat în cadrul principalelor cursuri clinice, precum oncologie, traumatologie, pneumoftiziologie, gastrologie, nefrologie, cardiologie, urologie, otorinolaringologie, boli chirurgicale, neonatologie și pediatrie, obstetrică și ginecologie, anesteziologie și terapie intensivă etc. Modelul permite o corelare directă a patologiilor studiate în cadrul cursurilor respective cu aspectul imagistic al acestora, precum și o înțelegere mai profundă a rolului pe care îl pot avea diverse modalități imagistice în diagnosticul și managementul acestor patologii. De altfel, studenții obțin evaluări separate atât pentru modulul clinic respectiv, cât și pentru cursul de radiologie și imagistică.

Extinderea programului de predare a radiologiei și imagisticii medicale pe parcursul a 4 ani de studiu pentru studenții de medicină generală este o realizare importantă a Catedrei pentru alinierea la standardele practicate pe plan internațional [11], anterior radiologia fiind predată doar în decursul anului III de studiu. În cadrul Catedrei sunt, de asemenea, instruiți medicii rezidenți în radiologie și imagistică și se realizează perfecționarea continuă a medicilor radiologi-imagiști. Programul de pregătire prin rezidențiat în radiologie și imagistică a fost, de asemenea, extins de la 3 la 4 ani. Una dintre realizările colaborării internaționale este pregătirea studenților, precum și a specialiștilor prin rezidențiat din India, Palestina, Siria, Iordania, Sudan, Arabia Saudită, Israel și alte state.

Programul didactic este asociat cu o varietate de proiecte științifice, inclusiv în cadrul pregătirii tezelor de licență și celor de doctorat. Multe dintre cercetările științifice, efectuate în ultimul timp, sunt orientate spre optimizarea aplicării metodelor imagistice de investigație în diverse domenii precum

algoritmi pentru diagnostic diferențial al patologiilor întâlnite frecvent. În timpul cursului, studenții pot verifica gradele și evaluările online utilizând sistemul de Management al Informațiilor al Universității (SIMU), în timp ce examenul final este computerizat pentru a evita orice subiectivitate în evaluare. De menționat, Catedra de radiologie și imagistică a fost printre primele care a implementat examenul computerizat, peste 50% din întrebări fiind bazate pe interpretarea imaginilor clinice.

Într-un efort de promovare a standardelor practicate la alte universități de referință la nivel internațional [11], programul de instruire în radiologie și imagistică pentru studenții anilor IV și V a fost integrat în cadrul modulelor clinice, precum oncologie, traumatologie, pneumoftiziologie, gastrologie, nefrologie, cardiologie, urologie, otorinolaringologie, chirurgie, neonatologie și pediatrie, obstetrică și ginecologie, anestezie și îngrijiri intensive etc. Acest lucru permite o corelare directă a patologiilor și bolilor studiate în modulele clinice cu aspectul lor imagistic, precum și o înțelegere mai bună a rolului pe care îl pot avea diverse modalități de imagistică în diagnosticul și managementul acestor condiții. În plus, studenții primesc evaluări separate pentru fiecare modul clinic și pentru cursurile de radiologie și imagistică.

Extinderea programului de instruire în radiologie și imagistică medicală pentru studenții de medicină generală de la 1 la 4 ani de studiu reprezintă o realizare importantă a Catedrei pentru alinierea la standardele internaționale [11], anterior radiologia fiind predată doar în decursul anului III de studiu. Catedra este responsabilă de instruirea rezidenților în radiologie și imagistică medicală și organizează evaluări periodice și cursuri de actualizare ca parte din programele de educație continuă pentru radiologi și medici de imagistică medicală. Programul de rezidențiat în radiologie și imagistică medicală a fost extins de la 3 la 4 ani. Una dintre realizările colaborării internaționale este instruirea studenților și rezidenților în radiologie și imagistică medicală din India, Palestina, Siria, Iordania, Sudan, Arabia Saudită, Israel și alte țări.

Programul de instruire este asociat cu o varietate de proiecte de cercetare, inclusiv teze de licență și doctorat pentru studenți și teze de doctorat. Multe dintre proiectele științifice recente sunt axate pe optimizarea aplicării anumitor modalități de imagistică în domenii precum mamologie, urologie, gastro-enterologie, hepatologie și chirurgie abdominală, urgențe medicale, cardiologie, pediatrie, oncologie, neurologie și neurochirurgie, precum și pe integrarea modalităților tradiționale de imagistică cu tehnici moderne de înaltă performanță. O altă responsabilitate a departamentului este legată de coordonarea și reglementarea activităților clinice în radiologie și imagistică medicală. Ca rezultat al acestor eforturi, a fost dezvoltat un *Manual de calitate* pentru serviciul de imagistică medicală pentru implementare la nivel național. Multe dintre aceste principii au fost incluse în legislația guvernamentală a Republicii Moldova legată de *Reglementarea protecției împotriva radiațiilor și siguranței pentru diagnosticul și intervențiile radiologice* (Decizie de Guvern nr. 451 din 24 iulie 2017,

mamologie, urologie, gastro-enterologie, hepatologie și chirurgie abdominală, urgențe medicale, cardiologie, pediatrie, oncologie, neurologie și neurochirurgie, integrând metodele radiologice tradiționale cu modalitățile imagistice moderne de înaltă performanță. O altă responsabilitate a Catedrei este legată de coordonarea și reglementarea activităților clinice în domeniul radiologiei și imagisticii medicale. Ca urmare a acestor eforturi, a fost elaborat *Manualul Calității* serviciului de imagistică medicală pentru implementarea în cadrul unităților de profil la nivel național. Multe din aceste principii au fost incluse și în Hotărârea Guvernului Republicii Moldova pentru aprobarea *Regulamentului cu privire la radioprotecție, securitate radiologică în practicile de radiologie de diagnostic și radiologie intervențională* (Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 451 din 24.07.2015, publicată în Monitorul Oficial nr. 197-205 din 31.07.2015) [49].

În încheiere, merită menționat faptul că procesul de instruire necesită o modernizare continuă pentru a ține pasul cu evoluția rapidă a tehnicilor imagistice, creșterea nivelului de cunoștințe în domeniu, precum și cu volumul tot mai mare de informații procesat în timpul cursului. Una dintre prioritățile actuale ale Catedrei este suplimentarea cursurilor de radiologie și imagistică cu materiale postate pe web site, atât în scop interactiv, cât și ca o componentă obligatorie a pregătirii pentru seminarele practice. Metoda este, deja, practică în cadrul multor universități de referință, cu mențiuni pozitive atât din partea studenților, cât și a cadrelor didactice. Un alt subiect, ce necesită abordat, este introducerea cursurilor de radiologie și imagistică pentru medicii rezidenți de diverse specialități. Luând în considerație că costul investigațiilor imagistice constituie o porțiune considerabilă a bugetului acordat ocrotirii sănătății în orice țară, precum și necesitatea utilizării cât mai raționale a resurselor și investigațiilor disponibile, introducerea cursurilor de radiologie și imagistică medicală pentru medicii rezidenți de diverse specialități este, deja, practică în cadrul multor universități [11].

Concluzii

În ultimul deceniu, procesul didactic în radiologie și imagistică a cunoscut o dezvoltare rapidă, înglobând elemente de pedagogie, evaluare și management. Saltul tehnologic, asociat cu apariția noilor tehnici și modalități imagistice, a determinat adaptarea programelor de studiu la noile condiții. Procesul a afectat și programul universitar din Republica Moldova, printre inovațiile majore enumerându-se instruirea în limbile română, rusă, engleză și franceză, extinderea programului de instruire de 1 la 4 ani de studiu pentru studenții de medicină generală, integrarea programului de instruire în cadrul cursurilor clinice pentru studenții anilor IV și V, extinderea programului de instruire prin rezidențiat de la 3 la 4 ani, precum și introducerea evaluărilor computerizate. În curs de derulare se află suplimentarea cursurilor cu materiale postate pe web site, atât în scop interactiv, cât și ca componentă obligatorie a pregătirii pentru seminarele practice. Un alt subiect, ce necesită abordat, este introducerea cursurilor de radiologie și imagistică pentru medicii rezidenți în cadrul altor specialități, luând în considerație rolul tot mai important al investigațiilor

2015 published in the *Official Monitor* no. 197-205 from July 31, 2015) [49].

In the end, it is worth mentioning that the training process in radiology requires continuous adjustments to stay abreast with the rapidly evolving imaging techniques, growing body of knowledge in the field and increasing amount of information processed during the course. One of the current priorities of the Chair is to supplement the radiology and imaging courses with materials posted on the web site, both for interactive training and as a formal component of preparation for practical seminars. The method is already being used in many reference universities and is positively appreciated by both students and teachers. Another topic that needs to be addressed is the introduction of radiology and imaging courses for medical residents of non-radiology specialties. Considering that the cost of imaging investigations represents a significant part of the healthcare budget in any country as well as the increasing demands for rational use of available resources and investigations, the introduction of radiology and medical imaging courses for medical residents of various specialties is already practiced in many universities [11].

Conclusions

In the last decade, the training process in radiology and imaging has undergone tremendous changes and includes a variety of elements of pedagogy, assessment and educational management. The technological development associated with newly emerged imaging techniques and modalities entailed a variety of adjustments of the training programs to the new conditions. The process also affected the university training in the Republic of Moldova, among the major innovations being the diversification of training in Romanian, Russian, English and French, the extension of the training program from 1 to 4 years of study for General Medicine faculties, the integration of radiology courses within the clinical modules during the 4th and 5th years of study, the extension of the residency program from 3 to 4 years of training as well as the introduction of computerized evaluations. In-progress is the development of web-based modules and materials, both for interactive training and as a formal component of preparation for practical seminars. Another topic that needs to be addressed is the introduction of radiology and imaging training courses for medical residents of other specialties, considering the increasing importance of imaging investigations in clinical practice as well as their significant cost.

Authors' contribution

All authors contributed equally in this study. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interests.

imagistice în practica medicală, precum și costul semnificativ al acestora.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea acestei lucrări. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non financiare.

Referințe / references

1. Reiner B., McKinley M. Application of innovation economics to medical imaging and information systems technologies. *J. Digit. Imaging*, 2012; 25 (3): 325-9.
2. Reiner B., Siegel E., Siddiqui K. Evolution of the digital revolution: a radiologist perspective. *J. Digit. Imaging*, 2003; 16 (4): 324-30
3. Linaker K. Radiology undergraduate and resident curricula: a narrative review of the literature. *J. Chiropr. Humanit.*, 2015; 22: 1-8.
4. Pascual T., Chhem R., Wang S., Vujnovic S. Undergraduate radiology education in the era of dynamism in medical curriculum: an educational perspective. *Eur. J. Radiol.*, 2011; 78: 319-325.
5. Subramaniam R., Kim C., Scally P. Medical student radiology teaching in Australia and New Zealand. *Australas. Radiol.*, 2007; 51: 358-361.
6. Rubin Z., Blackham K. The state of radiologic teaching practice in preclinical medical education: survey of American medical, osteopathic, and podiatric schools. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2015; 12: 403-408.
7. Collins J. Curriculum in radiology for residents: what, why, how, when, and where. *Acad. Radiol.*, 2000; 7: 108-113.
8. Subramaniam R., Kim C., Scally P., Tress B. Medical student radiology training: what are the objectives for contemporary medical practice? *Acad. Radiol.*, 2003; 10: 295-300.
9. Gunderman R., Williamson K., Frank M., Heitkamp D., Kipfer H. Learner-centered education. *Radiology*, 2003; 227: 15-17.
10. Williamson K., Gunderman R., Cohen M., Frank M. Learning theory in radiology education. *Radiology*, 2004; 233: 15-18.
11. Lewis P., Shaffer K. Developing a national medical student curriculum in radiology. *J. Am. Coll. Radiol.*, 2005; 2: 8-11.
12. Linaker K. Pedagogical approaches to diagnostic imaging education: a narrative review of the literature. *J. Chiropr. Humanit.*, 2015; 22: 9-16.
13. Mitchell B., Williams J. Trends in radiological anatomy teaching in the U.K. and Ireland. *Clin. Radiol.*, 2002; 57: 1070-1072.
14. Chowdhury R., Wilson I., Oepfen R. The departments of radiology and anatomy: new symbiotic relations? *Clin. Radiol.*, 2008; 63: 918-920.
15. Erkonen W., Vydareny K., Sandra A., Ferguson K., Kreiter C. Inter-institutional study to compare the effectiveness of a radiology-anatomy module of instruction. *Acad. Radiol.*, 2000; 7: 700-704.
16. Bohl M., Francois W., Gest T. Self-guided clinical cases for medical students based on postmortem CT scans of cadavers. *Clin. Anat.*, 2011; 24: 655-663.
17. Paech D., Giesel F., Unterhinninghofen R., Schlemmer H., Kuner T., Doll S. Cadaver-specific CT scans visualized at the dissection table combined with virtual dissection tables improve learning performance in general gross anatomy. *Eur. Radiol.*, 2017; 27: 2153-2160.
18. Miles K. Diagnostic imaging in undergraduate medical education: an expanding role. *Clin. Radiol.*, 2005; 60: 742-745.
19. Allen S., Roberts K. An integrated structure-function module for first year medical students: correlating anatomy, clinical medicine and radiology. *Med. Educ.*, 2002; 36: 1106-1107.
20. Lee J., Aldrich J., Eftekhari A., Nicolaou S., Muller N. Implementation of a new undergraduate radiology curriculum: experience at the University of British Columbia. *Can. Assoc. Radiol. J.*, 2007; 58: 272-278.
21. Cassumbhoy R., Lau W. Challenges in medical imaging teaching. *Australas. Radiol.*, 2007; 51: 307-308.
22. Afaq A., McCall J. Improving undergraduate education in radiology. *Acad. Radiol.*, 2002; 9: 221-223.
23. Webb E., Naeger D., McNulty N., Straus C. Needs assessment for standardized medical student imaging education: review of the literature and a survey of deans and chairs. *Acad. Radiol.*, 2015; 22: 1214-1220.
24. Work J., Wagner P., Albritton T., White C., Thomas A., Fincher R. Innovations in medical education: the Medical College of Georgia School of Medicine experience. *South. Med. J.* 2003; 96: 840-844.
25. Azila N., Rogayah J, Zabidi-Hussin Z. Curricular trends in Malaysian medical schools: innovations within. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2006; 35: 647-654.
26. Goske M., Reid J. Define a national curriculum for radiology residents and test from it. *Acad. Radiol.*, 2004; 11: 596-601.
27. Curriculum de pregătire în specialitatea radiologie-imagistică medicală. Ministerul Sănătății din România, Direcția generală resurse umane și certificare, 2010. Disponibil la adresa: https://rezidentiat.ms.ro/curricule/radiologie_imagistica_medicala.pdf (Accesat la: 02.09.2017).
28. European training charter for clinical radiology. European Association of Radiology. Disponibil la adresa: http://www.esur.org/fileadmin/content/Files/Charter_and_Curricula.pdf (Accesat la: 02.09.2017).
29. European Society of Radiology. Disponibil la adresa: <https://www.myesr.org/about/about-esr> (Accesat la: 02.09.2017).
30. Curriculum de pregătire în specialitatea radiologie-imagistică medicală, Centrul Național de Perfecționare în Domeniul Sanitar București. Disponibil la adresa: http://www.srimr.ro/uploads/files/curricula_radio_5_ani.pdf. (Accesat la: 02.09.2017).
31. Roubidoux M., Chapman C., Piontek M. Development and evaluation of an interactive web-based breast imaging game for medical students. *Acad. Radiol.*, 2002; 9: 1169-1178.
32. Grunewald M., Heckemann R., Gebhard H., Lell M., Bautz W. COM-PARE radiology: creating an interactive Web-based training program for radiology with multimedia authoring software. *Acad. Radiol.*, 2003; 10: 543-553.

33. Pinto A., Selvaggi S., Sicignano G., Vollono E., Iervolino L., Amato F., Molinari A., Grassi R. E-learning tools for education: regulatory aspects, current applications in radiology and future prospects. *Radiol. Med.*, 2008; 113: 144-157.
34. Branstetter B., Faix L., Humphrey A., Schumann J. Preclinical medical student training in radiology: the effect of early exposure. *Am. J. Roentgenol.*, 2007; 188: W9-14.
35. Branstetter B., Humphrey A., Schumann J. The long-term impact of preclinical education on medical students' opinions about radiology. *Acad. Radiol.*, 2008; 15: 1331-1339.
36. Tshibwabwa E., Mallin R., Fraser M., Tshibwabwa M., Sanii R., Rice J., Cannon J. An integrated interactive-spaced education radiology curriculum for preclinical students. *J. Clin. Imaging Sci.*, 2017; 7: doi: 10.4103/jcis.JCIS_4101_4117.
37. Lowitt N. Assessment of an integrated curriculum in radiology. *Acad. Med.*, 2002; 77: 933.
38. Papamichail D., Pantelis E., Papagiannis P., Karaiskos P., Georgiou E. A web simulation of medical image reconstruction and processing as an educational tool. *J. Digit. Imaging*, 2015; 28: 24-31.
39. Chetlen A., Mendiratta-Lala M., Probyn L. *et al.* Conventional medical education and the history of simulation in radiology. *Acad. Radiol.*, 2015; 22: 1252-1267.
40. Alvarez A., Gold G., Tobin B., Desser T. Software tools for interactive instruction in radiologic anatomy. *Acad. Radiol.*, 2006; 13: 512-517.
41. Colucci P., Kostandy P., Shrauner W., Arleo E., Fuortes M., Griffin A., Huang Y., Juluru K., Tsiouris A. Development and utilization of a web-based application as a robust radiology teaching tool (radstax) for medical student anatomy teaching. *Acad. Radiol.*, 2015; 22: 247-255.
42. Tam M. Building virtual models by postprocessing radiology images: a guide for anatomy faculty. *Anat. Sci. Educ.*, 2010; 3: 261-266.
43. Friedman M., Demertzis J., Hillen T., Long J., Rubin D. Impact of an interactive diagnostic case simulator on a medical student radiology totation. *Am. J. Roentgenol.*, 2017; 16: 1-6.
44. Jaffar A. Exploring the use of a Facebook page in anatomy education. *Anat. Sci. Educ.*, 2014; 7: 199-208.
45. Ordinul nr. 20 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 12.03.1990 „Starea și măsurile pentru perfecționarea serviciului radiologic acordat populației Republicii Moldova”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 12/03/1990.
46. Ordinul nr. 270 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 18.11.1999 „Despre reforma serviciului de imagistică”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 18/11/1999.
47. Ordinul nr. 100 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 10.03.2008 „Cu privire la normativele de personal medical”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 10/03/2008.
48. Rotaru N., Punga J., Codreanu I. Implementation of diagnostic imaging quality assurance program in the Republic of Moldova: aiming towards EU standards and legislation adjustments. European Congress of Radiology (ECR), March 2017, Vienna, Austria Disponibil la adresa: http://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=&pi=137618 (Accesat la: 02.09.2017).
49. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 451 din 24.07.2015 pentru aprobarea „Regulamentului cu privire la radioprotecție, securitate radiologică în practicile de radiologie de diagnostic și radiologie intervențională”. *Monitorul Oficial* nr. 197-205 din 31/07/2015.

ESEU

Abordări terminologice în psihologia afectivității

Natalia Daniliuc^{1*}

¹*Catedra de psihologie și management, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 12.04.2017

Data acceptării spre publicare: 15.08.2017

Autor corespondent:

Natalia Daniliuc, dr. în psihologie, conf. univ.

Catedra de psihologie și management

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194 B, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.daniliuc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, nu s-a elaborat, deocamdată, o terminologie unică în psihologia afectivității, pentru desemnarea proceselor/fenomenelor afective pe care aceasta le studiază.

Ipoteza de cercetare

De a reflecta situația creată în domeniul psihologiei afectivității, privind termenii folosiți în descrierea proceselor și fenomenelor afective pe parcursul mai multor secole în diverse contexte social-istorice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o amplă analiză a terminologiei din domeniul psihologiei afectivității, atât în trecut, cât și în prezent.

*„Copii încep prin a-și iubi părinții;
pe măsură ce cresc încep să îi judece;
uneori, îi iartă.”
(Oscar Wilde)*

Potrivit Legii Învățământului din Republica Moldova, obiectivul major al procesului educațional constă în formarea personalității. Dezvoltarea acestei formațiuni complexe prevede evoluarea intelectuală a individului, iar de rând cu ea, și evoluția ontogenetică a sistemului afectiv al copilului [1, 2, 3]. Un alt obiectiv este constituirea sentimentelor în copilăria fragedă, cristalizarea lor în perioadele ulterioare ale vieții [1, 4] și maturizarea sistemului afectiv-motivațional în adolescență, ca factor orientativ-reglator și stimulator al comportamentului uman [5, 6, 7].

Afectivitatea a fost abordată pentru prima dată în lucrările filosofilor antici. Idei relevante despre trăirile afective ca realități ale vieții psihice au fost expuse de către întemeietorul

ESSAY

Terminological approaches in the psychology of affectivity

Natalia Daniliuc^{1*}

¹*Chair of psychology and management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscris received on: 12.04.2017

Accepted for publication on: 15.08.2017

Corresponding author:

Natalia Daniliuc, Doctor of Psychology, associate professor

Chair of psychology and management

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

194 B, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: natalia.daniliuc@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Up to the present, a unique terminology has not yet been established in the psychology of affectivity for designating the affective processes/phenomena studied.

Research hypothesis

To reflect the situation created in the field of affectivity psychology, regarding the terms used in the description of the affective processes and phenomena over several centuries in various socio-historical contexts.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents an extensive analysis of terminology in the field of affectivity psychology, both in the past and in the present.

*“Children start by loving their parents;
as they grow up they begin to judge them;
sometimes they forgive them.”
(Oscar Wilde)*

According to the Education Law of the Republic of Moldova, the main objective of the educational process is to form the personality. The development of this complex formation comprises the intellectual evolution of the individual, and along with it, also the ontogenetic evolution of the child's affective system [1, 2, 3]. Another objective is the formation of feelings in the early childhood, their crystallization in the subsequent periods of life [1, 4] and the maturation of the affective-motivational system in adolescence as an orientative-regulating and stimulating factor of the human behaviour [5, 6, 7].

Affectivity was first approached in the works of the ancient philosophers. Relevant ideas about affective experiences as realities of psychic life have been exposed by the founder of psy-

psihologiei, Aristotel. În lucrările sale „*Etica lui Nicomah*”, „*Politica*”, filosoful, prin exemple concludente, a arătat rolul trăirilor afective în relațiile dintre membrii familiei. În altă operă – „*Poetica*”, Aristotel explică rolul contaminării afective în cadrul percepției operelor de artă pentru catharsisul sufletului. Or, peste veacuri, alt filosof cu renume – Descartes R., în opera sa „*Pasiunile sufletului*”, a menționat că nu există nimic care să ne pară mai deficitar decât scrierile care ne-au rămas de la antici referitoare la trăirile afective.

O cotitură radicală în învățătura despre sistemul afectiv uman a avut loc odată cu apariția lucrării lui Spinoza B., „*Etica*” [8]. Ea a servit drept punct de plecare în abordarea trăirilor afective simple și complexe pentru mulți filosofi și psihologi ai secolelor ulterioare. Drept urmare, filosofii Tetens și Kant au înscris în lista zonelor vieții psihice, alături de rațiune și voință, afectivitatea. Însă, date cu adevărat științifice despre realitățile afective au fost obținute abia spre sfârșitul sec. XIX. Atunci când în primele laboratoare de psihologie experimentală se cercetau la scară largă procesele senzoriale, în psihologia afectivității aveau loc dezbateri terminologice în vederea nominalizării și clasificării materialului fenomenologic afectiv.

Complexitatea sentimentelor, dificultatea elaborării metodelor adecvate de fixare și modelare în condiții experimentale a acestora a lăsat pentru mult timp în umbră problema cercetării lor. Un moment nefavorabil pentru investigarea empirică a sentimentelor a fost descoperirea asemănării proceselor afective cu cele conative, volitive, fapt ce a dus la introducerea primelor în aceeași clasă cu tendințele, năzuințele și motivele. Referindu-se la acea perioadă, Pavelcu V. [9] a menționat că noțiunile de emoții și sentimente au fost înlocuite cu așa termeni ca motivație, atitudini, iar monografiile despre viața afectivă au devenit o raritate. Psihologul rus Lange N. N. a numit problema afectivității „*Cenușăreasă*” a psihologiei. Ca răspuns la acest reproș, în prima jumătate a sec. XX – Vigotzkii L. S. [10], Rubinshtein S. L. [11], Leontiev A. N. [12, 13], Viliunas V. K. [14, 15] ș. a. au expus teze teoretice importante despre sistemul afectiv uman și rolul lui în reflectarea psihică, despre esența și locul sentimentelor în acest sistem și în structura personalității. Multe din ideile lor au servit, ulterior, drept suport metodologic pentru numeroase investigații empirice în domeniul psihologiei afectivității. Însă, aceste cercetări, până în prezent, au rămas mult mai puține la număr, în comparație cu sondajele consacrate proceselor cognitive. Dintre sentimente, doar dragostea, prietenia și fenomenele adiacente lor au căpătat explicații de factură științifică în cadrul cercetării relațiilor psihosociale [16, 17, 18]. Prin urmare, problema sentimentelor și formării lor, deși are o istorie lungă, a rămas, până în prezent, insuficient cercetată.

Numeroșii savanți, care și-au adus contribuția la dezvoltarea psihologiei, au menționat exigențele înaintate față de sondajele psihologice și specificul organizării acestora. Primul și cel mai important pas în realizarea cercetărilor psihologice rezidă, după cum afirmă Dodonov B. I. [19] și Gozman L. [20], în stabilirea termenilor-cheie și definirea lor. Analiza științifică a fenomenelor psihice reclamă stabilitate terminologică. Pentru a fi comprehensibili, menționează Luk A. N. [21], e nevoie ca în limitele unei lucrări semnificația termenilor să rămână

chology, Aristotle. In his works, „*The Ethics of Nicomah*”, „*Politics*”, the philosopher, through convincing examples, showed the role of affective experiences in the relationships between the family members. In another work, „*Poetica*”, Aristotle explains the role of affective contamination in the perception of the works of art for the catharsis of the soul. For centuries, another renowned philosopher, Descartes R., in his work, „*The Passions of the Soul*” said that there is nothing that seems to us to be more deficient than the writings left from the ancients about affective experiences.

A radical turning point in the teaching about the human affective system occurred with the issue of „*Ethics*” by Spinoza B. [8]. It has served as a starting point in addressing simple and complex affective experiences for many philosophers and psychologists of the later centuries. As a result, the philosophers Tetens and Kant have included affectivity in the list of the areas of psychic life, together with reason and will. However, truly scientific facts about affective realities were obtained only towards the end of the XIXth century. When in the first laboratories of experimental psychology sensory processes were extensively researched, in the psychology of affectivity there were held terminology debates in order to nominate and classify the phenomenological affective material.

The complexity of feelings, the difficulty in developing the appropriate methods of fixation and modelling under experimental conditions left aside the question of their research for a long time. An unfavourable moment for the empirical investigation of feelings was the discovery of the similarity of affective processes with the conative, volitional processes, which led to the introduction of the first ones in the same class as trends, aspirations and motives. Referring to that period, Pavelcu V. [9] mentioned that the notions of emotions and feelings were replaced with such terms as motivation, attitudes, and the monographs about affective life became a rarity. The Russian psychologist Lange N. N. named the problem of affectivity the „*Cinderella*” of psychology.

In response to this reproach in the first half of the XXth century – Vigotzkii L. S. [10], Rubinshtein S. L. [11], Leontiev A. N. [12, 13], Viliunas V. K. [14, 15] and others have exposed important theoretical theses about the human affective system and its role in psychological reflection, the essence and place of feelings in this system and in the personality structure. Many of their ideas later served as methodological support for numerous empirical investigations in affective psychology. However, these researches have so far remained far less compared to the surveys dedicated to cognitive processes. Among the feelings only love, friendship and the adjacent phenomena have received scientific explanations in the research of psychosocial relations [16, 17, 18]. Therefore, the problem of feelings and their formation, although having a long history, has so far remained insufficiently studied.

Numerous scientists who have contributed to the development of psychology have mentioned the requirements advanced towards the psychological surveys and the specifics of their organization. The first and the most important step in the realization of psychological researches resides, according to Dodonov B. I. [19] and Gozman L. [20], in establishing the key terms and defining them. The scientific analysis of psychic phenomena

constantă. O particularitate importantă a terminologiei psihologice, în comparație cu terminologia altor științe, constă în aceea, că ea trebuie să anticipeze descrierea fenomenelor particulare [22]. Cercetările psihologice necesită evidențierea reperelor teoretice. În lipsa acestora, afirmă Leontiev A. N. [23], investigațiile concrete, inevitabil, rămân mioape.

Conceptul de sentiment (ca, de altfel, și conceptele de afect, pasiune, emoție) este folosit în psihologie în două sensuri: în sens larg – pentru desemnarea tuturor fenomenelor afective și în sens restrâns – pentru nominalizarea fenomenelor afective particulare. Faptul dat a creat în psihologia afectivității o situație paradoxală. Cercetătorii familiarizați cu abundența literatură de specialitate – McDougall W. [24], Woodworth R. S. [25], Roșca Al. [26], Cosmovici A. [27], Viliunas V. K. [14, 15], Dodonov B. I. [19], Luk A. N. [21, 28] ș. a. – ani la rând relevă că în psihologia afectivității nu există o terminologie general acceptată.

Încă la începutul secolului XX, Klapared E. [29] a scris că [citat]: „*psihologia proceselor afective este cel mai confuz domeniu al științei psihologice. Anume în acest domeniu, între unii psihologi există cele mai mari divergențe. Ei nu găsesc consensul nici în fapte, nici în cuvinte. Unii numesc sentimente ceea, ce alții numesc emoții. Unii consideră sentimentele drept fenomene simple, finale, ce nu mai pot fi descompuse, iar alții, invers, presupun că diapazonul sentimentelor conține în sine un număr infinit de nuanțe și că sentimentul prezintă o parte a unei integrități mai complexe*” (p. 93).

Diversitatea terminologică în lumea psihologilor, a menționat Pavelcu V. [9], este atât de mare, încât ne dăm seama că folosind termeni diferiți, autorii vorbesc, uneori, despre aceleași fenomene sau, cu aceleași cuvinte, desemnează fapte psihice diferite. Dacă în celelalte domenii ale psihologiei terminologia este relativ uniformă, în domeniul afectivității aproape fiecare autor întrebuițează o terminologie proprie și, de aceea, în examinarea părerilor unui psiholog, este nevoie de cunoscut, mai întâi, lexiconul psihologic al autorului. Ceea ce un psiholog numește „emoție”, corespunde la alt psiholog înțelesului de „afect” sau „sentiment”; dacă la un psiholog termenul de afect semnifică o reacție elementară și situativă, la altul termenul are o accepție largă.

Fenomenele afective, afirmă Roșca Al. [26], sunt foarte numeroase și variate. Pentru desemnarea lor se utilizează o terminologie foarte bogată, care implică, însă, deseori multă imprecizie (p. 292). În lucrările recent publicate, de asemenea, se menționează că domeniul afectiv continuă să se prezinte la fel de confuz. Chiar și astăzi, afirmă contemporanul nostru Cosnier J. [30], oamenii de știință vorbesc despre afectivitate într-un mod care poate părea contradictoriu, ca și cum, în acest domeniu, fiecare ar fi liber să-și elaboreze propria teorie, redefinind termeni și concepte.

În viziunea specialiștilor, cauza principală a instabilității terminologice este faptul că psihologia fenomenelor afective este puțin elaborată. Psihologia afectivității, spunea McDougall, este încă atât de înapoiată, cu o diversitate atât de mare de păreri și teorii, că o terminologie general acceptată încă nu ne este accesibilă (apud Pavelcu V. [9]). Psihologii Yakobson R. M. [31], Zaporozjetz A. V., Neverovich Y. Z. [4], Levitov N. D.

calls for terminological stability. In order to be comprehensible, Luk A. N. mentions that [21], it is necessary that the meaning of the terms remains constant within the limits of a work. An important feature of psychological terminology, compared to the terminology of other sciences, is that it must anticipate the description of particular phenomena [22]. Psychological research requires emphasizing the theoretical aspects. In their absence, according to Leontiev A. N. [23], concrete investigations inevitably remain blind. Through the following chapter I claimed to meet the above mentioned requirements.

The concept of feeling (as well as the concepts of affection, passion, emotion) is used in psychology in two ways: in a broad meaning – to designate all the affective phenomena and in a narrow meaning – to nominate particular affective phenomena. This fact created a paradoxical situation in the psychology of affectivity. The researchers familiar with abundant specialty literature – McDougall W. [24], Woodworth R. S. [25], Rosca Al. [26], Cosmovici A. [27], Viliunas V. K. [14, 15], Dodonov B. I. [19], Luk A. N. [21, 28] and others – for years reveal that there is no generally accepted terminology in the psychology of affectivity.

Even in the early XXth century, Klapared E. [29] wrote that “*the psychology of affective processes is the most confusing field of psychological science. It is in this area that some psychologists have the greatest discrepancies. They find no consensus either in facts or in words. Some call feelings what others call emotions. Some consider feelings as simple, final phenomena that can no longer be broken down, and others, on the contrary, assume that the range of the feelings contains an infinite number of nuances and that the feeling presents a part of a more complex integrity*” (p. 93).

The terminological diversity in the psychologists’ world, according to Pavelcu V. [9], is so great that we realize that using different terms the authors sometimes talk about the same phenomena or with the same words they designate different psychic facts. If in the other areas of psychology, terminology is relatively uniform, in the field of affectivity almost every author uses his own terminology and therefore, in examining the opinions of a psychologist, it is necessary first to know the psychological lexicon of the author. What a psychologist calls emotion corresponds to another psychologist’s understanding of affection or feeling; if for a psychologist the term of affection signifies an elemental and situational reaction, the term has a broad acceptance for the other.

Affective phenomena, according to Rosca Al. [26], are very numerous and varied. For their designation a very rich terminology is used, which often implies a lot of inaccuracies (p. 292). Recently published works also mention that the affective field continues to be equally confusing. Even today, states our contemporary Cosnier J. [30], scientists speak of affectivity in a way that may seem contradictory, as though in this field everyone was free to develop his own theory, redefining terms and concepts.

According to specialists, the main cause of terminological instability is that the psychology of affective phenomena is poorly elaborated. The psychology of affectivity, McDougall said, is still so backward, with such a large diversity of opinions and theories, that a generally accepted terminology is still not accessible to us (cited by Pavelcu V. [9]). Psycholo-

[32], Dodonov B. I. [19] aderă la opinia lui Lange N. N., potrivit căruia, problema afectivității ocupă în psihologie locul Sandrilionei, neubită, gonită și veșnic jefuită în favoarea surorilor ei mai mari – „inteligentei” și „voinței”. După Viliunas V. K. [14, 15], actualmente, este greșit să credem că psihologii nu au acordat și nu acordă atenție psihologiei vieții afective, iar considerațiile precum că psihologia acestor fenomene este puțin elaborată sunt într-o oarecare măsură exagerate. Cert este, însă, continuă autorul, că astăzi psihologia vieții afective și mai mult a rămas în urmă de cercetările consacrate proceselor cognitive, cauza principală fiind complexitatea materialului fenomenologic pe care trebuie să-l explice psihologia afectivității. Cât privește multitudinea concepțiilor despre afectivitate, ele sunt, mai curând, complementare decât contradictorii, iar divergențele terminologice provin din aceea că teoriile despre afectivitate au fost scrise în diferite limbi și epoci, acestea având propriile tradiții de utilizare a termenilor psihologici.

O altă cauză a diversității terminologice este polisemia conceptelor-țintă ale psihologiei vieții afective. Ținând cont de ea, este important, ne atenționează Viliunas V. K., ca în cadrul analizei lucrărilor de specialitate să evoce caracterul convențional al conceptelor, iar chestiunea cu privire la coraportul lor să fie soluționată nu în baza laturii sonore a cuvintelor, ci în temeiul verificării minuțioase a ceea ce ele semnifică. Avertizarea dată și necesitatea de a ne determina axele conceptuale în situația terminologică puțin haotică ne-a impus o succintă trecere în revistă a istoriei utilizării noțiunilor-cheie ale psihologiei afectivității.

Potrivit autorilor care s-au preocupat de istoria psihologiei – Aristotel [33, 34], Ralea M., Botez C., [35], Roșca A., Bejat M., [36], Jdan A. N. [37], Yaroshevskii M. G. [38], Petrovskii A. V., Yaroshevskii M. G. [39, 40] – fenomenele vieții psihice au fost descrise, pentru prima dată, în lucrările filosofilor antici și nominalizate de către ei prin anumite cuvinte. Multe dintre ele, păstrându-și originea greacă sau latină, au constituit temelia dicționarului de termeni psihologici, a aparatului categorial al acestei științe. Întrucât fenomenele psihice formează un sistem, cuvintele prin care au fost desemnate realitățile sufletești au format anumite complexe de concepte, iar acestea s-au satelizat în jurul categoriilor centrale ale psihologiei, cum ar fi reflectare psihică, cunoaștere, trăiri, stări. Pentru trăirile sufletești deosebit de bogate și variate, anticii au folosit cuvântul „afecte” (lat. *affecto*, are – a căuta, a dori, a te îndrepta spre ceva). În sec. XVII, Descartes R. în lucrarea sa „*Les passions de l'âme*” a menționat: „... tot ceea ce se face sau se întâmplă nou este, de obicei, numit de către filosofi *afect* în ceea ce privește subiectul la care acesta are loc, și acțiune în privința celui care îl provoacă” [41, p. 17], iar *ceea ce provoacă subiectului afect a fost numit de către filosofi obiect*. Ca sinonim al conceptului „afecte”, însuși Descartes R. a folosit termenul „pasiuni” (în notele traducătorului operei acestui filosof – Gavrilu L. [42] – găsim, că ediția latină are drept titlu de interior „*Passiones sive affectus animae*”). În paginile lucrării, autorul a subliniat că folosește cuvântul *pasiuni* „în semnificația sa cea mai generală” (p. 30), având în vedere prin el tot ceea ce suferă, trăiește sufletul (lat. *patior, pati* – a suferi, a suporta). Oponentul lui

gists Yakobson R. M. [31], Zaporozetz A. V., Neverovich Y. Z. [4], Levitov N. D. [32], Dodonov B. I. [19] adhere to Langhe N.N.'s opinion that the problem of affectivity occupies in psychology the place of Sandrilion, unloved, chased and eternally robbed in the favour of her older sisters – “intelligence” and “will”. According to Viliunas V. K. [14, 15], it is now wrong to believe that psychologists did not and do not pay attention to the psychology of affective life, and the considerations that the psychology of these phenomena is less elaborate are to some extent exaggerated. However, the author continues that nowadays the psychology of affective life remained even more behind the research on cognitive processes, the main cause being the complexity of the phenomenological material to be explained by the psychology of affectivity. As for the multitude of conceptions about affectivity, they are rather complementary than contradictory, and the terminological divergences result from the fact that the theories of affectivity were written in different languages and epochs, with their own traditions of using psychological terms.

Another cause of terminological diversity is the polysemy of the target concepts of the affective life psychology. Considering it, Viliunas V. K. reminds us that it is important that in the analysis of the specialized works the conventional character of the concepts should be evoked and that the issue of their coordination should be solved not on the basis of the sound of the words, but on the thorough examination on their significance. The caution given and the need to determine our conceptual axes in the rather chaotic terminological situation forced us to briefly review the history of using the key notions of affectivity psychology.

According to the authors who have been concerned with the history of psychology – Aristotle [33, 34], Ralea M., Botez C. [35], Rosca A., Bejat M. [36], Jdan A. N. [37], Yaroshevskii M. G. [38], Petrovskii A. V., Yaroshevskii M. G. [39, 40] – the phenomena of psychic life were first described in the works of ancient philosophers and nominated by them in certain words. Many of them, preserving their Greek or Latin origins, formed the basis of the dictionary of psychological terms, of the categorical apparatus of this science. Since psychic phenomena form a system, the words through which spiritual realities have been defined have formed certain complex concepts, and these have been gathered around the central categories of psychology, such as psychic reflection, knowledge, experiences, states. For the particularly rich and varied soul experiences, the ancients used the word “affections” (from Latin *affecto*, are – to seek, look for, head for something). In the XVIIth century Descartes R. in his work “*Les passions de l'âme*” mentioned that: “... everything that is being done or what is new is usually called by the philosophers *affection* in regard to the subject in which it occurs, and action in regard to the one who provokes it” [41, p. 17], and what causes affection to the subject was called object by the philosophers. As a synonym for the “affections” concept, Descartes R. himself used the term “passions” (in the notes of the translator of this philosopher’s work – Gavrilu L. [42] – we find that the Latin edition has the inner title of “*Passiones sive affectus animae*”). In the pages of the work, the author emphasized that he uses the word *passions* “in its most general meaning” (p. 30), considering it everything that the

Descartes R. – Spinoza B. [8] – n-a acceptat termenul „pasiuni” și a folosit în lucrarea sa „Etica”, ca și filosofii antici, cuvântul „afecte”.

În lucrările de limbă engleză la desemnarea materialului fenomenologic afectiv, preferință li s-a dat conceptelor „feelings” și „emotions”. Ultimul, ce provine de la *emoveo, ere* – a mișca din loc, a muta, a zgudui, și-a pastrat originea latină în multe limbi. În literatura de limbă franceză, de rând cu termenul „les emotions” se folosea ca termen general și conceptul „les sentiments” (lat. *sentio, ire* – a simți). Termenul „sentiment”, scrie Pavelcu V. [9], dă naștere la echivoc prin dubla lui semnificație originară de simțire senzorială și afectivă. E de menționat că în literatura de limbă engleză, ca termeni generali, predomină conceptele „feelings” și „emotions”, în cea de limbă franceză – „les sentiments”. În Franța, au fost editate monografiile lui Ribot Th. „*La psychologie des sentiments*” și „*La logique des sentiments*”. Totodată, Ribot Th. întrebuița și termenii vechi. El și-a intitulat una din publicații „*Essai sur les passions*”, iar în lucrarea „*Logica sentimentelor*” [43], psihologul a remarcat că „*termenul pasiune, folosit în mod curent în ultimele secole, aproape că a dispărut ca totul din vocabularul psihologilor, care preferă termenul emoție*” (p. 85).

În psihologia rusă, în calitate de concepte generalizatoare se utilizează aceiași termeni „încetățeniți” în psihologia mondială. Vigotzkii L. S., abordând problema vieții afective, și-a numit lucrarea „*Învățătura lui Spinoza despre pasiuni*”, iar unul din capitolele ei are denumirea „*Spinoza și învățătura lui despre emoții în lumina psihoneurologiei contemporane*” [10]. Amintim că însuși Spinoza B., fiind fidel tradițiilor antice, a utilizat, cu precădere, conceptul „afecte”.

Exemplele relevate denotă că la finele sec. XIX, începutul sec. XX, în psihologia afectivității se stabilise o libertate vis-à-vis de folosirea termenilor afecte, pasiuni, sentimente, emoții, ele, în sensul lor larg, fiind considerate drept sinonime. A fost recunoscută și sinonimia sintagmelor „sistem (fenomen, proces) afectiv” și „sistem (fenomen, proces) emoțional”. În prezent, de asemenea, se atestă libertate în folosirea conceptelor menționate în sensul lor extins. De exemplu, lucrarea lui Descartes R. „*Les passions de l’âme*”, a fost tradusă în limba română de către Gavrilu L. și editată în 1999 cu denumirea „*Tratat despre sentimente*”.

Polemica pe marginea termenilor ar fi fost inutilă în cazul în care în psihologie s-ar fi folosit alte cuvinte la desemnarea fenomenelor afective particulare. Însă, pentru nominalizarea lor s-a recurs la aceleași concepte. Realitățile afective elementare, ce nu mai pot fi descompuse, au fost numite de către Wundt W. [44] „elemente ale sentimentelor”, „sentimente simple”, „ton afectiv”. Psihologul francez Fouillée, la care face trimitere Ribot Th. [43], pentru aceleași realități afective elementare, a folosit sintagma „sentimente senzoriale”, iar psihologul rus Grot N. [22], a propus termenul de „simțiri” (чувствования). Trăirile afective trecătoare, ce prezintă o reacție la o situație reală sau posibilă, sunt numite de către Leontiev A. N. [23] – emoții propriu-zise, iar de către Izard K. [17] – emoții de bază sau emoții discrete. Trăirile afective puternice și relativ scurte au fost numite de către psihologi afecte. „Deficitul” de termeni s-a simțit, mai cu seamă, atunci, când psihiatria a preluat din psihologia afectivității unele concepte: tulburării psihice de

soul suffers and experiences (form Latin *patior, pati* – to suffer, to endure). Descartes’s opponent – Spinoza B. [8] – did not accept the term “passions” and used the word “affections” in his work “Ethics”, as well as the ancient philosophers.

In the English-language works for the designation of the phenomenological affective material, preference was given to the concepts of “feelings” and “emotions”. The last, derived from *emoveo, ere* – to move, permute, shake, kept its Latin origin in many languages. In the French-language literature, along with the term “les emotions”, the concept of “les sentiments” (from Latin *sentio, ire* – to feel) was used as a general term. The term “sentiment”, Pavelcu V. writes [9], gives rise to ambiguity by its double significance of sensory and affective feeling.

It is worth mentioning that in English literature, the concepts of “feelings” and “emotions” predominate as general terms, in French language – the concepts of “les sentiments”. In France, the monographs of Ribot Th. “*La psychologie des sentiments*” and “*La logique des sentiments*”. At the same time, Ribot Th. used old terms also. He called one of his publications “*Essai sur les passions*”, and in his work “*Logic of Feelings*” [43], the psychologist noted that the “passion” term, commonly used in the last centuries, almost completely disappeared from the vocabulary of psychologists who prefer the term “emotion” instead” (p. 85).

In Russian psychology, as generalizing concepts, the same terms “naturalized” in world psychology are used. Vigotzkii L. S., addressing the issue of affective life, called his work “*Spinoza’s teaching about passions*”, and one of its chapters is called “*Spinoza and its teaching about emotions in the light of contemporary psycho-neurology*” [10]. We remind that Spinoza B. himself, being faithful to ancient traditions, used the concept of “affections”, in particular.

The revealed examples show that at the end of the XIXth century and the beginning of the XXth century, in the psychology of affectivity, freedom has been established over the use of such terms as affections, passions, feelings, emotions, in their broad sense, the last ones being considered synonymous. The synonymy of the syntagmas “affective system (phenomenon, process)” and “emotional system (phenomenon, process)” was also recognized. At present, there is also freedom in using these concepts in their wider sense. For example, Descartes’s R. work “*Les passions de l’âme*” was translated into Romanian by Gavrilu L. and edited in 1999 with the title “*Treatise on feelings*”.

Polemics on terms would have been useless if in psychology there would have been used other words to designate particular affective phenomena. However, the same concepts were used to nominate them. Elementary affective realities that can no longer be broken down have been called by Wundt W. [44] “elements of feelings”, “simple feelings”, “affective tone”. The French psychologist Fouillée, referred to by Ribot Th. [43], for the same elemental affective realities, used the syntagma “sensory feelings” and the Russian psychologist Grot N. [22] proposed the term “sentiments” (sensations). Transient affective experiences that present a reaction to a real or possible situation are called by Leontiev A. N. [23] – proper emotions, and by Izard K. [17] – basic emotions or discrete emotions. Strong and relatively short affective experiences have been called affections by psychologists. The “deficiency” of terms was felt especially when psychiatry took over some concepts from the

scurtă durată i s-a dat denumirea de pasiune, iar pentru nominalizarea stării „mania transitoria” a fost acceptat termenul „afect patologic” (apud Kalashnik Y. M. [45]).

Necesitatea de a diferenția manifestările afective, de a le nominaliza, defini și clasifica după diferiți parametri, pe de o parte, iar pe de altă parte, necesitatea de a explica integrarea, asocierea și fuziunea fenomenelor afective simple în structuri complexe a înaintat problema ierarhizării fenomenelor afective și ordonării termenilor. Prin formațiuni complexe se aveau în vedere sistemele organizate de trăiri afective ce se concentrează în jurul unui obiect sau ideii despre un oarecare obiect. Realitățile afective de acest gen au fost numite „sentimente compuse” (Wundt W.), „sentimente” (Fouillée), „чувства” (Grot N.). James W. [46] optează pentru păstrarea termenului „emoție” și la desemnarea fenomenelor afective complexe. Furia, spaima, dragostea, ura, bucuria, tristețea sunt numite de către el emoții grave, iar trăirile morale, intelectuale și estetice – emoții fine.

E de menționat că pentru desemnarea sistemelor afective cu formațiuni centrale ce servesc drept început organizațional pentru multiple fenomene emoționale, McDougall W. a folosit nu termenul „feelings”, ci cuvântul englez de origine latină „sentiments”. Mai mult decât atât, el a subliniat că „*cercetările științifice vor deveni mult mai clare și precise dacă vom înceta să numim sentimentele complexe cu termenul general „emoție”*” [24, p. 105]. În literatura psihologică de limbă rusă, conceptul de origine latină „sentiments” un timp oarecare a fost tradus din engleză prin cuvântul „сантименты”, iar mai târziu, prin același cuvânt „чувство”, prin care se traduce actualmente și conceptul „feeling”. Dodonov B. I. [47] recunoaște că termenul generalizator „чувства” creează în știință incomodități. De aceea autorul citat folosește denumiri explicative duble de tipul: „чувства-потребности” (sentimente-necesități), „чувства-переживания” (sentimente-trăiri) ș. a. Pentru sistemele de trăiri afective concentrate în jurul unui obiect, Leontiev A. N. [12, 13, 23] a folosit sintagma „sentimente obiectivate” (предметные чувства). La desemnarea acestora, Levitov N. D. [32], Yakobson P. M. [31] ș. a. au aplicat termenul „sentimente superioare” (высшие чувства). Potrivit opiniei lui Rubinshtein S. L. [11], ele sunt formațiuni integre și complexe ce se organizează în jurul anumitor obiecte, persoane sau chiar domenii și zone de activitate. Cosnier J. [30], Pavelcu V. [9] au numit formațiunile afective în cauză „marile sentimente”.

Din cele relevate până aici, deducem că psihologia afectivității, până în prezent, se confruntă cu mari dificultăți terminologice. În acest domeniu al psihologiei nu s-a stabilit, deocamdată, o terminologie general acceptată, cauzele diversității terminologice fiind: a) gradul insuficient de elaborare a psihologiei afectivității în comparație cu alte domenii ale științei psihologice; b) tradițiile diferite de utilizare a conceptelor privind fenomenele afective; c) caracterul polisemantic al termenilor folosiți; d) utilizarea acelorași concepte și la desemnarea fenomenelor afective în ansamblu, și la nominalizarea fenomenelor afective particulare și a formațiunilor emoționale complexe.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

psychology of affectivity: the short-term psychiatric disorder was given the name of “passion”, and for the nomination of the “mania transitoria” condition the term “pathological affection” was accepted (cited by Kalashnik Y. M. [45]).

The need to differentiate affective manifestations, to nominate them, to define them and to classify them according to different parameters, on one hand, and on the other hand, the need to explain the integration, association and fusion of simple affective phenomena into complex structures has advanced the issue of the hierarchy of affective phenomena and ordering terms. Complex systems were the organized systems of affective experiences that focus on an object or an idea about an object. Affective realities of this kind have been called “composite feelings” (Wundt W.), “feelings” (Fouillée), “sentiments” (Grot N.). James W. [46] opts for preserving the term „emotion” also at designating complex affective phenomena. Anger, fear, love, hatred, joy, sadness are called by him serious emotions, and moral, intellectual and aesthetic experiences – fine emotions.

It is worth mentioning that McDougall W. has not used the term “feelings”, but the English word of Latin origin “sentiments” in order to designate affective systems with central formations that serve as an organizational start for multiple emotional phenomena. Moreover, he stressed that “*scientific research will become much clearer and more precise if we cease to call the complex feelings with the general term “emotion”*” [24, p. 105]. In the Russian-language psychological literature, the concept of Latin origin “sentiments” has been translated into English by the word “сантименты” and later by the same word “чувства”, which translates at present the concept of “feeling”. Dodonov B. I. [47] recognizes that the generalizing term “чувства” creates inconveniences in science. That is why the quoted author uses double explanatory names such as: “чувства-потребности”(feelings-necessities), “чувства-переживания”(feelings-experiences) and so on. For the systems of affective experiences concentrated around an object, Leontiev A. N. [12, 13, 23] used the phrase “objectified feelings” (предметные чувства). In their designation Levitov N. D. [32], Yakobson P. M. [31] *et al.* have applied the term “superior feelings” (высшие чувства). According to Rubinshtein S. L. [11], they are complex and integral formations that are organized around certain objects, persons or even domains and areas of activity. Cosnier J. [30], Pavelcu V. [9] called the affective formations in question the “great feelings”.

From what has been shown up to here we deduce that the psychology of affectivity has so far been experiencing major terminological difficulties. In this field of psychology to date no generally accepted terminology has been established, the causes of the terminological diversity being: a) the insufficient degree of elaboration of affectivity psychology compared to other fields of psychological science; b) different traditions of using the concepts of affective phenomena; c) the poly semantic character of the terms used; d) the use of the same concepts also for the designation of affective phenomena as a whole, and for the nomination of particular affective phenomena and complex emotional formations.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Wallon H. Afectivitatea. În: Evoluția psihologică a copilului. București, Editura Didactică și Pedagogică, 1975; p. 93-99.
2. Vigotzkii L. S. Voprosi detzkoy (vozrastnoi) psyhologiyi (article in Russian). In: Sobranie sochineniy, vol. 4. Moscow. Pedagogika Edition, 1984; p. 243-385.
3. Breslav G. M. Emotional osobennosty formirovaniya lichinosty v detztve: norma i otcloneniya. (article in Russian). Moscow. Pedagogika Edition, 1990; 144 p.
4. Zaporozhetz A. V., Neverovych Ya. Z. K voprosu o genezise, funktyi i structure emotionalinih protzessov u rebionka. (article in Russian). Voprosi psyhologiy, nr. 6, Moscow. Pedagogika Editions, 1974; p. 59-73.
5. Popescu-Neveanu P., Zlate M., Crețu T. Afectivitatea. În: Psihologie. Manual pentru clasa a X-a școli normale și licee. București, Editura Didactică și Pedagogică, 1993; p. 114-125.
6. Oprescu V. Atitudinea – factor orientativ-reglatoriu și stimulative al comportamentului uman. În: Aptitudini și atitudini. București, Editura Științifică, 1991;
7. Davidov V. V. Genesis i razvitye lichinosty v detzkom vozraste (article in Russian). In: Voprosi psyhologiy, nr. 1. Moscow. State University of Moscow Edition, 1992;
8. Spinoza B. Etica. București, Editura Științifică, 1957; 359 p.
9. Vigotzkii L. S. Spinoza i evo uchenye ob emotiyah v svete covremennoy psihonevrologiy. (article in Russian). In: Voprosi filosofii, nr. 6. Moscow. Pravda Editions.
10. Pavelcu V. Din viața sentimentelor. București, Editura enciclopedică română, 1969; 103 p.
11. Rubinshtein S. L. Osnovi obshei psyhologiyi, vol. 2 (article in Russian). Moscow. Pedagogika Edition, 1989; 324 p.
12. Leontiev A. N. Emotzii. (article in Russian). In: Filosofskaya enciclopedia. Vol. 5. Moscow. Sovetskaya Enciclopedia Edition, 1970; p. 553-556.
13. Leontiev A. N. Potrebnosty, motyvi i emotzii (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texty. Moscow. University of Moscow Edition, 1984; p. 162-171.
14. Viliunas V. C. Psyhologiya emotionalinih yavlenii (article in Russian). Moscow. State University of Moscow Edition, 1976; 143 p.
15. Viliunas V. C. Osnovnie problemi psyhologiceskoy teorii emotii. Vstupitelinaiya chast. (article in Russian). In: Psyhologiya emotii. Texty. Moscow. State University of Moscow Editions, 1984; p. 3-28.
16. Iluț P. Modele și mecanisme ale relației valori – atitudini – comportament. În: Psihologie socială și sociopsihologie. Iași, Editura Polirom, 2009; p. 409-467.
17. Izard C. Psyhologiya emotzii. (article in Russian). Sankt Peterburg. Piter Edition, 2008; 464 p.
18. Fromm E. Iskusstvo liubvi (article in Russian). Minsk. Poligraf Edition, 1990; 79 p.
19. Dodonov B. I. V mire emotii. (article in Russian). Kiev. Political Literature Edition, 1978; 142 p.
20. Gozman L. Psyhologiya emotionalinih otnoshenii (article in Russian). Moscow. State University of Moscow Editions, 1987; 166 p.
21. Luk A. N. Emotii i lichynosty. (article in Russian). Moscow. Znanie Edition, 1982; 175 p.
22. Grot N. Psyhologiya chiuivstvovanii (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texti. Moscow. University of Moscow Editions, 1984; p. 64-82.
23. Leontiev A. N. Izbranie psyhologicheskoye proizvedeniya, vol. II. (article in Russian). Moscow. Pedagogika Editions, 1983; 619 p.
24. McDougall W. Razlychenye emotzii i chuvstva. (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texty. Moscow. University of Moscow Editions, 1984; p. 103-107.
25. Woodworth R. S. Chuvstvo (article in Russian). In: Eksperimentalnaya psyhologiya. Moscow. Foreign Literature Edition, 1950; p. 617-667.
26. Roșca Al. Afectivitatea. În: Metodologie și tehnici experimentale în psihologie. București, Editura Științifică, 1971; p. 292-320.
27. Cosmovici A. Afectivitatea. În: Psihologie generală. Iași, Editura Polirom, 1996; p. 219-242.
28. Luk A. N. Emotii i chiuivstva (article in Russian). Moscow. Znanie Edition, 1972; 80 p.
29. Klapared E. Chiuivstva i emotzii (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texty. Moscow. University of Moscow Edition, 1984; p. 93-102.
30. Cosnier J. Introducere în psihologia emoțiilor și a sentimentelor. Iași, Editura Polirom, 2007; 196 p.
31. Yakobson P. M. Psyhologiya chiuivstv (article in Russian). Moscow. Editon of the Academy of Pedagogical Sciences of the RSFSR, 1958; 382 p.
32. Levitov N. D. O psyhicheskikh sostoyaniyah cheloveka (article in Russian). Moscow. Prosvesheniye Edition, 1964; 343 p.
33. Aristotel. *De anima. Parva naturalia*. București, Editura Științifică, 1996, 283 p.
34. Aristotel. Socineniya v cetyrioh tomah, vol. 4 (article in Russian). Moscow. Mysli Edition, 1983, 830 p.
35. Ralea M., Botez C. Istoria psihologiei. București, Editura Academiei Republicii Populare Române, 1958; 740 p.
36. Roșca Al., Bejat M. Istoria științelor în România. Psihologia. București. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1976; 172 p.
37. Jdan A. N. Istoriya psyhologiyi (article in Russian). Moscow. State University of Moscow Editions, 1990; 367 p.
38. Yaroshevskii M. G. Istoria psyhologiyi, 3rd Edition (article in Russian). Moscow. State University of Moscow Editions, 1990; 367 p.
39. Petrovskii A. V., Yaroshevskii M. G. Istoria i teoriya psyhologiyi, vol. 1 (article in Russian). Rostov-na-Donu. Fenix Edition, 1996, 416 p.
40. Petrovskii A. V., Yaroshevskii M. G. Istoria i teoriya psyhologiyi, vol. 2 (article in Russian). Rostov-na-Donu. Fenix Edition, 1996; 416 p.
41. Descartes R. Tratat despre sentimente. București, Editura IRI, 1999; 148 p.
42. Ribot Th. Logica sentimentelor. București, Editura Univers Enciclopedic Gold, 2010; 176 p.
43. Gavrilu L. Note. În: Descartes R. Tratat despre sentimente. București, Editura IRI, 1999; p. 126-140.
44. Wundt V. Psyhologiya dushevnihi volnenii (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texty. Moscow. University of Moscow Editions, 1984; p. 47-63.
45. Kalashnik Ya. M. Patologicheskyyi affect (article in Russian). In: Psyhologiya emotzii. Texty. Moscow. University of Moscow Editions, 1984; p. 220-227.
46. James W. Emotzii (article in Russian). In: Psyhologiya. Editor: Petrovskoy L. A. Moscow. Pedagogika Edition, 1991; p. 272-289.
47. Dodonov B. I. Emotia kak tzennosty (article in Russian). Moscow. Political Literature Edition, 1987; 272 p.

ESEU

Modelul de interacțiune al domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor în procesul de pregătire a specialiștilor

Natalia Zarbailov^{†1*}, Oxana Ceban^{†1}, Ludmila Ețco^{†1}, Mihail Ciocanu^{†1}, Constantin Ețco^{†1}

^{†1}Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 06.06.2017
Data acceptării spre publicare: 15.09.2017

Autor corespondent:

Natalia Zarbailov, dr. șt. med., MSP, conf. univ.
Catedra de medicină de familie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.zarbailov@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Elementele cheie ale ocrotirii sănătății reproductive a tinerilor în conformitate cu teoria S-sistem, care ar putea contribui la soluționarea crizei demografice și urmărilor ei negative în sănătatea publică nu au fost, deocamdată, abordate.

Ipoteza de cercetare

Interacțiunea intersectorială ar putea fi o măsură temporară pentru a compensa verigile slabe de conducere a sănătății reproductive a tinerilor într-un context dat.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Aplicarea propusă a modelului S-sistem și teoria nivelurilor de conducere pentru a analiza sănătatea reproductivă a tineretului este un exemplu de transfer teoretic al modelelor cunoscute pentru a identifica eventualele lacune în sistemul existent al administrației publice și căutarea de soluții adecvate.

Rezumat

Introducere. Actualitatea soluționării problemei sănătății reproductive a tineretului este determinată de criza demografică actuală din Europa de Est și urmările ei negative asupra ocrotirii sănătății publice. Autorii consideră că imperfecțiunea sistemului de administrare a ocrotirii sănătății reproductive

ESSAY

Model of interaction of the healthcare and education sectors for the protection of reproductive health of youth in the process of training of specialists

Natalia Zarbailov^{†1*}, Oxana Ceban^{†1}, Ludmila Ețco^{†1}, Mihail Ciocanu^{†1}, Constantin Ețco^{†1}

^{†1}Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 06.06.2017
Accepted for publication on: 15.09.2017

Corresponding author:

Natalia Zarbailov, PhD, MPH, assoc. prof.
Chair of family medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: natalia.zarbailov@usmf.md

What is not known yet, about the topic

At the current stage, missing key elements of the reproductive health system of young people have not been identified, in accordance with the theory of S systems, which potentially contribute to the demographic crisis and adverse consequences for public health.

Research hypothesis

Interdepartmental interaction can become a temporary measure for compensating for weak levels of management of reproductive healthcare for young people in a certain context.

Article's added novelty on this scientific topic

The proposed application of the S-system model and the theory of management levels for the analysis of reproductive health of youth is an example of the theoretical transfer of known models, to identify potential gaps in the existing system of public administration and to find adequate solutions.

Abstract

Introduction. The urgency of solving the problem of protecting reproductive health of young people is determined by the current demographic crisis in the Eastern European region and adverse consequences for public health. The complexity of the solution of the tasks, set by international conventions, is de-

rămâne o problemă nerezolvată în unele regiuni. Complexitatea rezolvării problemelor convențiilor internaționale este determinată de resurse financiare și umane limitate, precum și de durata redusă de timp, avut la dispoziție. Studiul de față a fost conceput pentru raționamentul științific și dezvoltarea unui model de interacțiune al domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor în procesul de pregătire a specialiștilor în domeniul educației profesionale medii.

Material și metode. A fost aplicat conceptul modelului S-sistem și a schemei nivelurilor de conducere pentru a analiza sistemul de protecție a sănătății reproductive a adolescenților și a tinerilor. Prin analogie, a fost elaborat un model de interacțiune a domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor în procesul de pregătire a specialiștilor.

Rezultate. Aplicând analiza de sistem și teoria nivelurilor de conducere, a fost analizată funcționalitatea sistemului de ocrotire a sănătății reproductive. Pe exemplul unei regiuni concrete, s-a relevat absența elementelor-cheie ale sistemului ocrotirii sănătății reproductive a tinerilor în ceea ce privește nivelurile de conducere. Aceste elemente cheie includ: (1) strategia în domeniul sănătății reproducerii, care ar reflecta o atitudine proactivă și ar facilita colaborarea interdisciplinară pentru informare și educare privind sănătatea reproductivă a tinerilor; (2) instrumente pentru punerea în aplicare a intervențiilor în domeniul sănătății reproductive, inclusiv, disponibilitatea și achiziționarea de produse contraceptive; (3) instrumente de monitorizare și colectare a opiniilor tinerilor pentru a evalua eficacitatea intervențiilor. Disfuncțiile identificate au servit drept premise pentru elaborarea unui model de interacțiune a domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor. Pentru aplicarea modelului propus, au fost elaborate instrumente care permit interacțiunea intersectorială la nivelul instituțiilor de învățământ mediu profesional.

Concluzii. Aplicarea modelului *S-sistem* și teoriei nivelurilor de conducere a permis elaborarea unui model de interacțiune a domeniilor de sănătate și educație în ocrotirea sănătății reproductive a tinerilor la etapa de pregătire a specialiștilor de nivel mediu. Modelul dat poate servi drept un mecanism temporar pentru luarea deciziilor de management, într-un anumit context, cu impact potențial asupra ocrotirii sănătății publice. Fiabilitatea modelului propus este de a obține efectul dorit, cu costuri minime și cu utilizarea deplină a resurselor de personal existente.

Cuvinte cheie: *S-sistem*, niveluri de conducere, interacțiune, ocrotirea sănătății, educație, sănătate reproductivă.

Introducere

În condițiile contemporane, sarcina prioritară a statului este economisirea resurselor și îmbunătățirea stării tuturor componentelor de sănătate și, în special, a sănătății reproductive, deoarece aceasta este asociată cu speranța de a crește numărul populației și calitatea sănătății generațiilor viitoare.

termined by limited financial and human resources, as well as a tight time frames. The search for gaps in the management of reproductive healthcare and the mechanisms for their elimination or compensation, seems to the authors to be an unsolved problem in some areas of the region. The present study was planned for scientific argumentation and the development of a model for interaction between the health and education sectors in the area of protection the reproductive health of youth in the training of specialists in the field of secondary vocational education.

Material and methods. We examined the possibility of applying the S-system model and the management level schemes for analyzing security system of the reproductive health of adolescents and young people. Similarly, was developed a model for the interdisciplinary interaction, between the health and reproductive health education sectors at the training stage and was proposed tools for its implementation.

Results. Using the system analysis and the scheme of management levels, was analyzed the functionality of the reproductive health protection system. Using the example of a particular region, from the point of view of management levels, was revealed the lack of key elements of the reproductive health system for young people. These key elements includes: (1) the Reproductive Health Strategy, which would reflect preventive orientation and provide interdisciplinary interaction for sustainable information and education on reproductive health of young issues (2); tools for implementing interventions in the area of reproductive health, including access and purchase of contraceptive products (3); tools for monitoring and collecting feedback from young people to assess the effectiveness of interventions. Identified "diseases of the system" served as prerequisites for developing a model of interaction, between the health and education sectors on reproductive health of young people issues. As a place of application of interdepartmental interaction, is considered the process of training specialists. To implement the proposed model, was developed tools for the achievement of interdepartmental interaction at the level of professional secondary schools.

Conclusions. The application of the S-system model and the management level scheme, made it possible to develop a model of interdepartmental interaction of healthcare and education in the field of reproductive health of young people, at the stage of training middle-level specialists, which can serve as a temporary mechanism for making management decisions, in a certain context with potentially impressive impact on public health. The reliability of the proposed model is to achieve the desired effect, with minimum costs and with the full use of existing human resources.

Key words: S-system, management levels, interdepartmental cooperation, healthcare, education, reproductive health.

Introduction

In modern conditions, the priority task of the state is to save and improve all components of health and, first of all, reproductive health, since it involves the hope of increasing the number and quality of health of future generations. Reproduc-

Problemele de sănătate reproductivă sunt probleme de sănătate publică, în contextul funcțiilor operaționale de bază [1]. Studiul și protecția sănătății reproductivă a tinerilor a dobândit o semnificație specială după Conferința Internațională pentru Populație și Dezvoltare de la Cairo (1994), unde a fost declarată necesitatea de a legifera principiile de protecție a sănătății reproductivă la nivelul legislației statelor membre [2].

Sănătatea generației tinere este factorul de bază al securității naționale a statului în condițiile crizei demografice care s-a dezvoltat în ultimele decenii, caracterizată prin declinul natural al populației, rata natalității scăzută, mortalitatea ridicată, observată în partea studiată a regiunii Est-europene. O politică demografică eficientă vizează consolidarea sănătății reproductivă a copiilor și a tinerilor [3].

În realizarea dreptului universal de a proteja sănătatea sexuală și reproductivă, rolul Organizației Națiunilor Unite, Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) este important și prezintă drept o orientare, care recomandă informarea și educarea cuprinzătoare a tinerilor în domeniul sănătății sexuale și reproductivă, precum și utilizarea metodelor inovatoare și a practicilor bazate pe dovezi. Cu toate acestea, realizarea acestui drept rămâne problematică și în căutare de soluții. Dintre modelele universale existente, am apelat la metodologia abordării sistemului (așa cum este descris în lucrările lui Bertalanffy L. (1962), Ashby W. (1962), Wiener N. (1983), Bogdanov A. (1985) [4, 5, 6], care este utilizat la scară largă în concepte moderne de management [7, 8]. Conform modelului metodologic, aplicat de Wiener N. (1963) [6] în teoria ciberneticii, statul, ca un „sistem S”, poate fi considerat drept o „cutie neagră” cu „intrare” și „ieșire”. Statul interacționează cu natura și fluxurile de informații, inclusiv, sistemele de funcționare ale comunității mondiale. Ocupând o poziție ierarhică mai mare decât statul, ei trimit statului semnale și acțiuni, ignorarea cărora ar putea duce la consecințe grave. Prin analogie, se reglementează aspectele legate de drepturile omului, realizările de medicină bazată pe dovezi, astfel, încât statul trebuie să fie egal cu legile și realizările internaționale, realizând deciziile de management la diferite nivele.

Gestionarea identității defectelor, menționată de Galnoor I. (1982) pentru diferite niveluri ale sistemelor. De exemplu, o situație destul de cunoscută: atunci când informațiile pentru luarea deciziilor vin fără o motivare, sau atunci când deciziile nu sunt bazate pe analiza rezultatelor deja obținute, a practicilor eficiente, a abordărilor moderne și experiența de succes a altor țări, după Galnoor I. (1982) este numită „fereastră de afișare”.

Drept particularitate a statelor și teritoriilor mici este personalul extrem de limitat al sectoarelor și, odată cu schimbarea elitelor politice, înlocuirea persoanelor cheie conduce la un „sindrom octanic ridicat” și pierderea funcțiilor controlate de predecesori. Astfel, în Transnistria, după schimbarea elitei politice din 2012, programele de educație specială a cadrelor didactice prin metode eficiente de salvare a stilului de viață, inclusiv, educația privind sănătatea reproducerii, au fost reduse. Patologia deciziei administrative de tip „roată închisă”, constă în incapacitatea de a controla subiecții la schimbări în vectorul de mișcare; cum a fost adoptat și implementat, sis-

temul de sănătate reproductivă este un problemă de sănătate publică în contextul funcțiilor operaționale de bază [1]. Studiul și protecția de sănătate reproductivă a tinerilor a dobândit o semnificație specială după Conferința Internațională pentru Populație și Dezvoltare, (1994 an), unde a fost declarat că este necesar să se consolideze, legislativ, principiile de sănătate reproductivă la nivelul legislației țărilor participante [2].

O politică demografică eficientă ar trebui să se concentreze pe întărirea sănătății reproductivă a femeilor, copiilor și tinerilor [3]. Sănătatea generației tinere este factorul de bază al securității naționale a statului în condițiile crizei demografice care s-a dezvoltat în ultimele decenii, caracterizată prin declinul natural al populației, rata natalității scăzută, mortalitatea ridicată, observată în partea studiată a regiunii Est-europene. O politică demografică eficientă vizează consolidarea sănătății reproductivă a copiilor și a tinerilor [3].

În realizarea dreptului universal de a proteja sănătatea sexuală și reproductivă, rolul Organizației Națiunilor Unite, Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) este important și prezintă drept o orientare, care recomandă informarea și educarea cuprinzătoare a tinerilor în domeniul sănătății sexuale și reproductivă, precum și utilizarea metodelor inovatoare și a practicilor bazate pe dovezi. Cu toate acestea, realizarea acestui drept rămâne problematică și în căutare de soluții. Dintre modelele universale existente, am apelat la metodologia abordării sistemului (așa cum este descris în lucrările lui Bertalanffy L. (1962), Ashby W. (1962), Wiener N. (1983), Bogdanov A. (1985) [4, 5, 6], care este utilizat la scară largă în concepte moderne de management [7, 8]. Conform modelului metodologic, aplicat de Wiener N. (1963) [6] în teoria ciberneticii, statul, ca un „sistem S”, poate fi considerat drept o „cutie neagră” cu „intrare” și „ieșire”. Statul interacționează cu natura și fluxurile de informații, inclusiv, sistemele de funcționare ale comunității mondiale. Ocupând o poziție ierarhică mai mare decât statul, ei trimit statului semnale și acțiuni, ignorarea cărora ar putea duce la consecințe grave. Prin analogie, se reglementează aspectele legate de drepturile omului, realizările de medicină bazată pe dovezi, astfel, încât statul trebuie să fie egal cu legile și realizările internaționale, realizând deciziile de management la diferite nivele.

Gestionarea identității defectelor, menționată de Galnoor I. (1982) pentru diferite niveluri ale sistemelor. De exemplu, o situație destul de cunoscută: atunci când informațiile pentru luarea deciziilor vin fără o motivare, sau atunci când deciziile nu sunt bazate pe analiza rezultatelor deja obținute, a practicilor eficiente, a abordărilor moderne și experiența de succes a altor țări, după Galnoor I. (1982) este numită „fereastră de afișare”.

Drept particularitate a statelor și teritoriilor mici este personalul extrem de limitat al sectoarelor și, odată cu schimbarea elitelor politice, înlocuirea persoanelor cheie conduce la un „sindrom octanic ridicat” și pierderea funcțiilor controlate de predecesori. Astfel, în Transnistria, după schimbarea elitei politice din 2012, programele de educație specială a cadrelor didactice prin metode eficiente de salvare a stilului de viață, inclusiv, educația privind sănătatea reproducerii, au fost reduse. Patologia deciziei administrative de tip „roată închisă”, constă în incapacitatea de a controla subiecții la schimbări în vectorul de mișcare; cum a fost adoptat și implementat, sis-

temul respectă stereotipurile predominante și preferințele individuale ale decidentului [9]. Acest tip de management al patologiei explică respingerea comunității pedagogice de educație sexuală în mediul de învățământ, precum și în sectorul sănătății – înlocuirea subiectelor ineficiente, ca o parte obligatorie a procesului privind modalitățile eficiente de lucru cu tinerii și serviciilor prietenoase tinerilor.

Toate “bolile statului”, menționate mai sus, sunt cauzate de absența unui sistem între implementarea normelor și a legilor la nivelul sistemului S (documente strategice – legi și strategii), nivelul presupunând adoptarea deciziilor tactice (acte normative, regulamente, programe) și la nivelul direct – decizii operative (ordine, monitorizare, atât în formă scrisă, cât și verbală) [9].

Ipoteza acestei cercetări constă în presupunerea că interacțiunea interdepartamentală poate deveni o măsură temporară pentru a compensa nivelurile slabe de gestionare a îngrijirii sănătății reproductive pentru tineri într-un anumit context. Pe baza cercetării și sintezei surselor științifice și teoretice, scopul a fost fundamentarea științifică și dezvoltarea unui model de interacțiune interdepartamentală privind sănătatea reproductivă a tinerilor, în stadiul pregătirii profesionale.

Material și metode

Au fost studiate extensiv problemele de interacțiune interdisciplinare între sectorul educației și sectorul de sănătate, în contextul sănătății reproducerii la etapa de pregătire a specialiștilor, conducându-ne de normele de bază ale cercetării științifice. Metoda de deducere a fost îmbogățită și interconectată cu metoda de inducție a cunoștințelor științifice, care a permis să se stabilească legături cauzale între diferite sectoare ale guvernării statale și, anume, sănătatea și educația privind sănătatea reproductivă a tinerilor, asemănările și diferențele dintre abordările de prevenire.

Pe baza analizei literaturii științifice, a fost aplicat modelul S-sistem și diagrama nivelului de administrare a sistemelor pentru analiza sistemului existent de protecție a sănătății reproductive a adolescenților și tinerilor. Prin analogie, funcționarea subiectelor de control și a soluțiilor de gestionare a deciziilor, s-a elaborat un model de interacțiune intersectorială a domeniului sănătății și educației privind sănătatea reproducerii la etapa de formare a comportamentului reproductiv-sexual la adolescent.

Rezultate

Statul, în abordare sistemică, poate fi reprezentat ca un model complex metodologic (S-sistem) – sistem de evoluție, deschis, orientat spre rezultate, în care veniturile obținute din ciclul de viață al creației, formarea, dezvoltarea să se dezintegreze odată cu eliberarea hotarelor de separare a componentelor interne ale S-sistemului de la non-sistem (Figura 1). Statul (S-sistem) interacționează cu natura și fluxul de informații (non-sistem) și cu sistemul comunității internaționale, reprezentat de ONU, OMS și statele lumii (mai mult de 200). Acționând ca Suprasistem, structurile internaționale trimit influențe și semnale către “intrarea” statului și primesc informații de la state. Producția sistemului S este reprezentată

“Closed Wheel” is the inability of the subjects of management to change the motion vector, because the accepted and implemented settings correspond to the stereotypes and individual preferences of the decision-maker [9]. This type of managerial pathology explains the pedagogical community’s rejection of sexuality education in the learning environment, and in the health sector, replacing ineffective lectures as an obligatory part of the working process for effective methods of working with youth and friendly youth services.

All the above-mentioned “illnesses of the state” are caused by the absence of a system between the implementation of norms and laws at the level of the S-system (documents that are strategic in nature – laws and strategies), the level assuming the adoption of tactical decisions (bylaws, regulations, programs) and the level of direct-operative decisions (orders, dispositions, monitoring both in written and verbal form) [9].

The hypothesis of this study is the assumption, that interdepartmental interaction, can become a temporary measure for compensating for weak levels of management of reproductive healthcare for young people in a certain context. On the basis of studying and summarizing scientific and theoretical sources, was set the goal to scientifically justify and develop a model of interdepartmental cooperation in protecting reproductive health of young people at the stage of professional training.

Material and methods

In this study, was comprehensively studied the interdisciplinary interaction between the education sector and the health sector, in the area of reproductive health at the training stage, based on the basic rules of scientific research. The method of deduction was enriched and interconnected with the method of scientific cognition by induction, which allowed to establish causal links between different sectors of public administration, namely health and education, in matters of reproductive health of youth, similarities and differences in approaches in preventive work.

Based on the retrospective analysis of the scientific and theoretical literature, was applied the S-system model and the management level scheme for analyzing the existing reproductive health system for adolescents and young people. Similarly, with the functioning of the subjects of management and the adoption of managerial decisions, was developed a model for the interdisciplinary interaction between the health and reproductive health education sectors at the stage of vocational training, for the formation of a culture of reproductive and sexual behavior in adolescents.

Results

The state, from the standpoint of the system approach, can be represented as a complex methodological model: the S-system – a goal-oriented, developing, open system in which the life cycle from creation, formation, development to withering with the separation of boundaries separating the internal components of the S-system from the Non-System. The state (S-system) interacts with nature and information flows (the Non-system). In addition to this, in the Non-system operates the Supra-system or Systems of the *World Community* systems,

de bunurile și serviciile produse de sistemul S pentru nevoile sistemului S și față de non-sistem și, de asemenea, pentru îndeplinirea obiectivelor personale ale participanților care, împreună, constituie obiectivul general al sistemului S. Pentru a atinge obiectivele stabilite, ținând seama de mișcarea constantă din sistem și de semnalele primite de la Suprasistem, în sistemul S este prevăzută legătura reciprocă, care leagă ieșirea cu intrarea și informează publicul cu privire la viața în stat, deoarece teoria valorilor oferă nu numai un început rațional la om, dar și un început spiritual, social și material. Astfel, intrarea sistemului S primește informații de la Suprasistem și de la participanții sistemului însuși, prin relația reciprocă din cadrul organismului de administrare, informând despre deviații la deplasarea spre țintă. Având în vedere această intrare, noi parametri de resurse sunt setați, până când sistemul revine la mișcarea către țintă. În interiorul casetei negre a sistemului S, se disting două componente interconectate: subiectul de control (SC) și obiectul de control (OC). Subiectul managementului este un organism de conducere, centrul de control. Obiectul de control este o persoană, o organizație, ca operator al obiectului de control. Ieșirea de la operator sunt deciziile de conducere (SD), singurele produse generate de oficialități. Deciziile de management sunt trimise OC în formă de documente obligatorii sau instrucțiuni verbale. În plus, SC direcționează sistemul SD către alte sectoare ale statului și către Suprasistem, primind reacții sau inițiative din partea acestora. Astfel, SD poate influența evenimentele care au avut loc sau au un caracter de avertizare, pot fi pe termen lung sau pe termen scurt și au un caracter strategic, tactic sau operațional (prevalența acestora din urmă indică la instabilitatea sistemului).

Modelul descris mai sus a fost utilizat pentru a analiza sistemul de protecție a sănătății reproductive a adolescenților și tinerilor. Nivelul sănătății reproductive a adolescenților și scopurile personale, satisfacerea necesităților tinerilor în domeniul sănătății reproductive – împreună constituie un scop comun, de nivel mondial, al sistemului S: obținerea rezultatelor dorite a nivelului sănătății și bunăstării tinerilor. Intrarea în sistem primește informațiile din sursele externe ale Suprasistemului (documente de bază ale ONU, OMS, UNFPA). Comunicarea directă în schemă este reprezentată prin linii neîntrerupte, iar legătura inversă de la obiectul de control (adolescenți și tineret, familie, profesori, comunitate) și de la subiectul de control, este reprezentat prin linii punctate (Figura 1).

Sistemul de „cutie neagră” are două componente principale ale subiectului de control, reprezentată de sectoarele educației și sănătății, care, fiind descompuse pe verticală, reprezintă toate nivelurile de management ale Ministerelor Sănătății și Educației, instituțiilor de învățământ. Obiectul controlului (beneficiarii), este cel mai valoros „capital” al statului, include nu doar adolescenții, ci și familia, spre care sunt concentrate eforturile societății. Societatea civilă este un catalizator al calității și un partener pentru accesul la „grupul de risc”. Produsul principal al SC sunt deciziile administrative, care sunt îndreptate, în cele din urmă, la OC (beneficiari). Cu cât acestea sunt mai eficiente, luate la timp, inovatoare și calitative, depinde „ieșirea” sistemului – nivelul de sănătate și al bunăstării tinerilor. Legătura inversă, re-

presented by the United Nations, the World Health Organization and the States (more than 200). Acting as the Supra-system, they send influences and signals to the “entrance” to the state and receive information from states. The S-system exit is represented by goods and services, produced by the S-system for the needs of the S-system, and in the Non-System, and also for meeting the personal goals of the participants, which together constitute the overall goal of the S-system. In order to achieve the set goals, taking into account the constant movement within the system and the incoming signals from the Supra-system, the S-system, provides a *feedback linking the exit to the entrance* and informing the public about the public's response to state life, as the theory of values provides not only a rational start in humanity, but also spiritual, social and material beginnings. Thus, the input of the S-system receives information from the Supra-system and from the participants of the system itself, through *feedback within the control body*, informing about the deviations when moving towards the target. Given this, input sets new resource parameters until the system returns to the move to the target. Inside the black box of the S-system, from the position of the system analysis, two related components are distinguished: the Subject Management (SM) and the Object Management (OM). The Subject Management is a managing body, the control center. The Control Object is people, organizations, as the operator of the control object. The exit from the operator of the SM are Management Decisions (MD) – the only products that is made by the functionaries. Management decisions are sent to the OM in the form of binding documents or verbal instructions on direct communication. In addition, the SM directs MD to the Non-system: one-level systems (to other sectors of the state) and to the Supra-system, receiving reactions or initiatives from them. Thus, MD can influence the events that have occurred or be precautionary, long-term or short-term and have a strategic, tactical or operational nature, the prevalence of the latter indicates instability of the system.

It was applied the above model of the S-system, for analyzing the reproductive health system for adolescents and young people (Figure 1). The level of adolescent reproductive health and personal goals, the youth's well-being in reproductive healthcare, together constitute the overall, *global goal* of the S-system: achieving the desired outcomes of the health and well-being of young people. The input of the system, receives information from external sources of the Supra-system (Basic documents of the UN, WHO, UNFPA) the order of the state for a healthy and prosperous person (youth). Direct communication in the scheme is represented by straight lines, and feedback from the control object (adolescents and youth, family, teachers, community) and from the subject of management is represented by dotted lines (Figure 1).

In the “black box” of the S-system, there are two main components of the governance entity represented by the health and education sectors that, when decomposed vertically, represents all levels of government, from the ministries of health and education, educational institutions, to other health and education institutions as a management center, and it was named *Beneficiaries*, as the most valuable “capital” of the state,

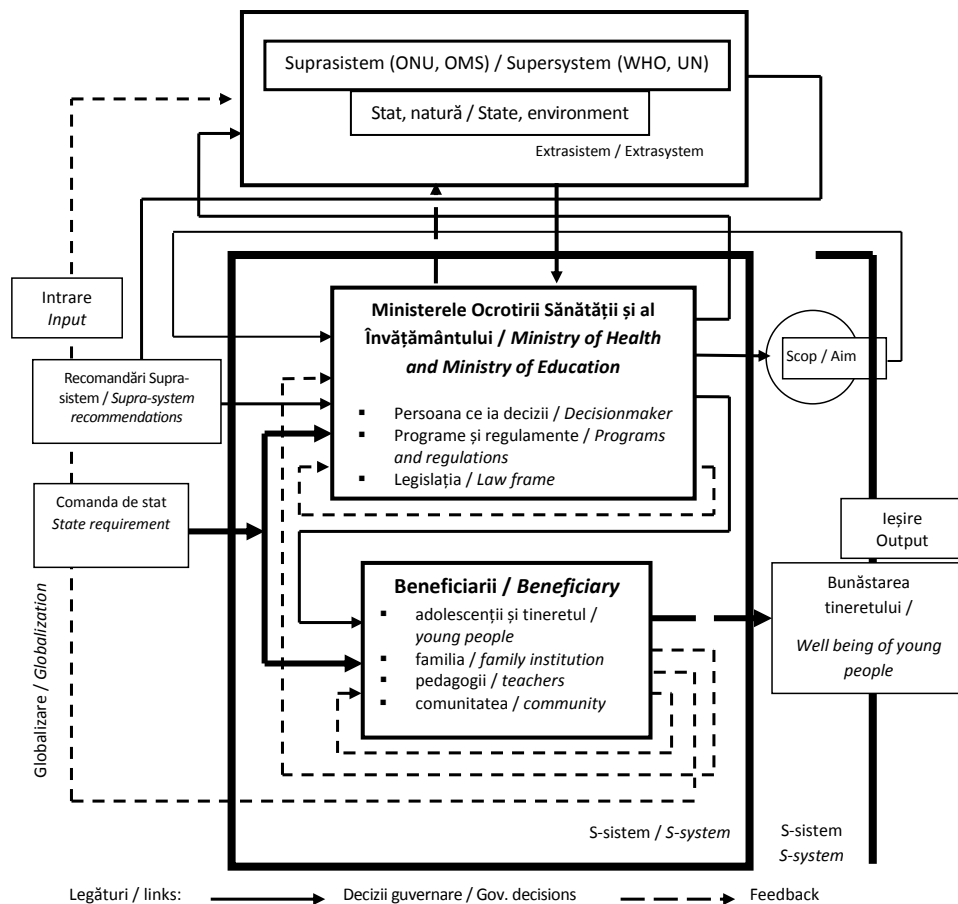


Fig. 1 Modelul de S-sistem organizațional (după Kurtis, Vorobiov, 2010).

Fig. 1 S-system organizational model (according to Kurtis, Vorobiov, 2010).

prezentată prin linii punctate, leagă toate componentele din interiorul sistemului S cu Suprasistemul, conectând „ieșirea” cu „intrarea”. Luând în considerație legatura reciprocă, se pot modifica resursele și decizia de gestionare, până când sistemul atinge starea de ieșire dorită – nivelul optim al sănătății și bunăstării tinerilor.

Pentru a explica cum acționează decizia de management, aceasta poate fi interpretată ca rezultat al lucrului unui operator la computer (Figura 2). În sectorul *Entității de gestionare*, pot fi identificate următoarele trei componente: *Echipamente* (baza legislativă, „partea rigidă a sistemului”), analogia bazei legislative în domeniul protecției sănătății reproductive (constituția, legile, strategiile), urmată de *Programe și reglementări* pentru elaborarea și executarea deciziilor concrete de management (ordinele, programele, conceptele), ca un analog al asigurării de program, utilizat pentru lucrul la computer. Al treilea component al subiectului de management – *Persoana care adoptă decizia*, este un operator, analogic persoanei care lucrează la computer, de cunoștințele și priceperile căreia (factorul subiectiv) depinde rezultatul lucrului.

Au fost testate modelul prezentat mai sus și schema nivelelor de management pentru analiza sistemului de protecție a sănătății reproductive în contextul unei regiuni concrete (Transnistria). Principala lege a oricărei țări este constituția,

and not only adolescents, but also the family, targeted by society’s efforts, and civil society as a catalyst for quality and a partner for access to adolescents at risk. The main products, of the management entity, are management decisions that are ultimately directed to the Management Object (Beneficiaries) by presenting a direct link, and on how much they are effective, timely, innovative and qualitative, the output of the system depends on the level of health and well-being of young people. The feedback, represented by dotted lines, connects all components inside the S-system with the Supra-system, connecting the “exit” with the “input”. Given the feedback, you can change resources and management decisions, until the system reaches the necessary exit state – the optimal level of health and well-being of young people.

To explain how the management solution works, you can interpret it as a result of the operator’s work on the computer (Figure 2). In the sector of the Subject control, three components can be singled out: the legislative base, as the basis and similarity of computer hardware that can not be changed – the “hard part of the system” analogue of the legislative framework for reproductive health (constitution, laws, strategies), followed by the *Programe and Orders* with the purpose of developing and executing specific managerial decisions (orders, programs, concepts), as an analogue of the software used to

care consolidează normele social-economice, juridice și alte norme ale aparatului de stat, protecția drepturilor și libertăților fundamentale ale omului, precum și a sistemului puterii de stat și relațiile dintre subiecții de la toate nivelurile de guvernare. Conexiunea cu Suprasistemul, de exemplu, în Moldova, e prezentată de convențiile internaționale semnate, care sunt legate de protecția sănătății sexuale și reproductive, inclusiv, Convenția privind eliminarea tuturor formelor de discriminare față de femei, Declarația mileniului, Declarația ONU cu privire la drepturile copilului, Declarația ONU cu privire la atașamentul procesului de luptă împotriva HIV/SIDA etc.

În mod logic, următorul nivel de guvernare într-un stat aparte este propriul său sistem *administrativ de stat*, a cărui sarcină include adoptarea de legi, strategii și concepții de dezvoltare a statului în privința protecției sănătății reproductive. A fost identificată lipsa unei strategii privind protecția sănătății reproductive în regiunea dată, cea ce pare să fie un decalaj în lanțul deciziilor de management, care duc la anumite consecințe. Unul dintre principalele roluri în asigurarea sănătății generale îi revine ocrotirii sănătății publice, ca o verigă de legătură în organizarea muncii interdepartamentale, multicomponente și complexe, rezultatul căreia constituie furnizarea serviciilor de calitate privind protecția sănătății în sistemul de ocrotire a sănătății și în afara lui. Ca urmare a lipsei unei conduceri comune, globale, bazate pe o posedare competentă și profundă a situației, ceea ce este, în esență, o strategie, duce la lipsa unui ansamblu de mijloace și tehnici pentru atingerea scopului determinat. Astfel, următorul nivel al managementului vertical privind protecția sănătății reproductive, este reprezentat de Instituțiile sistemului de ocrotire a sănătății și de învățământ, al căror rol nu este doar de a urma recomandările nivelurilor superioare, dar și de a folosi activ în practică abordările, îndreptate spre protejarea sănătății reproductive. În mod ideal, aceste instituții ar trebui să revizuiască la timp programele de învățământ și abordările, pentru a armoniza includerea inovațiilor în procesul de învățământ. Am constatat că în instituțiile de învățământ, educația sexuală nu este inclusă în curriculum. În anumite cazuri, cadrele didactice recurg la ajutorul lucrătorilor din domeniul medicinei, care pot întreprinde activități în privința problemelor de protecție a sănătății reproductive.

Participarea societății civile ca partener indirect la problemele de protecție a sănătății sexual-reproductive, este marcată și recomandată în Standardele educației sexuale în Europa [10]. În acest sens, echipa care se ocupă de protecția și întărirea tuturor tipurilor de sănătate în societatea civilă, ar trebui să fie motivată de cunoștințe și de pregătire specială, pe de o parte, și de sprijinul sistematic al acestei activități din partea statului, ceea ce nu este întotdeauna supravegheat.

Adolescenții, ca rezervă principală a statului, inclusiv, grupurile-cheie, ar trebui să dispună, în egală măsură, de dreptul de a obține informații despre sănătatea sexual-reproductivă, să dispună de abilități de întărire a sănătății și să fie implicați în protejarea sănătății reproductive ca parteneri direcți. Din cauza decalajului din lanț la nivelele ierarhice superioare, această condiție rămâne nesatisfăcută la etapa actuală. Așadar, au fost identificate lipsa unor astfel de ele-

work on the computer, and the third component of the management entity is – *Decision Maker*, analogue operator, working on a computer, from the knowledge and skills of which (subjective factor) depends the result of the work.

We tested the above model and the management level scheme, for analyzing the reproductive health system in the context of a specific region (Transnistria). The main law of any state is the constitution, which establishes the socio-economic, political, territorial and legal norms of the state structure, the protection of basic human rights and freedoms, as well as the system of state power and the relationship between subjects at all levels of government. Moldova also signed international conventions, related to the protection of sexual and reproductive health, including the Convention on the elimination of all forms of discrimination against women, the Millennium Declaration, the United Nations Declaration on the rights of the child, the UN Declaration of Commitment on HIV/AIDS etc.

Logically, the next level of government in a single state, is its own system of public administration, whose tasks include the adoption of laws, strategies, and concepts of the state's development of the security of the reproductive health. It was identified a lack of a strategy for protecting the security of the reproductive health in the studied region, which seems to be a gap in the chain of management decisions, which entails certain consequences. One of the main roles in realizing the achievement of universal health in the health sector is assigned to public health as a link in the organization of interdepartmental, multicomponent and complex work, the result of which is the provision of quality public health services for health protection in the health system and beyond. As a result of the lack of a common, global leadership based on a competent and profound possession of the situation, what is essentially a strategy, there is no set of tools and techniques to achieve the intended goal. Thus, the next level of vertical reproductive health management is represented by the Health and Education Institutions, whose role is not only to follow the recommendations of higher levels, but also to use actively the approaches aimed at protecting reproductive health in practice. Ideally, these institutions should revise curricula and approaches in a timely manner to harmonize the inclusion of innovations in the learning process. We found out that in educational institutions, sexual education is not included in the curriculum by a separate course and is not integrated into another course. In certain cases, teachers resort to the help of health workers, who can undertake activities on reproductive health issues.

The participation of civil society, as an indirect partner in the protection of sexual and reproductive health, is noted and recommended in the Standards of Sexual Education in Europe [10]. In this connection, the team dealing with the protection and strengthening of all types of health in civil society, should be motivated by knowledge and special training from the one side, and systematic support of this work by the state, which is not always observed.

Adolescents, as the main reserve of the state, including key groups, should equally have the right to obtain information on sexual and reproductive health, have health promotion skills

mente-cheie ale protejării sănătății reproductive, cum ar fi *Strategia sănătății reproductive*, care ar reflecta orientarea profilactică și componentul interdisciplinar, ținând cont de educația continuă privind protejarea sănătății reproductive; instrumente pentru implementarea măsurilor de protecție la nivel instituțional; instrumente de monitorizare și de legătură reciprocă cu tineretul și evaluarea eficacității, în general, a activităților profilactice. Înlăturarea acestor deficiențe, la un moment dat, pare a fi o sarcină complicată, dar înțelegerea succesiunii și a interconexiunii lor este o premisă importantă. Aplicarea propusă a modelului sistemului S și a schemei nivelurilor managementului pentru analiza protejării sănătății reproductive a tineretului este un exemplu de transfer teoretic al modelelor cunoscute pentru identificarea eventualelor lacune în sistemul existent al administrației de stat și căutarea soluțiilor adecvate. De aceea, am elaborat un model de interacțiune interdisciplinară dintre sectoarele ocrotirii sănătății și ale învățământului în privința protejării sănătății reproductive la etapa de pregătire a specialistilor (Figura 3). În modelul propus de către noi, e prezentat blocul principal de interacțiune interdepartamentală, care constă din două sisteme de nivel unic – sectoarele de ocrotire a sănătății și de învățământ, care au o parte comună, prezentată de problemele de ocrotire a sănătății, inclusiv, a sănătății reproductive. Pentru eficacitatea activității de management, este important de a asigura plenitudinea ciclului de viață al deciziei administrative, începând de la pregătire, adoptare, până la controlul asupra executării deciziei administrative și corectarea rezultatelor monitorizării, care completează cercul, iar acest

and be involved in protection of the reproductive health as direct partners. Due to gaps in the chain at the higher hierarchical levels, this condition remains unattained at the present stage.

So, we have identified the lack of such key elements of reproductive health as the Reproductive Health Strategy, which would reflect a preventive focus and an interdisciplinary component, taking into account continuing education on protection of reproductive health; tools for implementing protective measures at the institutional level; tools for monitoring and feedback to young people and assessing the effectiveness of preventive activities in general. Elimination of these shortcomings at a time seems to us a challenge, but understanding their sequence and relationship is an important prerequisite. The proposed application of the S-system model and the management level diagram, for the analysis of protection of reproductive health of young people, is an example of the theoretical transfer of known models to identify potential gaps in the existing system of public administration and to find adequate solutions. Therefore, we have developed a model for the interdisciplinary interaction between the health and reproductive health education sectors at the training stage (Figure 3). In the model proposed by us, is presented the main block of interdepartmental interaction, which consists of two single-level systems – health and education sectors, which have a common part represented by health issues, including reproductive health. For the effectiveness of management activities, it is important to ensure the completeness of the life cycle of the management decision from preparation, acceptance to

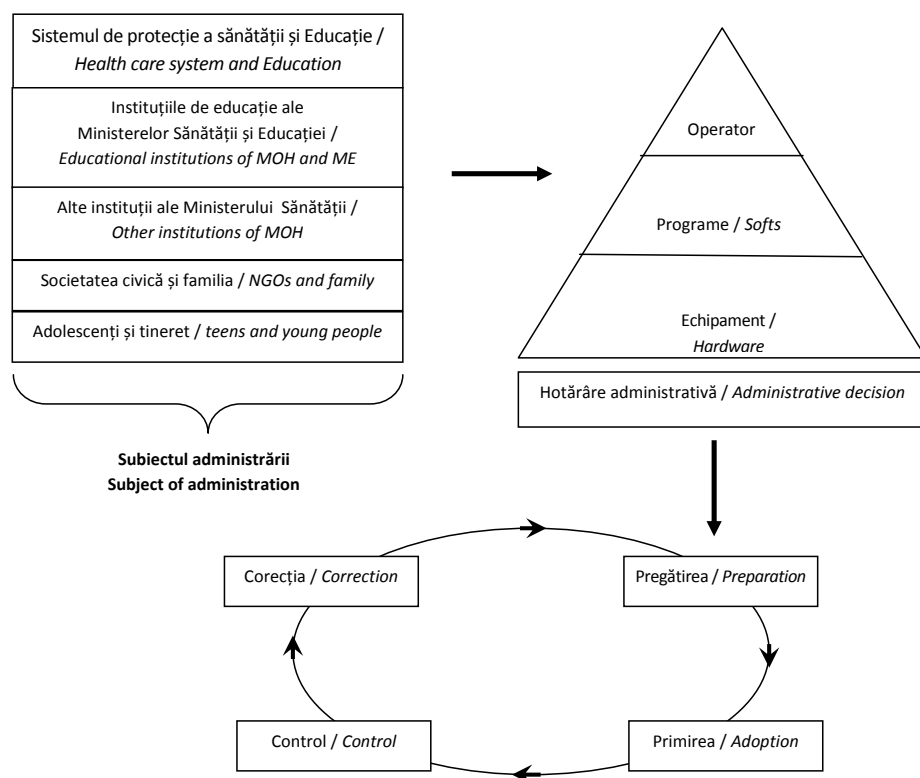


Fig. 2 Subiectul administrării – analogie cu modalitatea de prelucrare a informației.
 Fig. 2 Subject of administration – analogy with information processing.

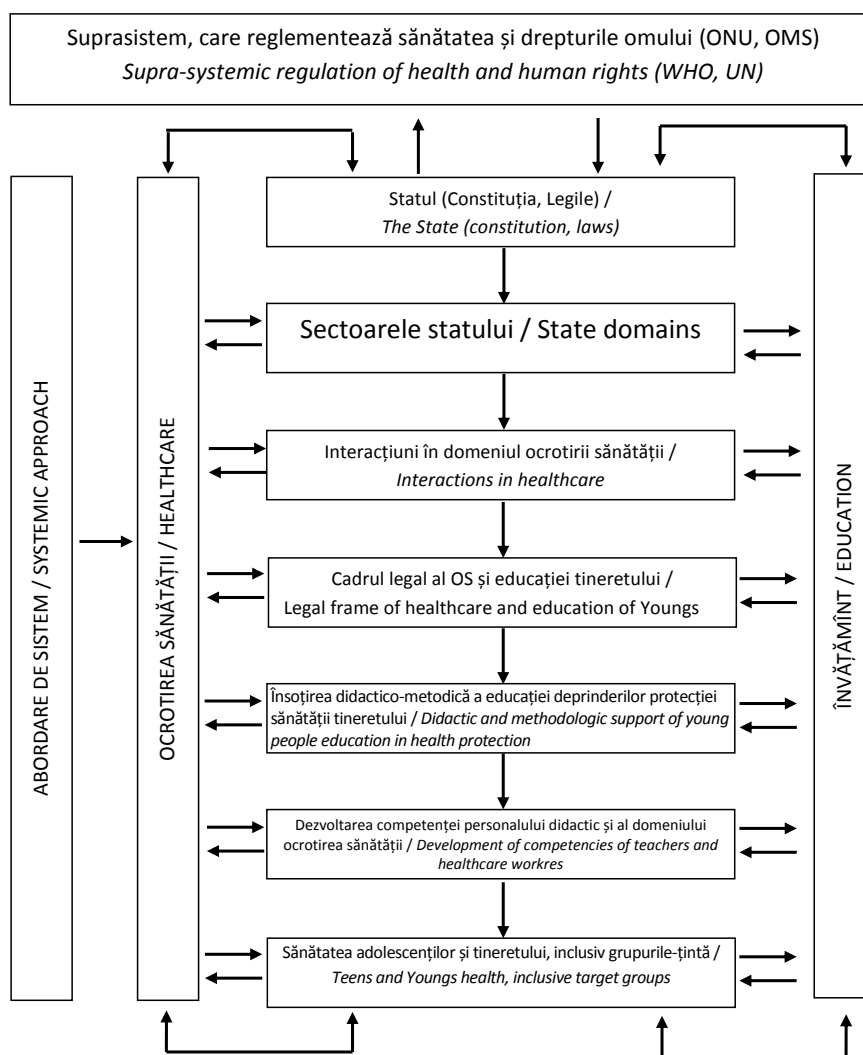


Fig. 3 Modelul interacțiunii dintre sectoarele sănătății și educației asupra sănătății reproductive a tinerilor în procesul de formare a specialiștilor.

Fig. 3 Model of interaction between health and education sectors on reproductive health of young people during their professional formation.

ciclu poate fi repetat de mai multe ori (Figura 2) [11, 13]. Înțelegând că dezvoltarea strategiei este un proces intensiv de muncă, care necesită timp, au fost propuse măsuri temporare pentru asigurarea măsurilor profilactice, tactice și operative. O astfel de posibilitate, conform argumentelor primite, poate asigura anume interacțiunea interdepartamentală a celor mai implicate sectoare ale statului, cum ar fi ocrotirea sănătății și învățământul. Lucrătorii din medicină ar trebui să dispună de suficiente deprinderi de comunicare și de instruire a altora în domeniul fortificării sănătății, iar personalul pedagogic, la rândul lui, trebuie să dispună de informație actuală, autentică, în domeniul protecției sănătății pentru a promova competența medicală a populației.

În Figura 3, aria de interacțiune dintre sectoarele ocrotirii sănătății și ale învățământului este distinsă într-un segment separat și este reprezentată de trei elemente-cheie, care asigură o interacțiune deplină:

control of the execution of the management decision and correction, based on the results of control, which completes the circle, and this cycle can be repeated more than once (Figure 2) [11, 13]. Realizing that the development of the strategy is a time-consuming process and requires time, we considered it possible to propose temporary measures for the provision of preventive tactical and operational measures. Such an opportunity, in our opinion, can be ensured by the interdepartmental interaction of the most involved sectors of the state, such as health and education. Medical workers should have sufficient communication and training skills, and pedagogical staff, in turn, must possess relevant information in the field of health protection in order to promote the medical literacy of the population.

In Figure 3, the area of interaction between the health and education sectors is highlighted into a separate segment and is represented by three key elements that ensure full interaction:

- 1) însoțirea normativă și juridică a educației protecției sănătății tineretului;
- 2) însoțirea metodică-didactică a educației abilităților de protecție a sănătății tineretului;
- 3) dezvoltarea competenței personalului medical și celui din educație, implicat în problemele de iluminare în privința protejării sănătății tineretului.

Toate componentele indicate mai sus, care formează domeniul interacțiunii interdepartamentale, sunt construite pe baza unei abordări sistematice care poate asigura un efect calitativ și pe termen lung al interacțiunii interdepartamentale. Rezultatul activității tuturor componentelor modelului elaborat ar trebui să fie o schimbare calitativă și pozitivă în comportamentul reproductiv al adolescenților și tinerilor, inclusiv, grupurile-cheie (în acest sens, nivelul inferior al modelului este prezentat de legătura reciprocă cu beneficiarii).

Discuții

Sectorul ocrotirii sănătății și cel de învățământ este responsabil pentru cel mai valoros lucru din stat – sănătatea populației. Având în vedere scopul prioritar unic la ieșirea din sistem: individul sănătos din punct de vedere fizic, psihic și social, s-a considerat interacțiunea anume ale acelor sectoare ale statului, care sunt responsabile pentru sănătatea populației și, prin urmare, pentru protecția sănătății și protecția sănătății sexuale și reproductivă a tineretului, ca bază a stabilității demografice.

Ieșirea sistemului de protecție a sănătății reproductivă este nivelul sănătății reproductivă și a bunăstării tinerilor. Dacă la ieșirea sistemului nu atingem rezultatele dorite, obținem un nivel înalt al ITS, HIV-infecției în rândul tinerilor, maternitatea adolescentină, avorturile, nivelul scăzut al competenței informative și sanitare. În consecință, un nivel scăzut al sănătății reproductivă. În pofida tuturor măsurilor adoptate în sistemul de ocrotire a sănătății și de învățământ, soluția problemei, într-o mare măsură, depinde de interacțiunea mai largă și mai complexă, în funcție de nivelurile administrației verticale privind protecția sănătății reproductivă, inclusiv, Suprasistemul, familia și societatea civilă.

Prezența defectelor evidente de cooperare verticală și orizontală în sistemul de stat în domeniul problemelor de protecție a sănătății reproductivă a tinerilor și lipsa de cooperare interdepartamentală convenită a sectorului de protecție a sănătății și al învățământului, duce la competența scăzută a tinerilor în domeniul sănătății reproductivă și, prin urmare, constituie unul dintre factorii declinului demografic, care se prezintă prin scăderea catastrofală a populației din regiunea EEAC [12]. Anume, pentru educarea culturii comportamentului reproductiv și a atitudinii de valoare pentru sănătatea reproductivă, este necesară o pregătire multilaterală atât a viitorilor specialiști – lucrători din medicină, cât și a profesorilor, psihologilor și al părinților.

Testarea modelului elaborat de cooperare interdepartamentală pentru evaluarea calității protecției sănătății reproductivă a tinerilor a arătat că, în absența în Transnistria a *Strategiei în domeniul protecției sănătății reproductivă*, ca docu-

- 1) normative and legal support of the education of youth health protection;
- 2) educational and methodological support of the upbringing of youth health skills;
- 3) development of the competence of the health and education staff involved in education for the health of young people.

All of the above components, that make up the field of interagency cooperation, are built on the basis of a systemic approach, capable of providing a qualitative and long-term effect of interdepartmental interaction. The result of the activities of all components of the developed model, should be a qualitative one and have a positive change in the reproductive behavior of adolescents and young people, including key groups, in this regard, the lower level of the model is represented precisely by this sector.

Discussion

The health and education sector is responsible for the most valuable in the state – for the health of the nation. In view of a single paramount goal, at the exit from the system: a healthy physically, mentally and socially individual, was examined the interaction of precisely those sectors of the state, that are responsible for the health of the nation, and therefore for the protection of health and the protection of sexual and reproductive health of youth, as the basis of demographic stability.

The exit of the protection of the reproductive health system is the level of reproductive health and well-being of young people. If at the output of the system, we do not achieve the desired result, but we get a high level of STI/HIV infection among young people, teenage motherhood, abortion, low level of awareness and sanitary literacy, and as a result low reproductive and general health, despite all the adopted in the system health, and education measures, the solution to this problem depends to a large extent on broader and more integrated interactions, according to the levels of vertical reproductive health Supra-system, family and civil society.

The presence of obvious defects in vertical and horizontal interaction in the state system, in the issues of reproductive health of young people and lack of proper inter-departmental interaction of single-level systems (health and education sectors) lead to low literacy of youth in the field of reproductive health and, accordingly, are one of the factors of the demographic decline, which is confirmed statistically and is expressed by a catastrophic decrease in the population in the EECA region [12]. It is for the upbringing of the culture of reproductive behavior and the value attitude to reproductive health that comprehensive training is needed for both future specialists-medical workers, and educators, psychologists, and parents.

Testing the model of interdepartmental cooperation, developed by us, for assessing the quality of reproductive health of young people, showed that due to the lack of a Reproductive Health Strategy in Transnistria, as an interdisciplinary document on reproductive health, there is no regular evaluation of reproductive health interventions. The model of informing

ment interdisciplinar privind protecția sănătății reproductive, nu există nicio evaluare regulată a intervențiilor în domeniul protecției sănătății reproductive. Modelul de informare a tinerilor în instituțiile de învățământ cu privire la protecția sănătății sexual-reproductive nu poartă caracter sistemic, dar constă în invitația pentru realizarea orelor întărite după instituția de învățământ al specialiștilor din medicină ai serviciului ambulatoriu medical, sau al profesioniștilor serviciului din domeniul sănătății reproductive, Centrul pentru prevenirea și combaterea SIDA și a bolilor infecțioase, Centrul pentru Tineretul Prietenos. Nu există niciun plan concret de desfășurare a activităților date, cu indicarea volumului de timp, a temelor obligatorii pentru examinare prin folosirea metodelor eficiente de lucru cu tinerii și a pregătirii speciale, ceea ce minimizează efectul activităților realizate și nu pune toți adolescenții în condiții egale, dar depinde de locul de reședință (oraș, sat).

În sistemul cooperării interdepartamentale a ocrotirii sănătății și a învățământului în privința protecției sănătății reproductive, mai multe componente sunt de referință: ratificarea de către stat a tuturor documentelor fundamentale de nivel Suprasistemic privind sănătatea reproductivă; constituția, care garantează cetățenilor dreptul la protecția sănătății și la învățământ, legile care asigură protecția sănătății reproductive și învățământul în domeniul sănătății reproductive, Strategiile în domeniul protecției sănătății reproductive drept document interdisciplinar. În partea de mijloc a subiectului de management, *Programul de asigurare*, în mod ideal, ar trebui să fie prezentat managementul tactic, cu elaborarea unor concepte interdisciplinare, programe, planuri comune, instrumente pentru implementarea planurilor. Persoana care adoptă hotărârea la toate nivelurile interacțiunii verticale a ocrotirii sănătății și a învățământului privind protecția sănătății reproductive, influențează asupra caracterului deciziei administrative, aplicând opinia subiectivă, preferințele, tendința internă spre putere, profesionalismul și etica. În același timp, cu cât mai bune sunt *Echipamentul și Programele*, cu atât mai adecvat și mai stabil va fi în carcasa funcțional-structurală a administrării și cu atât mai puține posibilități de intervenție a factorului subiectiv și mai multă speranță pentru optimizarea deciziilor adoptate.

Nivelul Suprasistemic, prezentat de Fondul pentru Populație al ONU, pentru prima dată a declarat despre necesitatea de consolidare legislativă a principiilor de protecție a sănătății reproductive la nivelul țărilor care planifică, împreună cu comunitatea internațională, să obțină accesul general la informație și la serviciile din domeniul protecției sănătății reproductive. [2] Cu toate acestea, implementarea recomandărilor ONU rămâne o prioritate a statelor și a nivelurilor de guvernare prezentate. Absența unor elemente cheie în lanțul acesta duce la denivelarea și la necesitatea unor mecanisme compensatorii la alte niveluri. Anume depistarea unor asemenea mecanisme a urmărit elaborarea modelului propus de cooperare interdepartamentală a sectoarelor de ocrotire a sănătății și de învățământ. La baza oportunității modelului propus de cooperare interdepartamentală, stau principiile: minimizările cheltuielilor financiare și obținerea unui efect maxim prin utilizarea resurselor profesionale limitate [14, 15].

young people in educational institutions, about the protection of sexual and reproductive health, is not systematic, but consists in inviting for the lecture the medical specialists of the outpatient clinic, or specialists of the reproductive health service, assigned to the educational institution, the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious diseases, the Center for Friendly Youth. There is no clear plan for the implementation of these activities, indicating the amount of time, topics, that must be considered to be effective methods of working with young people and special training, which minimizes the effect of the activities carried out and does not place all adolescents in equal conditions, but depends on the place of residence (city, village).

In the system of interdepartmental interaction of health-care and reproductive health education, the reference framework will be several components: the state ratification of all the main documents of the Super-system level, for the protection of reproductive health, a constitution guaranteeing citizens the right to health and education, laws providing reproductive health and reproductive health education, the Health and Reproductive Health Strategy, as an interdisciplinary document. In the middle part of the subject management of the *Software*, ideally, should be presented tactical management with the development of interdisciplinary concepts, programs, joint plans, and tools for the implementation of plans. A decision-maker at all levels of vertical interaction, between public health and reproductive health education, influences the nature of the management decision, imposing a subjective view, preferences, an inner desire for power, professionalism and morality. At the same time, the more ideally the *Equipment and Programs* are presented, the more adequate and stable the functional-structural framework will be, and the less the possibility of interference of the subjective factor, and the greater the hopes for the optimality of the decisions made.

The Supra-system level, represented by the United Nations Population Fund, first stated the need to legislate the principles of reproductive health at the level of countries planning with the world community, to achieve universal access to information and services in the field of reproductive health [2]. However, the implementation of UN recommendations, remains a priority for states and the following levels of governance. The absence of some key elements in this chain leads to a distortion and the need for compensatory mechanisms at other levels. It was the identification of such mechanisms that was pursued by the development of the proposed model of interagency cooperation between the health and education sectors. The basis for the proposed model of interagency cooperation is based on two fundamental principles: obtaining the desired effect with a minimum of financial costs; and obtaining the maximum effect, when using limited human resources [14, 15].

Conclusions

The S-system model and the theory of management levels, can serve as tools for theoretical transfer and application, for

Concluzii

Modelul sistemului S și teoria nivelurilor de guvernare pot servi drept instrumente de transfer teoretic și aplicativ pentru identificarea corespondenței dintre anumite domenii concrete ale activității umane și standardele general acceptate.

Modelul elaborat al interacțiunii interdisciplinare dintre sectorul ocrotirii sănătății și de învățământ privind problemele de protecție a sănătății reproductive în stadiul de pregătire a specialiștilor, în situația actuală, se prezintă printr-un mecanism adecvat, temporar, pentru adoptarea deciziilor administrative de tip tactic și operativ, într-un context concret.

La baza modelului propus de cooperare interdepartamentală, s-a pus principiul obținerii efectului dorit prin cheltuieli minime și prin utilizarea maximă a resurselor profesionale existente.

Contribuția autorilor

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

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes.

identifying the correspondence of specific areas of human activity to generally accepted standards.

The developed model of interdisciplinary interaction, between the health and education sector in reproductive health at the stage of training specialists, in this situation, seems to be a temporary adequate mechanism for making management decisions of a tactical and operational type in a specific context.

The proposed model of interagency cooperation was based on the principle of obtaining the desired effect at a minimum of costs and with the maximum use of existing human resources.

Author's contribution

All authors contributed equally in elaboration of the manuscript. All authors have been read and approved final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

- Instrumentul de autoevaluare a realizării funcțiilor operaționale de bază în domeniul ocrotirii sănătății publice în regiunea Europeană a OMS. Oficiul regional European al OMS, 2015. 137 p.
- Raportul Conferinței Internaționale de la Cairo privind populația și dezvoltarea. ONU, New York, 1995, 195 p. http://www.unfpa.org/sites/default/files/event-pdf/icpd_eng.pdf (Accesat pe: 06/07/2017)
- Lysyak D. Sănătatea reproductivă a femeilor care au avut dereglări în funcțiile menstruale neregulate în perioada de pubertate. *Autoritatea tezei dr. șt. med. Blagoveshchensk*, 2016; 251 p.
- Bogdanov A. *Tectologie. Științe organizaționale generale. Cartea 1*. Moscova, Editura Economică, 1989, 304 p.
- Bertalanffy L. *Teoria sistemelor generale. Fundații, Dezvoltare, Aplicații*. Universitatea Alberta din Edmonton, Canada. New York, Editura George Brazillian, 1969; 289 p.
- Viner N. *Cibernetica sau administrarea și relația cu un animal și cu o mașină*. Ediția a 2-a. Moscova, Editura Știința, 1983. 344 p. <http://grachev62.narod.ru/cybern/contents.htm> (Accesat la 14 decembrie 2015).
- Sidorov S. Reguli de implementare a abordării sistemice în managementul unei școli în curs de dezvoltare. Portalul umanitar informațional „Cunoștințe. Înțelegere. Pricepere”, 2010; nr. 2. http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2010/2/Sidorov_Systematic_Approach/ (Accesat la 14 august 2016).
- Fathundinov R. *Management inovativ*. Ediția VI. Sankt-Petersburg, 2011; 448 p.
- Galnoor I. *Steering the policy*. Tel-Aviv, 1982. 296 p.
- Oficiul regional European OMS și CFESOS. *Standardele educației sexuale în Europa. Un document-cadru pentru persoanele care determină politica, conducătorii și specialiștii în domeniul învățământului și a ocrotirii sănătății*. Centrul federal pentru educație în sfera ocrotirii sănătății. Kohl, 2010; 85 p.
- Kurits S., Vorobyov V. *Bolile statului. Diagnosticarea patologiilor sistemului de administrație publică și a dreptului constituțional*. Ediția a II-a, revizuită și completată. Moscova, Editura “Privire generală națională”, 2010; 504 p.
- Newport S. *Revizuirea realizărilor în domeniul protecției maternității în Europa de Est și în Asia Centrală*. UNFPA: Oficiul Regional al UNFPA pentru EECA. Ediția II, 2010; 176 p.
- Rožanov V. *Psihologia managementului. Suport didactic*. Moscova, Școala de afaceri ZAO „Intel-Synthesis”, 2009; 175 p.
- Rešetnikov A. *Sociologia medicinei. Conducerea*. Moscova. Editura GEOTAR-Media, 2010; 863 p.
- Solovyov V. *Dezvoltarea inițiativei angajaților și creșterea aptitudinilor individuale. Problemele contemporane ale științei și ale învățământului*. *Revista electronică*, 2015; nr. 2-1. <https://www.science-education.ru/en/article/view?id=17935> (Accesat la 18 ianuarie 2016).

Plămân chistic la un fumător

Victor Botnaru¹, Diana Calaraș^{1*}, Doina Rusu^{1,2}

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

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.08.2017
Data acceptării spre publicare: 05.09.2017

Autor corespondent:

Dr. Diana Calaraș

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul 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: diana.calaras@usmf.md

Pacient de 42 de ani, fumător 23 de ani/pachet, internat în clinica de pneumologie pentru un sindrom de impregnare infecțioasă cu febră 38,5°C, debutat recent (4 zile), astenie marcată, tuse cu expectorație mucopurulentă circa 100 ml/zi, dispnee la efort fizic mic (MRC3). Este cunoscut de mai mulți ani cu tuse și expectorație rară, subfebrilitate periodică, însă, în vizorul medicilor a apărut în 2009 cu un proces pulmonar interstițial de etiologie neprecizată. Dispnee progresivă în ultimii 3 ani. Examenul obiectiv evidențiază un bărbat normoponderal (IMC=26 kg/m²) cu acrocianoză și pastozitate la gambe. Este normotensiv, tahicardic (105 b/min), tahipneic (22 r/min.), SaO₂ 80-82% cu suport de oxigen (FiO₂=0,4 l/min). Auscultativ prezintă subcrepitante bazal bilateral. Examenul funcțional atestă un volum rezidual de 267% din prezis, cu o capacitate pulmonară totală de 128% și DLCO 17,9%. Radiografia cutiei toracice din 2009 și, respectiv, din 2017 se prezintă în Figura 1 cu reticulonodulație extinsă bilateral (Fig. 1A și B) și adenopatie hilară bilaterală (Fig. 1B).

Aspectul computer tomografic de rezoluție înaltă al parenchimului pulmonar în 2017 este ilustrat în Figura 2 și atestă chisturi multiple bilateral (Fig. 2A), adenopatie hilară (Fig. 2B) și baze intacte (Fig. 2C)

Întrebări:

- 1) Considerând prezența procesului pulmonar interstițial și caracterul modificărilor chistice la un fumător de vârstă medie, care este diagnosticul mai probabil? Comentați evoluția aspectului radiografic.
- 2) Cum se stabilește un asemenea diagnostic?
- 3) Care este evoluția naturală a leziunilor imagistice atestate în această patologie?
- 4) Care sunt afecțiunile de pe lista de diagnostic diferențial?

Cystic lung disease: the great masquerader

Victor Botnaru¹, Diana Calaras^{*1}, Doina Rusu^{1,2}

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

²Chiril Draganiuc Ftiziopneumology Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.08.2017
Accepted for publication on: 05.09.2017

Corresponding author:

Dr. Diana Calaras

Discipline of pneumology and allergy discipline, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: diana.calaras@usmf.md

A 42-year-old male 23 year-pack smoker was admitted to the pneumology clinic for fever (t=38.5°C), marked fatigue, cough with mucopurulent sputum in amount of about 100 ml/day, dyspnea at low physical effort (MRC3). He has been ill for many years, but a chest X-ray examination in 2009 revealed an interstitial pulmonary disease of unknown etiology. He is an active smoker, 23 pack-years. He noticed a progressive dyspnea in the last 3 years. Physical examination revealed a normal body weight (BMI=26 kg/m²), acrocyanosis, slight lower leg edema, with normal blood pressure, heart rate 105 b/min, respiratory rate 22 r/min, SaO₂ 80-82% with oxygen support (FiO₂=0.4 l/min), and crackles over the lower fields in both lungs. Functional tests pointed out a RV – 267% of the predicted, a TLC of 128%, and DLCO – 17.9%. The chest X-ray from 2009 (Fig. 1A) and the other one from 2017 showed an extensive bilateral reticulonodular pattern (Fig. 1A and 1B) with bilateral lymph node enlargement (Fig. 1B). Chest HRCT revealed a cystic pattern, presented by thick (arrowheads) and thin-walled cysts (arrows) (Fig. 2A) with spared costophrenic sinuses (Fig. 2C) and a moderate hilar adenopathy (Fig. 2B).

Questions:

- 1) Considering the presence of the interstitial lung disease with cysts in a middle aged smoker, what is the more likely diagnosis?
- 2) What investigations are necessary for a firm diagnosis?
- 3) How do the HRCT lesions evolve?
- 4) Differential diagnosis.

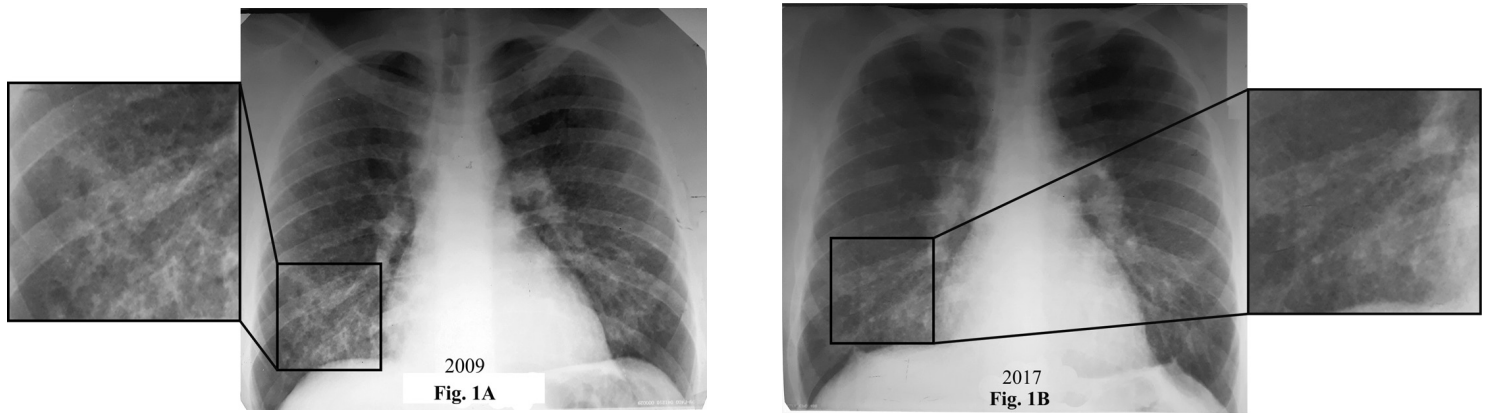


Fig. 1 Radiografia cutiei toracice din 2009 (a) și 2017 (b).
Fig. 1 Chest Rx: 2009 (a) and 2017 (b).

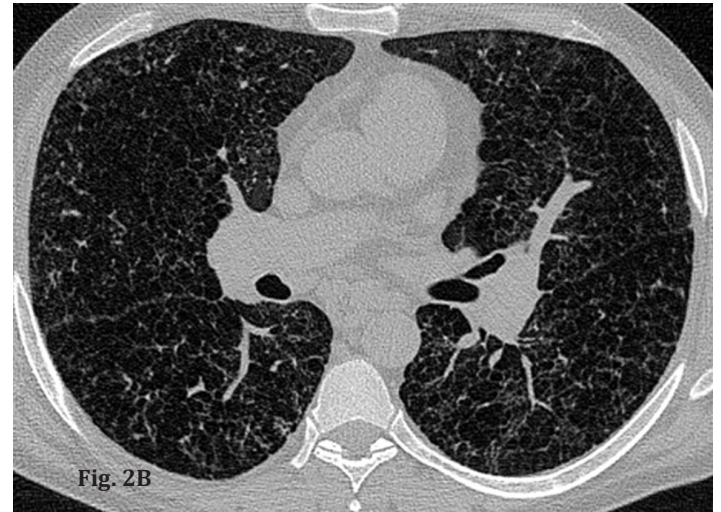
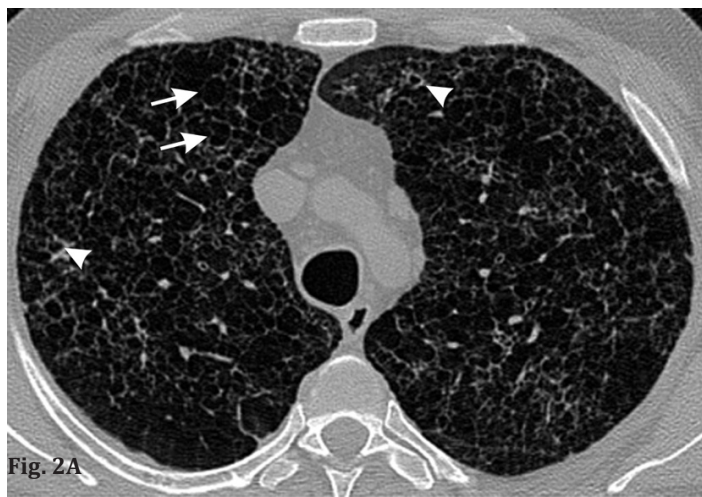


Fig. 2 Aspectul TC al parenchimului pulmonar (2017).
Fig. 2 CT view of pulmonary parenchyma (2017).

Răspunsuri:

1) Desenul pulmonar prezentat de un *pattern* chistic, însoțit sau nu de noduli, la fumătorii de vârstă tânără și medie, sugerează diagnosticul de histiocitoză pulmonară (HP) a adultului.

Radiografia pulmonară (Fig. 1A) în 2009 atestă opacități reticulonodulare extinse bilateral, iar în 2017 prezintă opacități nodulare discrete, pe fundalul opacităților reticulare și adenopatie hilară bilaterală. Explicația modificării *pattern*-ului radiologic vine din evoluția substratului morfologic al leziunii cu trecerea de la stadiul cu noduli și chisturi, la stadiul în care chisturile reprezintă leziunea dominantă.

Tomografia computerizată din 2017 relevă un *pattern* chistic bilateral, prezentat prin chisturi cu pereți groși (săgeți scurte) și cu pereți fini (săgeți lungi) de dimensiuni variate (de până la 2 cm) (Fig. 2A) cu respectarea sinusurilor costodiafragmatice bilateral (Fig. 2C). Adenopatie hilară moderată (Fig. 2B).

2) O radiografie toracică de rutină este cea care conduce spre diagnosticul de histiocitoză pulmonară într-un număr substanțial de cazuri [1, 2], *pattern*-ul cel mai frecvent întâlnit fiind cel al opacităților reticulomicronodulare [1-3]. Chisturile se pot vizualiza pe fundalul infiltratelor pulmonare, care implică simetric ambele arii pulmonare, cu predominanță în câmpurile superioare și medii și care nu atinge, ca regulă, sinusurile costofrenice [3]. Opacitățile sunt de obicei extinse, contrastând cu tabloul clinic sărac.

Examenul prin tomografie computerizată cupe fine (HRCT) este obligatoriu în evaluarea unui pacient suspect de histiocitoză pulmonară. Aspectul imagistic tipic combină noduli mici, nodulii cavitanți și chisturile cu pereți groși și subțiri. Aceste modificări afectează atât zonele periferice, cât și cele centrale ale câmpurilor pulmonare. Leziunile pulmonare pot alterna cu țesutul pulmonar intact, având predilecție pentru zonele superioare și medii, cu respectarea bazelor și sinusurilor costofrenice.

Un diagnostic cert de histiocitoză pulmonară necesită demonstrarea prezenței granuloamelor cu celule Langherhans în parenchimul pulmonar.

3) Distribuția nodulilor este centrilobulară, reflectând dezvoltarea bronhiolocentrică a leziunilor din histiocitoza pulmonară. Cu timpul, predominanța nodulară este înlocuită prin cea chistică. Chisturile pot avea dimensiuni variate, majoritatea mai mari de 1 cm în diametru, pot fi izolate sau confluențe, uneori mimând emfizemul centrilobular. O caracteristică importantă a evoluției leziunilor din histiocitoza pulmonară este că nodulii progresează spre nodulii cavitari, care se transformă în timp în chisturi cu pereții groși, apoi în chisturi cu pereții subțiri [4].

4) La pacienții cu simptome sistemice, în special când nodulii cavitari sunt leziunea de bază, sau în cazurile care se prezintă cu leziuni nodulare, lista de diagnostic diferențial poate include și infecția cu micobacterii sau cu alți germeni ce ar putea cauza cavitatea, sarcoidoza, granulomatoza cu poliangiită

Answers:

1) A cystic pattern, accompanied or not by nodules, found in middle-aged smokers, is highly suggestive of pulmonary Langherhans cell histiocytosis (LCH).

The posterioranterior chest X-ray from 2009 revealed bilateral extensive reticulonodular opacities, while in 2017, there is an enlarged hilum, the nodular opacities are discrete, and the reticular lesions prevail. This can be explained by the progression of the disease from the stage of nodules to the stage of cysts.

Chest HRCT in 2017 stated a cystic pattern in both lungs, presented by thin (arrows) and thick walled cysts (arrowheads) that vary in size (Fig. 2A) with spared costophrenic recesses (Fig. 2C), and a moderate bilateral hilar adenopathy (Fig. 2B).

2) A routine chest X-ray usually leads to the diagnosis of pulmonary histiocytosis in a substantial number of cases [1, 2]. Reticulomicronodular is the most frequently encountered pattern [1-3]. Pulmonary lesions are represented by cysts and nodules usually seen symmetrically in both lungs, predominantly in the upper and middle fields, which spare the costophrenic sinuses [3]. The pulmonary lesions are usually extended, contrasting with less impressive clinical symptoms.

Chest HRCT is a mandatory investigation for a patient suspected of pulmonary histiocytosis. A typical pattern combines small nodules, cavitory nodules, and both thick and thin wall cysts. These changes affect both the peripheral and central areas of the lung fields. Pulmonary lesions alternate with intact lung tissue having a predilection for upper and middle areas, while the bases and the costophrenic sinuses are usually spared.

A certain diagnosis of pulmonary histiocytosis is usually sustained by the presence of Langherhans cells granulomas in the lung parenchyma.

3) The nodule distribution is centrilobular, reflecting the bronchiolocentric development of lesions from pulmonary histiocytosis. In time, the nodular predominance is replaced by the cystic one. Cysts can vary in size, most of them are larger than 1 cm in diameter; they can be isolated or confluent, sometimes mimicking centrilobular emphysema. An important feature of these lesions is that the nodules slowly progress to cavitory nodules, which turn into thick-walled cysts and then into thin-walled cysts [4].

4) In patients with systemic symptoms, especially when cavitory nodules are the most prominent lesion or in cases with nodular lesions, the differential diagnosis list may also include tuberculosis, sarcoidosis, Wegener's disease, cavitating pulmonary metastases, septic emboli, adenocarcinoma *in situ*, excavated pneumocystis infection, and hypersensitivity pneumonitis with cysts. When the dominant lesions are cysts without nodules, it should also be differentiated by centrilobular emphysema. Women with cystic lesions should be evaluated for lymphangiomyomatosis [5].

(boala Wegener), metastaze pulmonare cu distrucție, embolii septice, adenocarcinomul *in situ*, pneumocistoza excavată sau pneumonita prin hipersensibilitate cu chisturi. În stadiul de chisturi fără noduli, ar fi necesară diferențierea și de emfizemul centrilobular. Femeile cu leziuni pulmonare exclusiv chistice vor fi evaluate pentru a diferenția histiocitoza de limfangioleiomiomatoză [5].

Discuții

Histiocitoza cu celule Langherhans (LCH) definește un grup de patologii de etiologie necunoscută cu aspect clinic variat, caracterizat prin infiltrarea organelor afectate de un număr mare de celule Langherhans (LC), adeseori organizate în granuloame. În majoritatea cazurilor, histiocitoza cu celule Langherhans, în diversele ei forme (LCH acută diseminată – boala Letterer-Siwe, LCH multifocală – sindromul Hand-Schüller-Christian) este o afecțiune multisistemică ce apare, preponderent, la copii și adolescenți. Spre deosebire de aceste forme ale histiocitozei, histiocitoza pulmonară primară este caracterizată de implicarea izolată sau predominant pulmonară, fiind identificată, de obicei, de către pulmonologi la adulți [1].

Histiocitoza pulmonară la adult este o afecțiune rară care apare aproape exclusiv la fumători. Persoanele afectate sunt ca regulă tineri (20-40 ani) [6].

În pofida afectării pulmonare difuze, simptomele pot fi minore sau absente, pacienții frecvent atribuind aceste simptome fumatului. Intervalul dintre debutul simptomelor clinice și momentul diagnosticului este foarte variabil, datorită tabloului paucisimptomatic. Diagnosticul, de regulă, este stabilit fie în urma unui examen radiografic de rutină la un pacient asimptomatic (în 20-25% din cazuri), fie la un pacient ce se prezintă cu tuse seacă, relativ rară, dispnee la efort fizic (prezente în cca. 2/3 din cazuri), eventual asociate cu manifestări generale (astenie, febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală) sau la un pacient cu pneumotorace spontan, ce se prezintă cu junghi toracic – situație întâlnită la cca 10-20% din pacienți. Una dintre cele mai tranșante caracteristici epidemiologice ale histiocitozei pulmonare este faptul că 90-100% dintre pacienți sunt fumători [7].

În marea majoritate a cazurilor de histiocitoză pulmonară la adult, nu există afectare de alte organe. Atunci, însă, când ele sunt depistate, printre cele mai frecvente se enumeră leziunile osoase (20% dintre pacienți), diabetul insipid cu poliurie și polidipsie, ca rezultat al infiltrării hipofizei posterioare (5% din pacienți) și manifestările cutanate [8, 9].

Morfologic HP este caracterizată prin infiltrarea focală cu granuloame constituite din celule Langherhans și distrucția bronhiolilor distale [10].

Aspectul radiografic tipic presupune prezența opacităților reticulonodulare, iar HRCT prezintă noduli, noduli excavați, chisturi cu pereți groși și cu pereți fini, de dimensiuni și forme diferite.

Rezultatele testelor funcționale sunt variabile și se află în concordanță directă cu leziunile anatomice și durata bolii [1, 2]. Cea mai frecventă tulburare funcțională este scăderea difuziunii gazelor, găsită la 70-90% dintre pacienți [6, 11]. La

Discussion

Langherhans cell histiocytosis (LCH) is a group of diseases of unknown cause with a wide range of clinical manifestations, characterized by infiltration of the affected organs by a large number of Langherhans cells (LC), frequently organized in granulomas. In most cases, Langherhans cell histiocytosis, in its various forms (acute disseminated LCH – Letterer-Siwe disease, multifocal LCH – Hand-Schüller-Christian syndrome) is a multisystemic disorder that occurs commonly in children and adolescents. Unlike these forms of histiocytosis, primary pulmonary histiocytosis is characterized by isolated or predominantly pulmonary involvement, usually identified by pulmonologists in adults [1].

Pulmonary histiocytosis in adults is a rare condition, that occurs almost exclusively in young smokers (20-40 years) [6]. In previous studies, a predominance of men has been reported, although lately, an epidemiological research has noted an equal incidence among men and women, possibly due to changes in smoking habits in society. One of the most prominent epidemiological feature of pulmonary histiocytosis is that 90-100% of patients are smokers [7].

Despite the fact that lung lesions are diffuse, symptoms can be mild or absent. Due to symptoms paucity, there is a wide range of time between the onset of clinical manifestations and diagnosis establishment. The diagnosis is made following a routine chest X-ray examination in an asymptomatic patient – in 25% of cases; or in a patient with a dry cough, dyspnea – in more than 2/3 of cases and can associate general manifestations such as: fatigue, fever, night sweats and weight loss, or in a patient with pneumothorax – found in 10-20% of cases [8, 9].

The histological hallmark of pulmonary LCH is focal infiltration with Langherhans cell granuloma and distal bronchioles destruction [10].

The typical radiographic appearance consists of the presence of reticulonodular opacities. HRCT presents with nodules, cavitating nodules, thick and thin wall cysts that vary in size and shapes.

Functional disturbances are variable, and correlate with anatomical lesions and disease duration [1, 2]. The most common functional disorder is the decrease of gas diffusion, found in 70-90% of patients [6, 11]. In most of the cases, obstruction can be observed. The typical functional abnormality reveals a low vital capacity, slightly altered TLC and increased RV/TLC.

A firm diagnosis consists of isolation in the lung parenchyma of Langherhans cell granulomas. Although the diagnosis can be established based on transbronchial biopsy, video-assisted thoracoscopy is usually preferred [12]. In certain cases, open lung biopsies are advised, especially in patients with pneumothorax requiring surgery, in women with multiple cystic lesions (to differentiate from lymphangioleiomyomatosis), in symptomatic patients with nodular pulmonary lesions more likely to receive corticosteroid therapy, and also in patients with atypical radiological signs.

However, a diagnosis can be established without morphological confirmation. These are the cases where the HRCT aspect reveals nodular opacities and cavitary nodules with thick and thin wall cysts, especially in patients with modest symp-

majoritatea pacienților poate fi observată obstrucția. Profilul funcțional tipic relevă o capacitate vitală scăzută, alterări ușoare ale TLC și un raport RV/TLC majorat.

Un diagnostic de certitudine presupune identificarea granulamelor cu celule Langherhans. Deși diagnosticul poate fi stabilit în baza pieselor obținute prin biopsia transbronșică, de obicei este de preferat biopsia prin toracoscopie videoasistată [12]. Biopsia prin toracotomie este recomandată la pacienții cu pneumotorace necesitând intervenție chirurgicală, la femeile cu leziuni chistice multiple (pentru a diferenția de limfangioleiomiomatoză), la pacienții simptomatici cu leziuni pulmonare nodulare care, mai probabil, vor beneficia de tratament cu corticosteroizi, dar și la pacienții cu tablou atipic.

De multe ori, însă, un diagnostic poate fi stabilit fără confirmare morfologică. Acestea sunt cazurile, în care aspectul HRCT pulmonare atestă opacități nodulare și noduli cavitari cu chisturi cu pereți groși și subțiri, în special la pacienții cu simptome modeste, la care conduita va presupune doar urmărirea în dinamică. La pacienții cu leziuni pulmonare chistice extinse, biopsia pulmonară nu este justificată din cauza riscului chirurgical sporit. În cazurile cu implicare extrapulmonară, biopsia din aceste locuri ar putea fi utilizată pentru a susține diagnosticul la pacienții cu aspect clinic și radiologic tipic.

toms, who are to be followed with no corticosteroid treatment. Similarly, in patients with extensive cystic lung lesions, pulmonary biopsy is not justified due to the high surgical risk. In cases with extrapulmonary involvement, biopsy from these sites could be used to support diagnosis in patients with typical clinical and radiological features.

Referințe / references

1. Tazi A., Soler P., Hance A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*, 2000; 55: 405-416.
2. Vassallo R., Ryu J., Colby T., Hartman T., Limper A. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1969-1978.
3. Lacronique J., Roth C., Battesti J., Basset F., Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax*, 1982; 37: 104-109.
4. Brauner M., Grenier P., Tijani K., Battesti J., Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology*, 1997; 204: 497-502.
5. Ferreira Francisco F., Soares Souza A., Zanetti G., Marchiori E. Multiple cystic lung disease. *Eur. Respir. Rev.*, 2015; 24: 552-564.
6. Watanabe R., Tatsumi K., Hashimoto S., Tamakoshi A., Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern. Med.*, 2001; 40: 998-1003.
7. Hance A., Basset F., Saumon G. *et al.* Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1986; 465: 643-656.
8. Schonfeld N., Frank W., Wenig S. *et al.* Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration*, 1993; 60: 38-44.
9. Delobbe A., Durieu J., Duhamel A., Wallaert B. Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). *Eur. Respir. J.*, 1996; 9: 2002-2006.
10. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.*, 2006; 27 (6): 1272-85.
11. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D., Decker P., Limper A. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 484-490.
12. Howarth D., Gilchrist G., Mullan B. *et al.* Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer*, 1999; 15: 2278-2279.

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Cauză rară de pneumonii repetate pe același teritoriu

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2}, Ilie Arapan¹,
Diana Calaraș¹

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

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.08.2017

Data acceptării spre publicare: 05.09.2017

Autor corespondent:

Dr. Doina Rusu

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul 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:doina.rusu@usmf.md

Pacientă 53 de ani, nefumătoare, statut HIV negativ. Apare în vizorul pneumologului în anul 2014, în urma controlului radiologic profilactic, fiind depistată o opacitate „recentă” (absentă la microradiografia din 2013, 2012) în câmpul pulmonar superior pe stânga. Fibrobronhoscopia a decelat hiperpigmentări în bronhiile segmentare și subsegmentare pe stânga apical, iar rezultatul biopsiei transbronșice fără semne de atipie. Examenul microbiologic (inclusiv, din spălăturile alveolo-bronșice) a negat reactivarea tuberculozei. O zonă de fibroză localizată în lobul superior stâng cu aderențe spre pleură și septurile interlobulare, bronșiectazii de tracțiune și nodul pulmonar de 6 mm în S9 drept la HRCT. Astfel, leziunile pulmonare au fost interpretate ca sechele postinflamatorii (posttuberculoase); recomandată reevaluarea peste 2-3 luni prin HRCT repetat.

În 2015, HRCT cu extinderea zonei de fibroză și consolidări pulmonare și în lobul inferior pe stânga, nodulul pulmonar din segmentul 9 drept fără dinamică. Arborele bronșic, endoscopic fără patologie, iar examenul histologic al biopsiei bronșice pe stânga cu hiperplazia epitelului glandular bronșic. Testele molecular-genetice și bacteriologice pentru *M. tuberculosis* – negative. În condițiile refuzului pacientei pentru biopsie pulmonară prin VATS (*Video-Assisted Thoracoscopic Surgery*), i s-a recomandat reevaluare peste 2-3 luni.

În 2017, se prezintă cu sindrom de impregnare infecțioasă, expectorație mucopurulentă și modificări biologice caracteristice procesului inflamator nespecific (leucocitoză $11,8 \times 10^9/l$, VSH 41 mm/h, proteina C reactivă 192 mg/l) care s-au normalizat după 7 zile de antibioticoterapie combinată. Însă, imagistic se constată extinderea consolidărilor pulmonare pe stânga.

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Rare cause of recurrent pneumonia in the same site

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2}, Ilie Arapan¹,
Diana Calaras¹

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

²Chiril Draganiuc Ftiziopneumology Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.08.2017

Accepted for publication on: 05.09.2017

Corresponding author:

Dr. Doina Rusu

Discipline of pneumology and allergy discipline, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail:doina.rusu@usmf.md

In a 53 years old, non-smoking, HIV negative female, a prophylactic chest X-ray revealed an opacity, situated in the left upper lobe, that on the chest radiography from the previous 2 years was absent. Fibrobronchoscopy has detected hyperpigmentation in the upper left segmental and subsegmental bronchi, and the result of trans bronchial biopsy failed to identify any atypical cells. The microbiological examination of the bronchial washings was negative for *M. tuberculosis*. HRCT showed a fibrotic area, located in the left upper lobe, with pleural adhesions and thickening of the interlobular septa, traction bronchiectasis and a pulmonary 6 mm nodule in S9. These results, in clinical context suggested post inflammatory sequelae. Thus a HRCT reevaluation after 2-3 months was recommended.

The HRCT images from 2015 revealed an extended fibrotic area and a pulmonary consolidation in the upper and lower left lobe, the nodule from 9th segment didn't progress. The bronchial tree didn't show any endoscopic lesions, and the biopsy from the left bronchus presented hyperplasia of bronchial glandular epithelium. Molecular biology and bacteriological tests for *M. tuberculosis* were negative. Because the patient refused the thoracic surgery for biopsy, she was recommended a reassessment after 2-3 months.

In 2017 she returns with flu like syndrome, mucopurulent sputum. Lab results suggested an inflammation (leucocytosis $11.8 \times 10^9/l$, ESR – 41 mm/h, CRP – 192 mg/l). She improved with antibiotic treatment. Imaging investigations revealed the extension of the opacity on the left. The nodule in S9 showed no progression. Sputum microbiology test for *M. tuberculosis*

Nodulul pulmonar în S9 dreapta fără dinamică. Bacteriologia sputei la bacilul Koch – negativă. Piesele bioptice pulmonare din segmentul 2 și 3 stânga cu *pattern* histologic în favoarea carcinomului nediferențiat cu celule mici.

În contextul neconcordanței evoluției îndelungate a procesului pulmonar cu morfologia biopțatelor, s-a impus necesitatea studiului imunohistochimic. Celulele tumorale au prezentat următorul profil imunohistochimic (Tabelul 1):

Tabelul 1. Profilul imunohistochimic al celulelor tumorale.

LCA	Pozitiv	CD23	Negativ
CD5	Negativ	CD30	Negativ
CD10	Negativ	Ciclidina D1	Negativ
CD20	Pozitiv	CK-AE1/AE3	Negativ

Întrebări:

- 1) Numiți *pattern*-urile imagistice prezente la CT toracic din anul 2017.
- 2) Stabiliți o listă de diagnostice posibile.
- 3) Identificați substratul morfologic al leziunilor pulmonare.
- 4) Interpretați profilul imunohistochimic.
- 5) În ce patologie se încadrează leziunile pulmonare corelate cu evoluția clinică și explorările de laborator?

was negative. Biopsy from the second and third segment of the left lung had revealed undifferentiated small cell carcinoma.

The disparity between the slowly progressive pulmonary disease and the biopsy results imposed the necessity of an immunohistochemical study (that was performed abroad). The tumor cells showed the following immunohistochemical profile (Table 1):

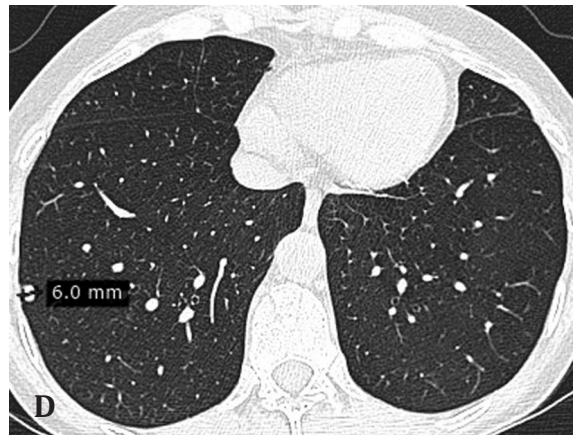
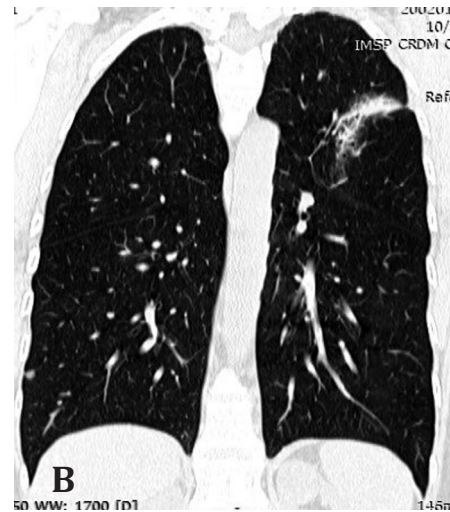
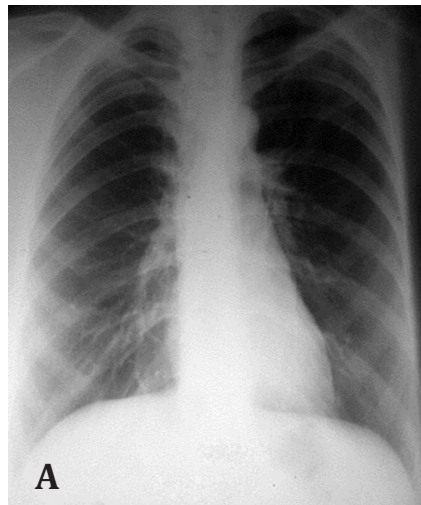
Table 1. The immunohistochemical profile of tumor cells.

LCA	Positive	CD23	Negative
CD5	Negative	CD30	Negative
CD10	Negative	Ciclidina D1	Negative
CD20	Positive	CK-AE1/AE3	Negative

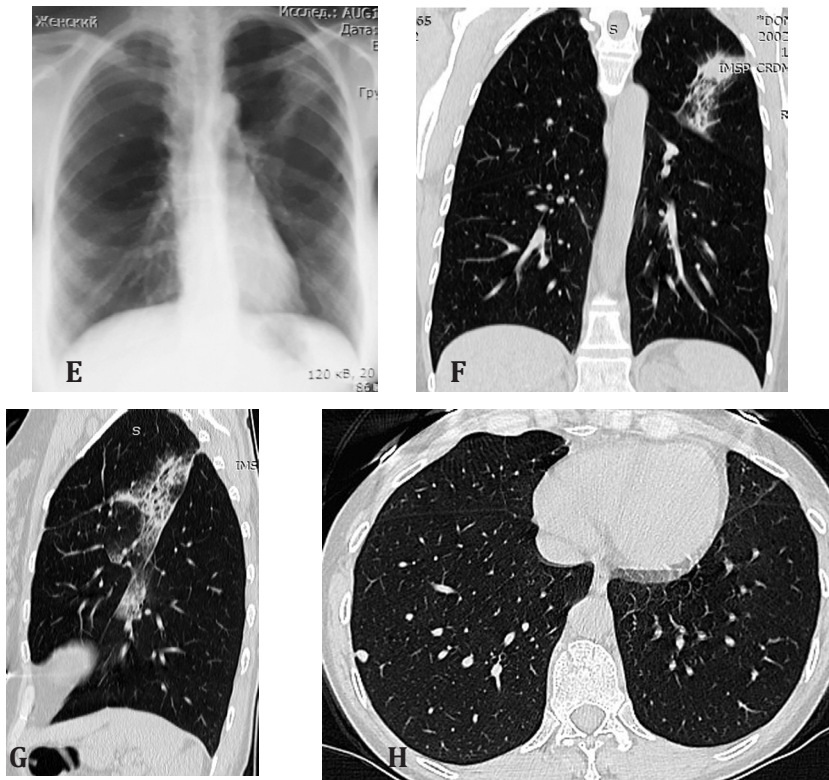
Questions:

- 1) Name the thoracic CT imaging patterns present in 2017.
- 2) What is the list of possible diagnosis?
- 3) Identify the morphological pattern of lung lesions.
- 4) Interpret the immunohistochemical profile.
- 5) Which pulmonary lesions are compatible with a slowly progressive disease and the above mentioned laboratory findings?

2014



2015



2017

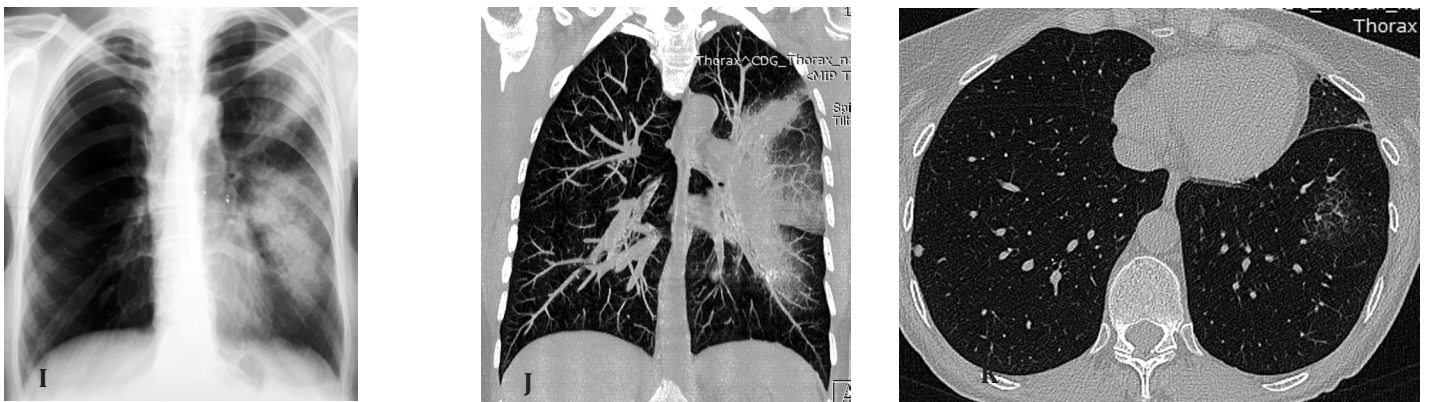


Fig. 1 Imagini radiologice și CT (anii 2014-2017).
Fig. 1 Rx and CT images (2014-2017 years).

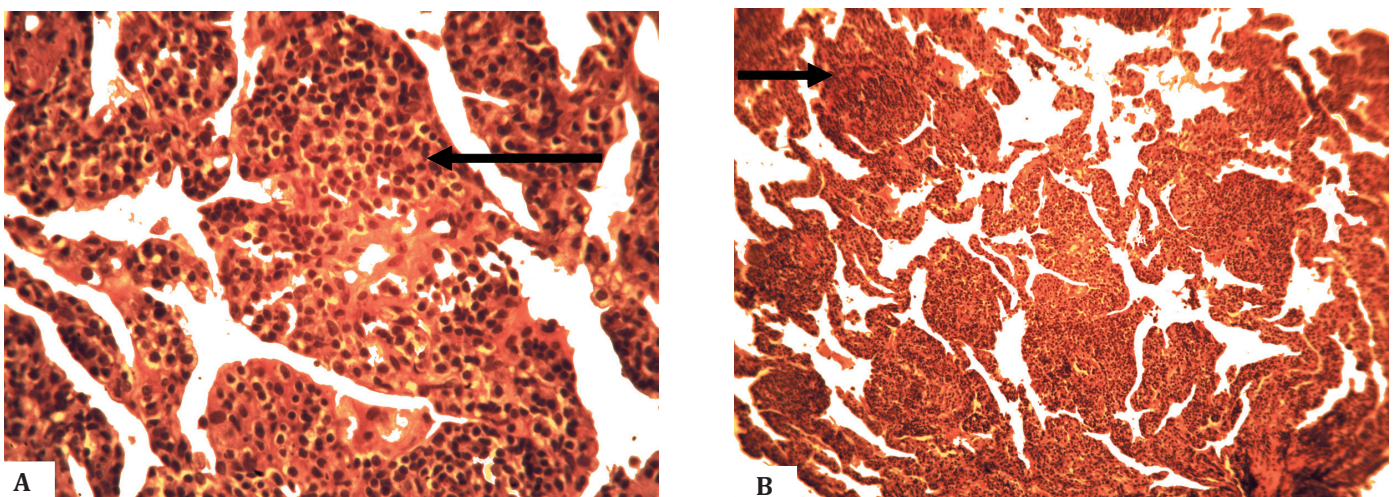


Fig. 2 Imagini microscopice din biotatul transbronșic.
Fig. 2 Microscopic images from transbronchial biopsy.

Răspunsuri:

1) Atenuare sporită cu bronhogramă pozitivă (preponderent în S1 și S2 stânga); „sticlă mată” (localizată preponderent în S4, S5, S8 stânga); *pattern* interstițial (îngroșarea septurilor inter- și intralobulare în segmentele menționate, îngroșarea pleurei scizurale); bronșiectazii de tracțiune și bronșioloectazii adiacente ariilor de sticlă mată și consolidare alveolară; nodul subpleural în S9 dreapta.

2) Carcinoid pulmonar tipic, tuberculoză pulmonară BAAR negativă, limfom non-Hodgkin, pneumonită organizantă.

3) În preparatul microscopic se identifică proliferare tumorală, aparent limfoidală, monomorfa, difuză sau sub formă de agregate nodulare limfoideale. Infiltratul limfoidal este compus, preponderent, din celule (limfocite) de talie mică. Celulele tumorale distrug arhitectura alveolară, îngroșând masiv septurile alveolare, fiind prezente zone în care celulele tumorale formează agregate limfoide nodulare cu dimensiuni variabile (ce sunt, în general, distribuite în jurul bronșiilor de calibru mic și perivascular, pe alocuri cu infiltrarea epiteliului bronșic și alveolar, realizând leziuni limfoepiteliiale).

4) Profilul imunohistochimic prevede: CD5- (cluster de diferențiere expresat de limfocitele T, exclude apartenența la linia limfocitară T a celulelor tumorale), CD10- (cluster de diferențiere expresat pe suprafața precursorilor limfocitelor B (pre-B și pro-B)), CD20+ (cluster de diferențiere expresat la toate stadiile de evoluție al limfocitului B în afară de pro-B și plasmocit, atestă apartenența la linia limfocitelor B a celulelor tumorale), CD23- (exclue leucemia limfocitară cronică), CD30- (exclue limfomul anaplastic cu celule mari), cyclin D1 – (exclue limfomul cu celule B al mantalei), LCA+ confirmă natura limfoidă a celulelor tumorale, CK-AE1/AE3- exclude proliferarea carcinomatoasă [1].

5) Limfom extranodal de zonă marginală al țesutului limfoid asociat mucoasei bronșice – limfom non-Hodgkin, cu limfocite B, și conform datelor literaturii, cu creștere lentă și diagnosticare, frecvent, tardivă [2].

Discuții

Evoluția trenantă sau recidivantă a pneumoniei la un adult impune considerația unui diagnostic alternativ, în special, determinat de dereglarea drenajului bronșic. Cauzele frecvent asociate sunt imunodeficiența, bronșiectaziile, corpii străini intrabronșici și tumorile. Un caz aparte este recidivarea pneumoniilor pe același loc, sugestivă pentru tumori endobronșice.

Prezența pigmentării negre la examenul endoscopic al arborelui traheobronșic se asociază cu multiple etiologii:

- cauze congenitale (melanoza traheobronșică);
- tulburări metabolice (alcaptonuria);
- infecții cu *Aspergillus niger*, *Ochroconis gallopava*, *tuberculoza endobronșică sechelară*;
- boli ocupaționale (antracoza, inhalarea de funingine, argiroza);
- neoplasme (melanom endobronșic, teratom);
- iatrogene (amiodarona, aspirarea cărbunelui medicinal) [3].

Answers:

1) Increased attenuation of the lung parenchyma with air bronchogram (predominantly in S1 and S2 on the left); “ground glass” opacity (located in S4, S5, S8 on the left); thickening of the inter- and intralobular septa in the above mentioned segments, thickening of the interlobar pleura; traction bronchiectasis in the vicinity of ground glass zones and pulmonary consolidation, subpleural pulmonary nodule in S9 on the right.

2) Pulmonary carcinoid tumor, AFB negative tuberculosis, non-Hodgkin lymphoma, organizing pneumonia.

3) Histological results revealed tumor cell proliferation in the bronchial wall, which apparently look like lymphoid cells that have a diffuse spread or in follicles and aggregates. The lymphoid cell infiltration is mainly composed of small lymphoid cells, with small amount of pale cytoplasm, with irregular cleaved nuclei, with homogenous chromatin and small nucleoli. Tumor cells destroy the alveolar structure and thicken the alveolar septa. In several areas tumor cells form lymphoid follicles distributed along small bronchi and perivascular, focal infiltration of the epithelial and bronchial epithelium.

4) Immunohistochemical profile spotted the following: CD5 negative (cell membrane glycoprotein expressed by T lymphocytes, rules out the appartenance of the malignant cells to the T cell line); CD10 negative – a surface metalloproteinase expressed on precursor B cells, is a marker for germinal centre cells and their derivative lymphomas; CD20 positive – (expressed on all stages of B cell development except the first and last; it is present from late pro-B cells, but not on either early pro-B cells or plasma cells, suggests B cell lineage of tumor cells); CD23 negative – excludes chronic lymphocytic leukemia; CD30 negative – rules out anaplastic lymphoma with large cells; cyclidine D1 negative – rules out mantle B cell lymphoma; LCA positive – suggests the lymphoid nature of tumor cells; CK-AE1/AE3 negative – excludes carcinomatous proliferation [1].

5) Marginal zone extranodal lymphoma of the bronchial mucosa lymphoid tissue – non Hodgkin B cell lymphoma, with slow progression and frequently late diagnosis [2].

Discussion

A slowly resolving or recurrent pneumonia in adults requires a thorough differential diagnosis, especially determined by the impaired bronchial drainage. Common causes of this condition are immunodeficiencies, bronchiectasis, intrabronchial foreign bodies and tumors. A special case is recurrence of pneumonia at the same site, suggestive of endobronchial tumors.

The presence of black pigmentation in the endoscopic examination of the tracheo-bronchial tree is associated with several conditions:

- congenital causes (tracheobronchial melanosis);
- metabolic disorders (alcaptonuria);
- infections with *Aspergillus niger*, *Ochroconis gallopava*, sequel of endobronchial tuberculosis;
- occupational diseases (anthracosis, soot, silver inhalation);

În condițiile epidemiologice din Republica Moldova, pe-tele negre, mai des, sunt atribuite sechelelor tuberculozei endobronșice tratate sau autovindecate.

Țesuturile limfoide asociate mucoaselor (MALT) sunt o rețea integrată de celule și molecule cu funcție protectivă situate de-a lungul mucoaselor. În funcție de localizare anatomică, MALT poate fi divizat în: GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), BALT (*bronchial/tracheal-associated lymphoid tissue*), NALT (*nose-associated lymphoid tissue*) și VALT (*vulvovaginal-associated lymphoid tissue*).

Limfomul extranodal de zonă marginală al țesutului limfoid asociat mucoasei este un limfom MALT și constituie circa 6-8% dintre toate limfoamele non-Hodgkin [1]. Limfoamele MALT pot deriva dintr-un spectru larg de locații extranodale, stomacul fiind afectat în 70% dintre cazuri, plămânul – în 14%, anexele ochiului – circa 12%, iar tiroida, intestinul subțire având o incidență de sub 4% [4].

Limfomul MALT pulmonar este, adesea, asimptomatic sau cu simptome nespecifice. De regulă, depistat ocazional prin examen radiologic de rutină. De la caz la caz, pacienții pot prezenta tuse, junghi toracic, dispnee și hemoptizie. Pot fi prezente simptomele sistemice ce însoțesc frecvent limfomul (pierdere ponderală, febră, transpirații nocturne). Se pot asocia infecțiile frecvente datorate imunocompromiterii (hipogamaglobulinemia) [5].

Radiologic, limfomul MALT pulmonar se prezintă tipic cu un nodul solitar sau multipli sau cu consolidare pulmonară la un pacient asimptomatic sau cu simptome respiratorii nespecifice [5]. Spectrul modificărilor pulmonare la radiografia toracelui însă este variat. King L. și colegii, în urma analizei leziunilor radiologice a 24 de pacienți cu limfom MALT pulmonar, a depistat următoarele sindroame radiologice: noduli solitari (23%), noduli multipli (32%), consolidări pulmonare cu bronhogramă pozitivă (18%), sindrom interstițial (23%), îngroșări peribronșiale (9%), limfadenopatie hilară (5%) sau colecție pleurală (9%) [6].

O caracteristică particulară atât morfologică, cât și HRCT a limfomului MALT pulmonar este *patternul* limfangitic de infiltrare a țesutului pulmonar, cu răspândire de-a lungul structurilor peribronhovasculare, septurilor interlobulare sau a pleurei viscerale [7], *pattern* regăsit și în descrierea histologică a piesei bioptice a pacientei noastre.

Bae Y. și colegii au studiat modificările HRCT și/sau PET CT la un lot de 21 de pacienți diagnosticați histologic și imunohistochemic cu limfom BALT. Opacități multiple s-au descris la 14 pacienți (70%) și bilaterale la 9 pacienți (43%). Modificările HRCT au fost clasificate conform *pattern*-ului dominant:

- 1) nodul pulmonar solitar (33%; 7 pacienți);
- 2) noduli pulmonari multipli sau consolidare alveolară (43%; 9 pacienți);
- 3) bronșiolită și bronșiectazii (14%; 3 pacienți);
- 4) modificări interstițiale (10%; 2 pacienți) [8].

Tratamentul limfoamelor MALT gastrice este, în general, conservativ, bazat pe eradicarea infecției cu *H. pylori*. Prin utilizarea triplei terapii (inhibitorii pompei de protoni, amoxicilină și claritromicină) rezultă eradicarea în 70-85% din cazuri,

- neoplasms (endobronchial melanoma, teratoma);
- iatrogenic (amiodarone, aspiration of medicinal charcoal) [3].

Considering the high prevalence of tuberculosis in Republic of Moldova, the black pigmentation is more often attributed to be a sequel of treated or self-resolved endobronchial tuberculosis.

Mucosal-associated lymphoid tissues (MALT) are an integrated network of cells and molecules with protective role located in the mucous membranes. Depending on the anatomical site, MALT can be divided into: GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), BALT (*bronchial/tracheal-associated lymphoid tissue*), NALT (*nose-associated lymphoid tissue*) and VALT (*vulvovaginal-associated lymphoid tissue*).

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) represents almost 6-8% of all non-Hodgkin lymphomas [1]. MALT lymphomas arise from a broad spectrum of extra nodal sites: stomach – in 70% of cases, the lung – 14%, ocular adnexa (12%), thyroid and small intestine with an incidence of less than 4% [4].

MALT lymphoma is often asymptomatic or presents with non-specific symptoms. It is commonly diagnosed following a routine radiographic examination. Seldom, patients can express cough, chest pain, dyspnea and haemoptysis. General manifestations that frequently accompany lymphoma are weight loss, fever, and night sweats. Due to the immunocompromised status (hypogammaglobulinemia), patients can often associate infections [5].

Typically, chest radiography of pulmonary MALT lymphoma presents a solitary/multiple nodules or pulmonary consolidation in an asymptomatic patient or in a patient with non-specific respiratory symptoms [5]. There is a wide range of chest radiography patterns. King L. et al. in 24 patients with MALT lymphoma found: solitary nodules (23%), multiple nodules (32%), pulmonary consolidation with air bronchogram (18%), interstitial syndrome (23%), peribronchial thickening (9%), hilar lymphadenopathy (5%) or pleural effusion (9%) [6].

A common histological and HRCT feature of pulmonary MALT lymphoma is the lymphangitic infiltration of the lung parenchyma, that spreads along the bronhovascular bundles, interlobular septa and visceral pleura [7], *pattern* found in the biopsy specimen histological profile of our patient.

Bae Y. et al. studied HRCT and / or PET CT features in a group of 21 patients diagnosed, following a histological and immunohistochemical analysis, with BALT lymphoma. Multiple opacities were described in 14 patients (70%) and bilateral in 9 patients (43%). HRCT changes were divided according to the dominant *pattern*:

- 1) solitary pulmonary nodule (33%, 7 patients);
- 2) multiple pulmonary nodules or alveolar consolidation (43%, 9 patients);
- 3) bronchiolitis and bronchiectasis (14%, 3 patients);
- 4) interstitial (10%, 2 patients) [8].

Treatment of gastric MALT lymphomas is generally conservative, based on the eradication of *H. pylori* infection. Triple therapy (proton pump inhibitors, amoxicillin and clarithro-

astfel obținându-se regresia în 75% din limfoame MALT gastrice în stadii precoce [9]. Medicația specifică pentru limfoamele MALT nongastrice este mai puțin studiată și, astfel, beneficiază de tratament standard: radioterapie, chimioterapie și administrarea anticorpilor monoclonali. Stadiile I și II pot fi tratate, utilizând radioterapie locoregională sau excizie chirurgicală. În stadiile III-IV ale bolii, se folosesc regimuri chimioterapice ca în cazul limfomului folicular: rituximab, fludarabină, clorambucil + vincristină + prednizolon etc [10].

Pronosticul limfomului MALT pulmonar este relativ bun în stadiile precoce, cu rezecția totală a tumorii. Supraviețuirea la 5 ani este de 84-94% [11].

Cazul ilustrat reflectă dificultățile diagnosticului diferențial al consolidării pulmonare cu evoluție trenantă pe fondalul sechelelor posttuberculoase; precum și dificultățile confirmării neoplaziilor rare, în contextul accesibilității reduse la metodele imunohistochimice.

mycin) results in eradication of *H. pylori* infection in 70-85% of cases, thus achieving regression in 75% early stages gastric MALT lymphomas [9]. Specific medication for nongastric MALT lymphomas is less well studied and thus standard treatment is commonly applied: radiotherapy, chemotherapy and monoclonal antibody administration. Stages I and II can be treated using regional radiotherapy or surgical excision. In stages III-IV of the disease, chemotherapeutic regimens similar to those for follicular lymphoma are used: rituximab, fludarabine, chlorambucil + vincristine + prednisolone etc [10].

Pulmonary MALT lymphoma has a relatively good prognosis in early stages with total resection of the tumor. Survival rate at 5 years is 84-94%[11]. The illustrated case reflects the challenges of the differential diagnosis of pulmonary consolidation with slow progression, accompanied by tuberculous sequel; as well as the difficulties in confirming rare neoplasms in the context of reduced accessibility to immunohistochemical methods.

Referințe / references

1. Bacon C., Du M., Dogan A. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*, 2007; 60 (4): 361-372.
2. Schönknecht C., Nieder C., Molls M., Astner S. Repeated localized treatment for extranodal marginal zone lymphoma – case report and review of literature. *Anticancer Research*, 2011; 31: 3935-3938.
3. Tunsupon P. et al. Black bronchoscopy. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas (MALTomas). *Chest*, 2013; 144 (5): 1696-1706.
4. Isaacson P., Du M. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nature Reviews Cancer*, 2004; 4 (8): 644-653.
5. Kurtin P., Adlakha H. et al. Pathologic and clinical features of primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2001; 25 (8): 997-1008.
6. King L., Padley S., Wotherspoon A., Nicholson A. Pulmonary MALT lymphoma: imaging findings in 24 cases. *European Radiology*, 2000;10 (12): 1932-1938.
7. Lim J., Lacy M., Kurtin P., Kyle R., Gertz M. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. *J. Clin. Pathol.*, 2001; 54 (8): 642-646.
8. Bae Y. et al. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. *Chest*, 2008;133 (2): 433-440.
9. Choi Y., Lee D., Kim J. et al. Low grade gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue lymphoma: clinicopathological factors associated with *Helicobacter pylori* eradication and tumor regression. *Clin. Endosc.*, 2011; 44 (2): 101-8.
10. Grethlein S. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas (MALTomas). *Medscape*, 2017.
11. Zucca E., Conconi A., Pedrinis E. et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Blood*, 2003; 101: 2489-2495.

RECENZIE DE CARTE

Procesul anestezic al bolnavului geriatric (monografie)

Autor: *Serghei Șandru*

Tipografia Sirius, Chișinău, 2017; 167 p.

ISBN 978-9975-57-236-1

Monografia intitulată „*Procesul anestezic al bolnavului geriatric*” a domnului doctor conferențiar Serghei Șandru tratează problematica complexă a bolnavului vârstnic în cadrul tratamentului chirurgical.

Îmbătrânirea este un proces fiziologic de modificări structurale degenerative și scădere a funcțiilor organelor în mod progresiv. Bătrânețea înseamnă o deteriorare progresivă a funcțiilor organelor, țesuturilor și sistemelor.

Odată cu avansarea în vârstă, crește morbiditatea și mortalitatea, mai ales, la pacienții peste 75 de ani. Vârstnicii sunt mai predispuși pentru dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare postoperatorii. Complicațiile cardiovasculare sunt înregistrate, cel mai des, la pacienții cu patologii cardiace preexistente, în special, la cei cu semne clinice de insuficiență coronariană cronică, anamnestic de boală ischemică a cordului sau infarct miocardic.

În general, pacienții geriatrici sunt mai sensibili la agenții anestezici.

Cel mai important obiectiv al îngrijirilor perioperatorii ale pacienților geriatrici este recuperarea accelerată și evitarea declinului funcțional.

În monografie sunt prezentate date din literatură, analiza materialului propriu asupra diferitor aspecte în asistența perioperatorie a pacienților geriatrici.

În introducere, sunt prezentate aspectele generale ale domeniului, actualitatea problemei abordate.

În *Capitolul I*, autorul, conform literaturii de specialitate, analizează starea de lucruri a acestei probleme actuale a medicinei contemporane, prezintă date generale despre problematica îmbătrânirii, a pacientului geriatric, a aspectelor

BOOK REVIEW

The anesthetic process of the geriatric patient (monograph)

Author: *Serghei Sandru*

Sirius Printing House, Chisinau, 2017; 167 p.

ISBN 978-9975-57-236-1

The monograph titled “*The anesthetic process of the geriatric patient*” of the Dr. Serghei Sandru, associate professor, deals with the complex issues of the elderly patient in surgical treatment.

Aging is a physiological process of degenerative structural changes and progressive decreasing of the organic functions. Aging means progressive functions deterioration of the organs, tissue and systems.

With age advancing, increase morbidity and mortality, especially in patients over 75 years old. The elderly are more likely to develop postoperative cardiovascular complications. Cardiovascular complications are reported in patients with preoperative cardiac pathologies, especially in those with clinical signs of chronic coronary insufficiency, history of ischemic heart disease or myocardial infarction.

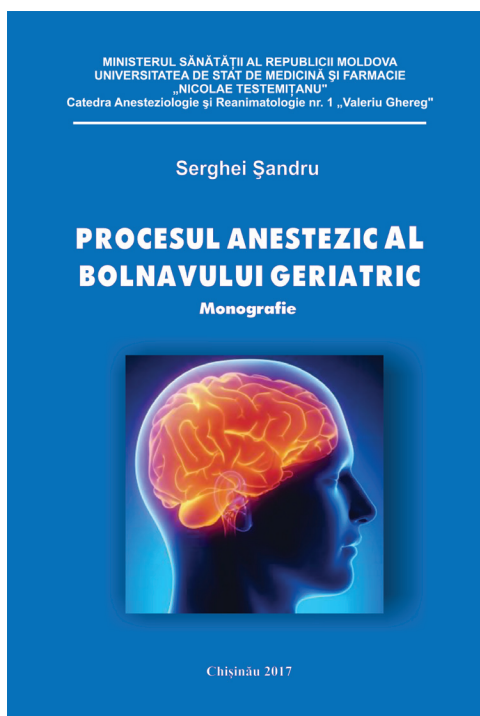
Generally, geriatric patients are more sensitive to anesthetic agents.

The most important objective of perioperative care of geriatric patients is accelerated recovery and avoidance of the functional decline.

In the monograph are presented data from literature, analysis of the own material on different aspects in perioperative care of the geriatric patients.

The introduction presents the generalities of the problem, the actuality of the addressed problem, the argumentation of the actuality of the study, the purpose and tasks of the study, the scientific novelty of the obtained results, the theoretical significance and the applicative value of the work. Thus, the contemporary requirements for a monograph in medicine are met.

In Chapter I, the author, according to the specialty literature, analyzes the state of affairs of this current issue of contemporary medicine, presents general data on aging, geriatric



demografice și economice. Importanța acestei analize constă în relevarea factorilor importanți, care contribuie la sporirea riscului anestezic la pacienții vârstnici, care beneficiază de tratament chirurgical.

În *Capitolul II*, sunt descrise manifestările legate de vârstă a funcției sistemului nervos central, evidențiate modificările de bază ale SNC care induc evoluții perioperatorii particulare. Este prezentată o analiză vastă a datelor din literatură modernă. Revista literaturii este completată cu rezultatele studiului original al influenței *citicolinei* și *actoveginei* în prevenirea disfuncției cognitive postoperatorii. Eficacitatea utilizării schemei propuse de tratament cu *citicolină* și *actovegină* a fost demonstrată, utilizând combinarea celor mai moderne teste de evaluare a funcției cognitive.

Capitolul III descrie manifestările legate de vârstă a funcției sistemului respirator. Sunt redate modificările spirografice ale pacientului geriatric, care au importanță pentru actul anestezic. A fost demonstrată creșterea necesităților perioperatorii în O_2 la pacientul geriatric.

În *Capitolul IV* sunt specificate principiile de bază ale manifestărilor funcției sistemului cardiovascular la vârstnic. Se prezintă ansamblul modificărilor hemodinamicii centrale și periferice la vârstnici, cu influență asupra actului anestezic. S-a demonstrat creșterea rezistenței vasculare periferice, scăderea indexului cardiac și reactivitatea hemodinamică lentă la stres a pacientului de vârstă înaintată în timpul anesteziei. Se accentuează importanța evaluării și pregătirii preoperatorii a pacientului, cu realizarea testelor funcționale – toate în scopul ameliorării rezultatelor postoperatorii.

În *Capitolul V* sunt oglindite particularitățile de vârstă ale funcției metabolice și a compoziției electrolitice la vârstnici, cu descrierea tulburărilor metabolice principale.

În *Capitolul VI*, autorul menționează că anestezia loco-regională la vârstnici prezintă avantaje din perspectiva reducerii complicațiilor. Autorul prezintă, de asemenea, o tehnică proprie, brevetată, de anestezie spinală continuă cu soluție hipobară, efectuată în poziția laterală a pacientului.

În concluzie, monografia Dr. Serghei Șandru „*Procesul anestezic al bolnavului geriatric*” constituie o premieră pentru specialitatea de anesteziologie și reanimatologie din Republica Moldova prin domeniul de mare actualitate abordat. Este o lucrare fundamentală, de o importanță substanțială atât pentru anesteziologia și reanimatologia clinică, cât și pentru cea științifică și practică. Monografia este adresată, în egală măsură, studenților, rezidenților, cadrelor didactice și medicilor practicieni. Consider că studiarea acestei monografii este utilă atât medicilor anesteziologi-reanimatologi, cât și specialiștilor din alte domenii, care acordă asistență medicală la categoria dată de pacienți.

Gheorghe Ghidirim, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Academician al AȘM
USMF „Nicolae Testemițanu”

patients, demographic and economic aspects. The importance of this analysis is in revealing the important factors which contributes to the anesthetic risk in elderly patients undergoing surgery.

In *Chapter II*, are analyzed the age-related manifestations of central nervous system function, shows the basic changes of central nervous system that induce perioperative particularities in elderly patients. An extensive analysis of modern literature data is presented. The review of literature is completed with the original study of *citicoline* and *actovegin* influences on the prevention of postoperative cognitive dysfunction. Efficiency of using the proposed scheme of the treatment with *citicoline* and *actovegin* has been demonstrated using the combination of the most advanced cognitive function tests.

Chapter III, was determined the structure of clinical forms and age-related manifestations of respiratory system in the elderly, identifies age-related spirometric changes which influence on anesthetic act, has been demonstrated the increase in O_2 needs in the geriatric patient.

Chapter IV specifies the basic principles of manifestations of the cardiovascular system function in the elderly, presents all the changes of central and peripheral hemodynamics in the elderly with influence on the anesthetic act. The general feature of the research where patients are assigned by age is given. Have been shown increased peripheral vascular resistance, decreased cardiac index and slow hemodynamic reactivity to anesthetic stress. It is underlined that the basic aim at the preoperative stage is optimal testing of the patient to improve the success of the anesthetic-surgical act.

In *Chapter V* is mirrored every form of age-related manifestation of metabolic and electrolyte function in the elderly, showing the main age-related disorders of metabolism.

In *Chapter VI*, the author mentions that loco-regional anesthesia in the elderly has the advantages through the perspective of reducing complications. It is presented the patented own technique of continuous spinal anesthesia with hypobaric solution in the lateral position of the patient.

In conclusion, the monograph of Dr. Serghei Sandru “*The anesthetic process of the geriatric patient*” is a premiere for the specialty of anesthesiology and intensive care in the Republic of Moldova through the topic of high relevance. It is a fundamental work and presents a substantial importance for both clinical anesthesiology and intensive care, as well as for scientific and practical use. The monograph is addressed and is equally accessible to both students, residents, teachers and practitioners.

Consider that the reading of this monograph is useful for both anesthesiologists and intensivists, as well as specialists from other fields, who provide medical assistance to this category of patients.

Gheorghe Ghidirim, PhD, university professor
Academician of ASM
Nicolae Testemitanu SUMPh

RECENZIE DE CARTE

Mortalitatea cardiovasculară prematură în Republica Moldova (monografie)

Autor: *Elena Raevschi*

Tipografia Elan Poligraf, Chișinău, 2017; 162 p.

ISBN: 978-9975-66-571-1

Monografia „*Mortalitatea cardiovasculară prematură în Republica Moldova*” a Dnei Elena Raevschi, dr. șt. med., conf. univ., abordează una din cele mai stringente provocări de sănătate ale secolului atât la nivel global, cât și național. În pofida faptului că în ultimele decenii s-au obținut rezultate în vederea reducerii mortalității cardiovasculare, problema bolilor cardiovasculare persistă, în special, sub aspectul mortalității premature.

În acest context, în monografia nominalizată, autoarea propune o evaluare originală, interpretativă, a mortalității concomitent pe două dimensiuni: cea a numărului de decese produse și cea a decesului prematur, cuantificat în ani potențiali de viață pierduți. Evaluarea bidimensională a fenomenului mortalității a permis autoarei să demonstreze că fenomenul mortalității prin boala cardiovasculară are tendințe de întinerire în Republica Moldova pentru perioada anilor 2003-2015. Astfel, se evidențiază rolul estimării mortalității premature în aprecierea stării de sănătate a populației ca fiind unul foarte important pentru evaluări mai relevante, sub aspectul tendințelor de întinerire a fenomenului în cauză. În plus, estimarea prejudiciului decesului prematur produs de maladiile cardiovasculare permite identificarea mai certă a zonelor și a grupurilor populaționale defavorizate. Cunoașterea acestor date este necesară pentru stabilirea direcțiilor prioritare de consolidare a capacităților de implementare a intervențiilor de sănătate publică, orientate spre prevenirea și controlul bolilor cardiovasculare, în particular, și ale bolilor

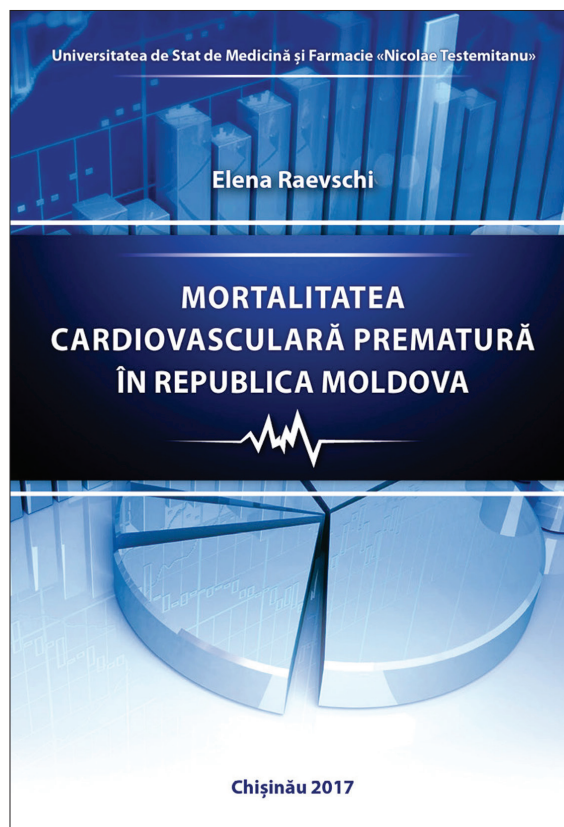
BOOK REVIEW

Premature cardiovascular mortality in the Republic of Moldova (monograph)

Author: *Elena Raevschi*

Elan Poligraf printing house, Chisinau, 2017; 162 p.

ISBN: 978-9975-66-571-1



The monograph “*Premature cardiovascular mortality in the Republic of Moldova*” by Elena Raevschi, PhD, associate professor, addresses one of the most important health challenges of the century at the global and national level as well. Cardiovascular disease issues persist, particularly in terms of premature mortality, despite the decreasing of cardiovascular death rates over the past decades.

In the mentioned monograph the author proposes an original interpretation of mortality on two dimensions simultaneously: the occurrence of deaths as number of cases and in terms of premature deaths quantified in the potential years of lost life. The two-dimensional assessment of the mortality phenomenon allowed the author to demonstrate that the cardiovascular disease mortality phenomenon identifies rejuvenation trends in the Republic of Moldova for the period 2003-2015. Thus, the role of measuring premature mortality in assessing the health status of the population is highlighted as being very important for

making more relevant assessments of the tendencies of rejuvenation of the phenomenon in question. In addition, estimating the impact of premature death from cardiovascular diseases makes possible to identify more clearly the less-favoured areas and disadvantaged population groups, whose knowledge is needed in order to determine the priority directions for strengthening the capacity of public health interventions for the prevention and control of cardiovascular diseases and non-communicable diseases as well. The importance of reduc-

netransmisibile, în general. Importanța reducerii mortalității premature cauzată de bolile netransmisibile este incontestabilă, fiind stabilită și ca ținta globală nr. 1 din cele nouă, stipulate de Planul global de acțiuni pentru prevenție și control al bolilor netransmisibile 2013-2020 al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

Cercetările, sintetizate în monografie, sunt multilaterale și ample. Identificarea tendințelor de evoluție din trecut, de peste un deceniu, a mortalității cardiovasculare premature, au fost însoțite de estimări de prognozare a evoluției de viitor a decesului prematur în Republica Moldova pentru următorii 40 de ani. Astfel, autoarea, în premieră, a realizat evaluarea progreselor de reducere a mortalității premature prin bolile netransmisibile, inclusiv, a maladiilor cardiovasculare – ținte prioritare pentru perioada anilor 2003-2015, conform indicatorului OMS „*Probabilitatea necondiționată de deces prin boli netransmisibile printre persoanele cu vârsta cuprinsă între 30-70 de ani*”. În baza rezultatelor proprii, autoarea a elaborat mesaje-cheie care, în mare parte, au un conținut de recomandări clare pentru optimizarea monitorizării intervențiilor și evaluării impactului lor, acestea fiind esențiale pentru identificarea eficienței și eficacității deciziilor adoptate.

Conținutul monografiei respectă cele mai recente strategii de nivel global și național privind prevenția și controlul bolilor netransmisibile și bolilor cardiovasculare, în parte. În consecință, în monografie, autoarea propune o analiză interpretativă a factorilor de risc prin prisma realizării țăintelor globale și naționale pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile, identificate de strategiile OMS pentru anii 2010-2025 și strategiile naționale pentru anii 2012-2020.

În concluzie, monografia „*Mortalitatea cardiovasculară prematură în Republica Moldova*” este o lucrare actuală și originală, care vizează o problemă de sănătate a populației, identificată drept provocare a secolului și vine să accentueze tendințele evolutive ale mortalității cardiovasculare sub aspect al decesului prematur. Lucrarea va servi drept suport de valoare pentru profesioniștii implicați în activitatea practică și didactică din domeniul de prevenție și control al maladiilor cronice, în special, al bolilor cardiovasculare.

Dumitru Tintiuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Șef catedră,
Catedra de medicină socială și management sanitar „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

ing premature mortality from non-communicable diseases is incontestable and it is, also, set as the global target no. 1 of the nine targets set by the World Health Organization's Global Plan of Action for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases 2013-2020 (WHO).

The research proposed in the monograph is multilateral and ample. The identification of the evolution trends of premature cardiovascular mortality in the past over a decade were accompanied by estimates of the prognosis of the future evolution of premature death in the Republic of Moldova for the next 40 years. For the first time in Moldova, the author made an assessment of the progress of reducing premature mortality from non-communicable diseases, including major cardiovascular diseases for the period 2003-2015, by applying the WHO monitoring indicator of unconditional probability of dying between exact ages 30 and 70 from non-communicable diseases. The findings of the study allow the author to develop the key messages, which widely contained clear recommendations to optimize the monitoring of interventions and their impact assessment, being essential for identifying the efficiency and effectiveness of the decisions taken and actions.

The content of the monograph respects the latest global and national strategies on the prevention and control of non-communicable diseases and cardiovascular disease. Consequently, the author proposes in the monograph an interpretative analysis of risk factors in terms of achievement of the global and national targets for the prevention and control of non-communicable diseases identified by the WHO strategies for 2010-2025 and the national strategies for the years 2012-2020.

In conclusion, the publication of the monograph “*Premature cardiovascular mortality in the Republic of Moldova*” offers an original contribution regarding the health problem of the population identified as the challenge of the century, and highlights the evolution of cardiovascular mortality trends in terms of premature death being a valuable support for professionals involved in the practical and didactic activity in the field of prevention and control of chronic diseases, especially cardiovascular diseases.

Dumitru Tintiuc, PhD, university professor,
Chairman,
Chair of *Nicolae Testemitanu* social medicine and health management
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemași au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemași au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilieră autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ Article highlights:

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redade concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosiți numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Material and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be include. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually in-

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

volved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;

- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the author (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;
- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be

rateșea sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66. "

○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „***In press***” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belii A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referința la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

For more details, please contact:

Adrian Belii, PhD, university professor
Editor-in-chief
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Locul și data: _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belîi, Gh. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Conceptia și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

_____;

_____.

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

_____.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1

www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

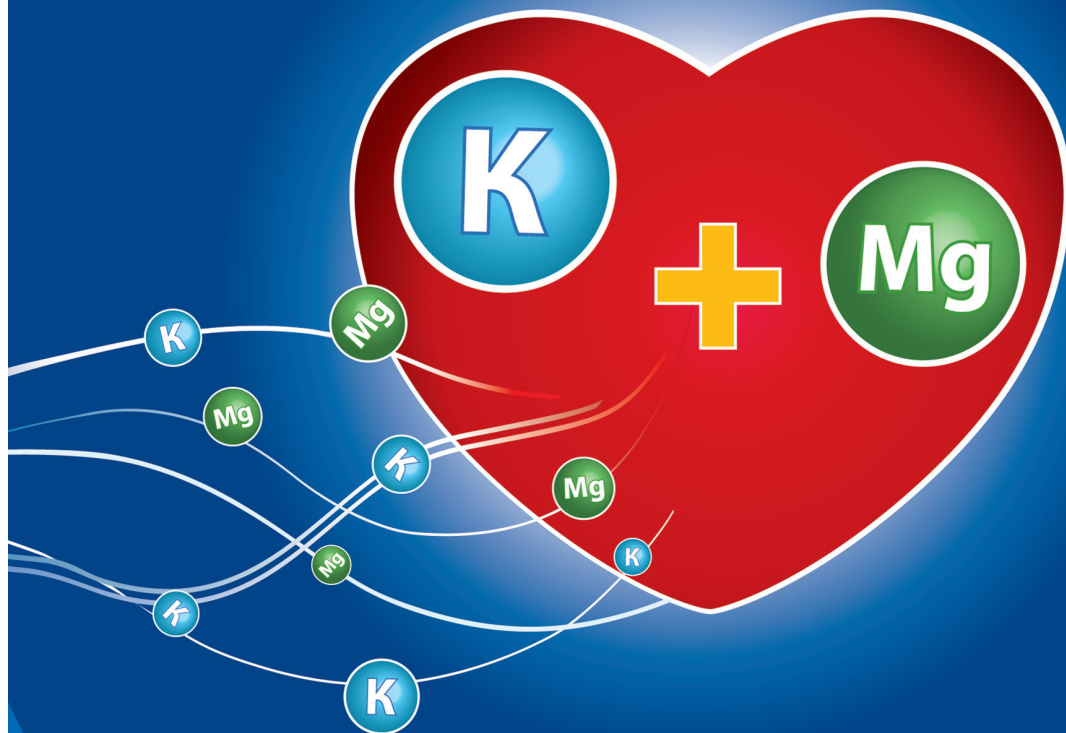
Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

PANANGIN®

Vital pentru inimă!



- Aportul regulat de magneziu reduce riscul atacului de cord de 2 ori. ¹
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. ²
- Panangin conține magneziu și potasiu

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501
2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



GEDEON RICHTER

Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Nr. 13490 din 23.10.2008

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului



GEDEON RICHTER

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1; Tel./Fax: 22-14-49; 22-26-71;
www.gedeonrichter.md