

Editorial Board

Editor-in-Chief

Boris Topor, dr. h., profesor

Members

- Andrei Usatii** Ministru al Sănătății, doctor în medicină
Ion Ababii Rector al USMF "Nicolae Testemițanu"
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Gheorghe Ghidirim Președinte al Ligii Medicilor din Republica Moldova
Dr. h., profesor, academician, AȘM
Anatol Calistru Secretar responsabil, dr., conferențiar

Editorial Council

- Ahtemiiciuc Iurie**, dr. h., profesor (Cernauiți, Ucraina)
Anestiadi Zinaida, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Bour Alin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Butorov Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Cernețchi Olga, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Chicu Valeriu, dr., conferențiar (Chișinău, RM)
Ciobanu Gheorghe, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Coricmaru Ion, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Ețco Constantin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Friptu Valentin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Galandiuk Susan, dr. h., profesor (Louisville, KY, SUA)
Ghicavâi Victor, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gladun Nicolae, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Goncear Veaceslav, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gornea Filip, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gropa Stanislav, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Grosu Aurel, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Gudumac Eva, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Gudumac Valentin, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Hisashi Iwata, dr. h., profesor emerit (Nagoya, Japonia)
Horch Raymund E., dr. h., profesor (München, Germania)
Hotineanu Vladimir, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lisnic Vitalie, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lupan Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Lutan Vasile, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Matcovschi Sergiu, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Moldovanu Ion, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Moroz Petru, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Nikolaev Anatol V., dr. h., profesor (Moscova, Rusia)
Opopol Nicolae, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)
Pântea Victor, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Polk Hiram, dr. h., profesor emerit (Louisville, KY, SUA)
Popescu Irinel, dr., profesor (București, România)
Popovici Mihai, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Prisacari Viorel, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Reenco Mircea, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Rhoten William, dr. h., profesor (Huntington, WV, SUA)
Rudic Valeriu, dr. h., profesor, academician (Chișinău, RM)
Serano Sergio, dr. h., profesor (Milan, Italia)
Spinei Larisa, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Tănase Adrian, dr. h., profesor (Chișinău, RM)
Târcoveanu Eugen, dr., profesor (Iași, România)
Țăbărnă Gheorghe, dr. h., profesor, academician AȘM (Chișinău, RM)
Zaporojan Valeriu N., dr. h., profesor, academician AȘU (Odesa, Ucraina)
Zota Ieremia, dr. h., profesor, membru corespondent AȘM (Chișinău, RM)

Editorial Staff

- Valentina Bureatinscaia** Editorial assistant. Tel.: 222715
Ludmila Covalschi Romanian consultant
Steve Worful English consultant, Louisville, KY, USA
Joshua Boissevain English copy editor, Boulder, CO, USA



The Journal *Medical Courier*

It is a peer-reviewed and attested by National Council for Accreditation and Attestation (certificate of State registration N 1020394 from 12.03.1993), practical, scientific journal designed for specialists in the areas of medicine and pharmaceuticals. The journal was founded by the Ministry of Health of the Republic of Moldova in 1958. Since 2005, the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy has become the co-founder of this journal. The journal publishes official papers as well as independently submitted scientific articles, editorials, clinical studies and cases, lectures, methodological guides, reviews, brief reports and correspondences.

Revista *Curierul medical*

Este o revistă științifico-practică acreditată de Consiliul Național de Acreditare și Atestare (certificat de înregistrare de Stat nr. 1020394 din 12.03.1993), destinată specialiștilor din toate domeniile medicinei și farmaceuticii. Revista a fost fondată de către Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în anul 1958. Din 2005, asociat al revistei devine Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Revista publică comunicări oficiale și, totodată, sunt editate diverse publicații, inclusiv independente: articole științifice, editoriale, cercetări și prezentări de cazuri clinice, prelegeri, îndrumări metodice, articole de sinteză, relatări scurte, corespondențe și recenzii la monografii, manuale, compendii.

Журнал *Медицинский курьер*

Это аккредитованное Национальным Советом по аккредитации и аттестации (свидетельство о гос. регистрации № 1020394 от 12.03.1993) научно-практическое издание для специалистов всех медицинских профилей и фармацевтов. Журнал был основан Министерством здравоохранения Республики Молдова в 1958 году. С 2005 года соучредителем журнала становится Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. А. Тестемитану. В журнале печатаются официальные материалы, а также научные статьи (в том числе от независимых авторов), наблюдения из клинической практики, обобщающие статьи, краткие сообщения, методические указания, рецензии на новые монографии, учебники, корреспонденция и др.

Address of Editorial Office

192, Blvd. Stefan cel Mare, 192
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova
Phone: (+37322) 222715, 205209 Phone/fax: (+37322) 295384
www.usmf.md e-mail: curiermed@usmf.md
Index for postal subscription - 32130



ISSN 1875-0666

Continuation of the Journal
Ocotirea Sanatatii (ISSN 0130-1535).
Issued bimonthly since 1958

CONTENTS • CUPRINS • СОДЕРЖАНИЕ

CLINICAL RESEARCH STUDIES • STUDII CLINICO-ȘTIINȚIFICE • НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

P. M. Aliyeva	3
Sensitivity and specificity of antenatal factors for prognosis of congenital defects О чувствительности и специфичности антенатальных факторов для прогнозирования врожденных пороков развития	
I. Popovici, V. Sîrbu, O. Valsecci, L. Ciobanu, M. Popovici	6
The mechanisms of the In-stent restenosis analyzed through intracoronary ultrasound Mecanismele de restenoză intrastent analizate prin ultrasonografia intracoronariană	
P. F. Pechalova, E. G. Poriazova, N. V. Pavlov	15
Residual cyst of the jaws Остаточная киста челюсти	
O. Tagadiuc	18
Ontogenetic changes in the composition and metabolism of proteins of the bone extracellular matrix of rats under physiological conditions, experimental osteopathy and correction by local remedies Modificările ontogenetice ale compoziției și metabolismului proteinelor matricei organice a țesutului osos al șobolanilor în condiții fiziologice, osteopatia experimentală și la remedierea cu substanțe autohtone	
S. Șciuca, O. Turcu, V. Moroșanu, Iu. Crijanovschi, I. Cuticari	27
Imaging changes of the pancreas in patients with cystic fibrosis Modificări imagistice ale pancreasului la copiii cu fibroză chistică	
N. Mătrăgună, O. Culicova, S. Tanasoglo, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, T. Guțu	31
Anamnesis, clinical and laboratory aspects of atrial septal defect in children Aspecte anamnezice și clinico-paraclinice ale defectului septal atrial la copii	
N. Frunțașu	35
The specific features of the aortic wall nutrition of elderly people Particularitățile troficii peretelui aortei la persoane de vârstă înaintată	
M. Isac, P. Iarovoi, O. Sajen, V. Andriuta, V. Ribalco	37
Level of contamination of pregnant woman in different geographic zones of the Republic of Moldova Nivelul infectării cu virusul hepatitei B a femeilor gravide din diferite zone geografice ale Republicii Moldova	

REVIEW ARTICLES • ARTICOLE DE SINTEZĂ • ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

E. Bernaz, Gh. Ciobanu, V. Safta	42
Pharmaceutical service tasks in emergency situations Задачи фармацевтической службы в чрезвычайных ситуациях	
E. Bernaz, Gh. Ciobanu	51
Special analysis of consumption and drug stocks in hospital pharmacies, important support in ensuring the quality of patient's treatment Caracteristica consumului și stocurilor de medicamente în farmaciile spitalicești, suport important în asigurarea calității actului medical	
A. Roșca, V. Stanchevici	56
The evolution of imaging and endoscopic investigations of the digestive tract in the Republic of Moldova in 2001-2010 Evoluția investigațiilor imagistice și endoscopice ale tubului digestiv în Republica Moldova în 2001-2010	
N. P. Solomon, P. N. Bolshakova, N. A. Konstantinova	61
Burnout syndrome in professional activity of rural medical workers of obstetric-gynecological service Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности медицинских работников сельской акушерско-гинекологической службы	

ANNIVERSARIES • JUBILEE • ЮБИЛЕИ

Valentina Halitova la 85 de ani	64
Gheorghe Baciu la 75 de ani	65
Filip Gornea la 70 de ani	66
Andrei Rosca la 70 de ani	67
Gheorghe Ciobanu la 60 de ani	68
Ilie Țiple la 60 de ani	70
Liviu Grib la 50 de ani	71

IN MEMORIAM

Ion Podubnii 06.08.1932 – 09.08.2011	73
Vasile Andrieș 03.01.1938 – 17.08.2011	74
Petr Lobko 12.07.1929 – 22.08.2011	75

GUIDE FOR AUTHORS • GHID PENTRU AUTORI • РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ	76
--	----

О чувствительности и специфичности антенатальных факторов для прогнозирования врожденных пороков развития

П. М. Алиева

Department of Obstetrics and Gynecology
The Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors „A. Aliev”
20 January Street, Baku, 1012, Azerbaijan

Corresponding author: +430 77 28. E-mail: nuran@mail.az
Manuscript received July 08, 2011; revised October 03, 2011

P. M. Aliyeva

Sensitivity and specificity of antenatal factors for prognosis of congenital defects

The parameters of sensitivity and specificity of antenatal factors (signs associated with the pregnancy) were studied in the probability of the congenital defects. Groups were formed by the method “case-control”, one of which included women who gave birth to children with development anomalies, and the others included women who gave birth to children without development anomalies. The frequency of signs was established in association with the pregnancy showing the risk for congenital defects. We computed the parameters of sensitivity, specificity and prognostic essence of these signs. We established that sensitivity of the basic antenatal signs wasn't relatively high (20-40 percent), but specificity was very high (80-100 percent). In spite of this, the prognostic value stayed within 59 to 94.1 percent. We determined that the parameters of sensitivity, specificity and the prognostic should be taken into account during the study of risk factors.

Key words: congenital defects, antenatal factors, perinatal diagnostics, specificity, sensitivity.

Реферат

В работе изучены показатели чувствительности и специфичности антенатальных факторов (признаков ассоциирующих с беременностью) при оценке вероятности врожденных пороков развития. Методом «случай-контроль» сформированы группы, одна из которых включала женщин родивших детей с аномалиями развития, а другая – нормальных детей. Установлена частота признаков ассоциирующих беременность, которые представляют риск для развития врождённых аномалий. Вычислены показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности этих признаков. Установлено, что чувствительность основных антенатальных признаков относительно не высока (20–40%), а специфичность очень высока (80–100%). При этом прогностическая ценность колебалась в пределах от 59 до 94,1%. Считается, что при изучении факторов риска следует оценивать параметры чувствительности, специфичности и прогностической ценности.

Ключевые слова: пороки развития, антенатальные факторы, перинатальная диагностика, специфичность, чувствительность.

Введение

Врожденные пороки развития (ВПР) встречаются во всех странах мира с определенной, сравнительно близкой частотой. Это обусловлено тем, что перечень факторов риска ВПР обширно и в той или иной степени сопровождает большинство женщин. Причем, многие из этих факторов наблюдаются при нормальных беременностях и на их фоне рождаются нормальные дети. Современные представления о факторах ВПР сформированы в основном ретроспективными наблюдениями, путем сравнения частоты признаков, выявляемых у женщин, родивших детей с ВПР и без них [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. В литературе приведено много сведений о частоте этих признаков, но недостаточно оценены такие важные их характеристики как чувствительность, специфичность и прогностическая значимость. Это побудило нас провести данное исследование.

Материал и методы

Методом «случай-контроль» были сформированы две группы. Одна группа (опытная) включала женщин, родивших детей с ВПР (288 случаев). Другая группа

(контрольная) была идентична с основной группой по возрасту, порядковому номеру беременностей и родов, но включала женщин родивших нормальных детей. В обеих группах были учтены признаки, которые являются потенциальными факторами риска ВПР: нарушение менструальной функции, патология органов малого таза, респираторные инфекции во время беременности, хронические очаги инфекции, вероятный срок зачатия и осложнения беременности. Проводилось сравнение частоты этих признаков в опытной и контрольной группе. При подтверждении достоверности различия между ними ($p < 0,05$) вычислялась величина относительного риска. Показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности были установлены традиционными методами [8].

Результаты и обсуждения

Статистически значимые признаки часто встречались в опытной группе и полученные результаты наблюдения показали: нарушение менструальной функции – (27,1 и 8,3%); наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза – (26,0 и 7,3%); патологий

шейки матки – (25,0 и 12,5%); кольпита – (23,6 и 10,8%); поликистоза яичников – (2,8 и 1,0%); очагов инфекции в полости рта – (20,5 и 14,2%); угроза прерывания беременности до 12 недель – (22,6 и 7,6%); после 12 недель – (39,9 и 12,5%); гестоза после 28 недель – (32,3 и 11,1%); низкая плацентация – (15,3 и 6,6%); многоводие – (31,6 и 4,2%); маловодие – (22,2 и 3,8%); задержка внутриутробного развития – (16,7 и 1,0%); прием лекарственных препаратов во время беременности – (18,1 и 1,4%). Распределение изучаемой совокупности по времени зачатия (по месяцам года) показало, что в опытной группе существенно выше удельный вес случаев зачатия в январе (10,8 и 4,9%), октябре (13,2 и 4,5%) и декабре (11,8 и 5,6%) месяцах. На основе полученных данных были рассчитаны уровни чувствительности, специфичности и прогностической ценности изученных признаков, которые приведены в таб. 1.

Показатели чувствительности, которые характеризуют частоту встречаемости признаков – факторов риска в группе женщин, родивших детей с ВПР, колеблются в пределах от 10,8 до 39,9%. Относительно высокий уровень чувствительности характерен (более 25%) для нескольких признаков. Нарушение менструальной функции; хронические воспалительные патологии органов малого таза; патология шейки матки; острые респираторные инфекции во время беременности; угроза прерывания беременности после 12 недель; многоводие. Относительно низкий уровень чувствительности (< 15%) отмечен при следующих признаках: поликистоз яични-

ков, зачатие в январе, октябре и декабре месяцах. Из этих данных, очевидно, что факторы риска, ассоциирующих рождения детей с ВПР, являются малочувствительными признаками.

Специфичность признака характеризует вероятность рождения ребенка без ВПР в случаях отсутствия этих признаков в антенатальном периоде. Из данных таб. 1, очевидно, что уровень специфичности изученных признаков довольно высок и колеблется в пределах от 85,8 до 99,0%. Более высокие уровни специфичности характерны (> 95%) для 7 из 18 признаков (поликистоз яичников, многоводие, маловодие, задержка внутриутробного развития плода, прием лекарств во время беременности, зачатие в январе и октябре месяцах).

Сравнение уровней чувствительности и специфичности антенатальных признаков показывает, что при наличии этих признаков вероятность рождения детей с ВПР относительно не высокая. В то же время отсутствие этих признаков дает основание с высокой вероятностью ожидать рождения нормальных детей.

Обсуждение результатов

Известно, что более надежными оценочными признаками являются высокочувствительные и высокоспецифичные признаки. В нашем примере, как в большинстве случаях научных наблюдений, не удалось выявить признак, который был бы высокочувствительным и высокоспецифичным.

Таблица 1

Уровни чувствительности, специфичности и прогностической ценности признаков характеризующих риска (в %)

Признаки	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Нарушение менструальной функции	27,1	91,7	76,5	55,7
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	26,0	92,7	78,1	55,6
Патология шейки матки	25,0	87,5	66,7	53,9
Кольпит	23,6	89,2	68,7	53,9
Поликистоз яичников	2,8	99,0	72,7	50,4
Острые респираторные инфекции в I триместре	32,6	86,8	71,2	56,3
Очаги и функции (хронические: тонзиллит, пульпит, периодонтит)	20,5	85,8	59,0	51,9
Угроза прерывания беременности до 12 недель	22,6	92,4	74,7	54,4
Угроза прерывания беременности после 12 недель	39,9	87,5	76,2	59,3
Низкая плацентация	15,3	93,4	69,8	52,4
Многоводие	31,6	95,8	88,3	58,4
Маловодие	22,2	96,2	85,3	55,3
Задержка внутриутробного развития плода	16,7	99,0	94,1	67,1
Гестоз после 28 недель	32,3	88,9	74,4	56,8
Прием лекарств во время беременности (I триместр)	18,1	98,6	92,9	54,6
Зачатие в январе месяце	10,8	95,1	68,9	51,6
Зачатие в октябре месяце	13,2	95,5	74,5	52,4
Зачатие в декабре месяце	11,8	94,4	68,0	51,7

В подобных ситуациях рекомендуется найти компромисс между этими двумя показателями. В нашем исследовании уровни чувствительности находятся в пределах 20-40%, а уровни специфичности – в пределах 80-100%, и характерны для следующих признаков: нарушение менструальной функции, хронические заболевания органов малого таза, патологии шейки матки, кольпиты, острые респираторные инфекции во время беременности, очаги инфекции в полости рта, угроза беременности, многоводие и маловодие, гестозы после 28 недель. Перечисленные признаки могут быть отнесены к потенциальным факторам риска ВПР. При наличии этих признаков в антенатальном периоде у каждой четвертой женщины имеется вероятность рождения ребенка с ВПР. Отсутствие этих признаков в антенатальном периоде с большой вероятностью дает основание ожидать рождения нормальных детей. Количественной мерой такой вероятности является показатель прогностической ценности (таб. 1). Вероятность рождения детей с ВПР в случаях, когда беременность ассоциируется с изученными нами признаками (факторами риска), колеблется в пределах от 59 до 94,1%. Более высока вероятность рождения детей с ВПР при приеме лекарственных препаратов в I триместре беременности (прогностическая ценность положительного результата 92,9%) и при наблюдении задержки внутриутробного развития плода. Относительно меньше вероятность рождения детей с ВПР, когда беременность ассоциируется с очагами инфекции в полости рта, низкой плацентацией, патологиями шейки матки и кольпитом.

Прогностическая ценность отрицательного результата (в нашем примере отрицание наличия факторов риска) определяет размер вероятности рождения нормального ребенка в случаях, когда беременность не ассоциировалась факторами риска. Этот показатель колеблется в относительно узком интервале (от 50,4 до 67,1%). Очевидно, что вероятность рождения нормального ребенка в случаях отсутствия антенатальных факторов риска относительно стабильна.

Заключение

Таким образом, современные представления о факторах риска ВПР на основе сравнительной оценки частоты выявления их у женщин, родивших детей с ВПР и нормальных детей, недостаточно надежны в плане прогнозирования. Большинство признаков риска в антенатальном периоде недостаточно чувствительны, хотя являются высокоспецифичными. Для более полной характеристики этих признаков как фактора риска ВПР, необходимо изучение их чувствительности, специфичности и прогностической ценности. Эти данные помогут найти компромисс между показателями чувствительности и специфичности, что позволит выбирать относительно чувствительные и достаточно специфичные признаки для прогнозирования вероятности рождения нормальных детей.

Литература

1. Ахмадшин АЮ. Перинатальная ультразвуковая диагностика нижнего мезодермального дефекта в первом триместре беременности. *Перинатальная диагностика*. 2004;4:251-253.
2. Демидов ВН. Ультразвуковая диагностика гастропензиса в ранние сроки беременности. *Перинатальная диагностика*. 2004;4:257-261.
3. Концеба ЛН. Оптимизация перинатальной диагностики врожденных пороков развития плода с учетом особенностей воздействия антенатальных повреждающих факторов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Барнаул, 2005;20.
4. Новиков ПВ. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2004;1:5-9.
5. Лобзова АВ. Роль средовых факторов в формировании врожденных пороков развития: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Бишкек, 2008;19.
6. Понкова ЛВ. Научное обоснование комплексной системы профилактики врожденных пороков развития в регионе экологического неблагополучия: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Кемерово, 2004;24.
7. Патрушев АВ. Оптимизация перинатальной диагностики врожденных пороков развития плода на территории с низкой плотностью населения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 2006;18.
8. Флетгер Р, Флетгер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: МедиСфера, 1998;352.

Mecanismele de restenoză intrastent analizate prin ultrasonografia intracoronariană

*I. Popovici¹, V. Sîrbu¹, O. Valsecci², L. Ciobanu¹, M. Popovici¹

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau¹
 Institute of Cardiology, Hospital Ruiniti of Bergamo, Italy²
 20, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37222727511. E-mail: ipopovici@mail.ru
 Manuscript received July 08, 2011; revised October 03, 2011

The mechanisms of the *In-stent* restenosis analyzed through intracoronary ultrasound

Although the coronary angiography remains a proven method of *in-stent* restenosis assessment, intracoronary ultrasound (IVUS) is underlined as a method of better coronary lesion indices evaluation. This study was aimed as an attempt at relevant *in-stent* restenosis mechanisms estimation via concomitant using of IVUS and coronary angiography. These exams were applied to 47 patients having 54 bare metallic and *eluting* stents. Obtained results indicated different mechanisms of restenosis development in bare metallic and *eluting* stents. The neointima hyperplasia and negative artery remodeling in metallic stent restenosis are more expressed. Likewise, the IVUS method appears as a feasible tool of the coronary plaque area determination and guiding of stent implantation during angioplasty. The last aspect is especially important in the case of coronary artery diameter less than 3 mm.

Key words: *in-stent* restenosis, coronary angiography, intracoronary ultrasound.

Механизмы внутривентного рестеноза анализируемые путём коронарной ангиографии и внутривентной ультразвуковой диагностики

Хотя коронарная ангиография продолжает оставаться апробированным методом выявления внутривентного рестеноза, внутривентная ультразвуковая диагностика (IVUS) выделяется как метод лучшего определения показателей коронарных поражений. С целью анализа механизмов развития рестеноза эти два метода были использованы на 47 больных, имеющих 54 имплантированных металлических и фармакологических стентов. Полученные данные показывают наличие различных механизмов развития рестеноза металлических и фармакологических стентов. Гиперплазия неоинтимы и негативное ремоделирование артерии более выражены в металлических стентах. Метод IVUS представляется достоверным способом определения размеров коронарной бляшки и контроля имплантации стента, особенно, когда диаметр коронарной артерии меньше 3 мм.

Ключевые слова: внутривентный рестеноз, коронарная ангиография, внутривентная ультразвуковая диагностика.

Introducere

În pofida tehnologiilor promițătoare și a numeroaselor proiecte de cercetare, a efortului creativ și a investițiilor enorme în domeniu, problema restenozei nu a fost eliminată nici până la momentul actual. Un raport american estima cifra de 200 000 de revascularizări efectuate anual din această cauză în Statele Unite. Incidența fenomenului este în scădere, dar, având în vedere numărul mare de proceduri de intervenție coronariană percutanată, efectuate la nivel mondial, atunci și o mică rata de restenoză se traduce într-un număr absolut semnificativ de pacienți care se confruntă cu această problemă.

Diagnosticul restenozei intrastent

Angiografia coronariană rămâne până în prezent procedura de elecție pentru identificarea restenozei. Tehnicile imagistice moderne cum ar fi Tomografia Computerizată (CT) dețin, totuși, un nivel minor de specificitate și sensibilitate, ceea ce limitează aplicarea lor în practica clinică cotidiană. Evaluarea funcțională a miocardului ischemic poate fi efectuată și cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare de stres, Sestamibi-SPECT (*single positron emitting computer tomography*) sau prin ecocardiografia de stres, dar până în prezent nici una

din tehnicile denumite nu s-a arătat cel puțin echivalentă ca performanță cu coronarografia.

Conform studiilor precedente, predictorii cunoscuți ai fenomenului de restenoză intrastent, care sunt luați în calcul în cursul tratamentului sunt diabetul zaharat, antecedentele de restenoză, numărul mare de stenturi aplicate pentru tratamentul leziunilor lungi, complexitatea anatomică a leziunii, afectarea vaselor de diametru mic (< 2,75 mm în diametru) [1]. Considerând că riscul dezvoltării restenozei ar putea să includă și o componentă genetică, au fost efectuate studii pilot, care analizau fenotipul pacienților tratați. Aceste studii, efectuate pe cohorte mici de pacienți, au determinat corelații între restenoză și polimorfismul nucleotidelor CD14, CSF2, p22-PHOX etc. Totuși, pentru extrapolarea acestor rezultate la totalitatea de pacienți e nevoie de validarea evidențelor relevate pe un număr mult mai mare de bolnavi [2].

Ecografia intravasculară (IVUS) este o tehnică ultrasonografică de imaging diagnostic, care folosește un cateter special, dotat cu un transductor miniaturizat, ce permite vizualizarea ambientului intravasculare în secțiuni transversale. IVUS folosește un cateter special, conceput cu o sondă cu ultrasunete miniaturizate, care este atașată la capătul distal al sondei. Capătul proximal al acestui cateter se anexează la un echipament

computerizat, iar cel distal se introduce în lumenul arterei examinate pentru cercetarea din interior a vaselor. Aplicarea acestei tehnologii permite vizualizarea în timp real a endoteliului vascular, adică la momentul efectuării examenului coronarografic. Examenul poate decela acumularea progresivă a plăcii în peretele arterei și poate furniza informații importante despre configurația plăcii vulnerabile, care se poate mobiliza și stenoza (prin îngustare) artera [3]. IVUS permite determinarea extinderii patologiei aterosclerotice, iar prin măsurarea volumului plăcii în peretele arterei și a gradului de stenoză se poate estima severitatea procesului vascular. Utilizarea acestei tehnici a servit pentru a confirma *in vivo* rezultatele autopsiei, sugerând că placa ateromatoasă tinde să cauzeze o extindere a laminei elastice interne și externe și astfel poate crește nu numai spre interiorul lumenului vasului, dar și spre exterior, determinând așa-numitul fenomen de remodelare pozitivă a vasului. Posibilitatea creșterii spre exterior este în mare măsură subestimată de angiografie, care este în stare să dezvăluie numai marginea plăcii care iese în lumenul vasului.

La momentul actual această metoda este foarte utilă, în special în situațiile în care imaginile angiografice sunt puțin informative, cum ar fi pentru lumenul leziunilor ostiale sau în cazul în care imaginile angiografice se suprapun. IVUS este utilizată și pentru a evalua efectele tratamentului imediat după implantarea stentului coronarian, precum și pentru urmărirea rezultatelor tratamentului medicamentos de-a lungul timpului. Studiul CRUISE (Can Routine Ultrasound Impact Stent Expansion), care a comparat la 538 de pacienți rezultatele pe termen lung ale procedurilor de implantare a stenturilor, ghidate cu IVUS versus doar coronarografie, a demonstrat reducerea cu 39% a necesității reintervențiilor în brațul ghidat de IVUS. Predictorii ultrasonografici ai necesității de reintervenție includeau observarea rezultatului

final cu aria de secțiune transversală mai mică a vasului tratat, poziționarea stentului implantat și prezența plăcii reziduale la marginile stentului [4].

În literatura de specialitate există informații destul de limitate privind tratamentul restenozei, care s-a produs pe vasele purtătoare de DES. Beneficiul utilizării IVUS ca metodă complementară în timpul reintervenției pentru restenoza DES-urilor și datele prezentate nu au elucidat, însă, la modul satisfăcător diferența mecanismelor, care induc restenoza vaselor după aplicarea DES sau BMS. Pe de altă parte, dezvoltarea strategiilor de diagnostic și tratament al restenozei ar putea contribui la formularea tratamentului individualizat, prin care să se indice aplicarea DES sau BMS, în dependență de gradul riscului de dezvoltare a restenozei.

Scopul lucrării: examinarea concomitentă prin angiografie și cu ajutorul ultrasonografiei intracoronariene la pacienții care s-au prezentat cu restenoză intrastent pentru a reuși precizarea mecanismelor de restenozare și clasificarea modelelor morfologice de restenoză intrastent din cele două grupuri (DES vs BMS).

Pentru includerea în protocolul nostru pacienții trebuiau să îndeplinească următoarele criterii: 1) Diagnostic de angină pectorală stabilă, definit după criteriile Asociației Canadiene Cardiovasculare (CCS clasa I, II, III, IV), sau instabilă (Braunwald I, II, III, IV). 2) Indicația procedurii de revascularizare percutană repetată. 3) Implant de stent coronarian în antecedente (> 4 săptămâni). 4) Prezența la examenul coronarografic a unei leziuni în stent cu îngustarea lumenului vascular de > 50%. În perioada august 2010 – iulie 2011, prin colaborarea între Spitalul Riuniti di Bergamo (Bergamo, Italia) și Institutul de Cardiologie din Moldova au fost identificați 47 de pacienți cu angină recurentă, cauzată de restenoza intrastent, care îndeplineau criteriile sus-numite.

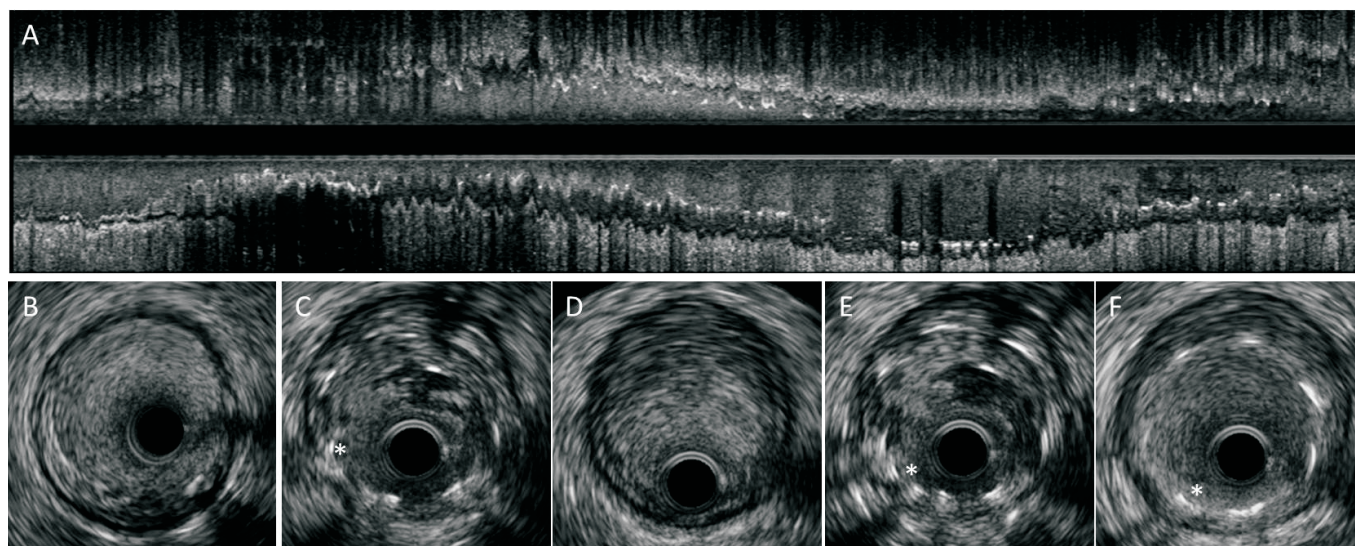


Fig. 1. Evidența IVUS a fracturii stentului medicat ca și cauză a restenozei focale.

A - reconstrucția longitudinală a segmentului stentat studiat cu ultrasunete intracoronariene; B - segmentul de referință distal; C - secțiune transversală distal de segmentul de stenoză focală cu evidența prezenței stentului integru; D - segmentul cu evidența de restenoză focală și absența evidenței stentului în secțiune transversală (fractura stentului); E - segmentul imediat proximal al zonei de restenoză cu prezența stentului și hiperplaziei intimale; F - secțiune transversală în segmentul proximal al stentului fără evidența unor particularități patologice.

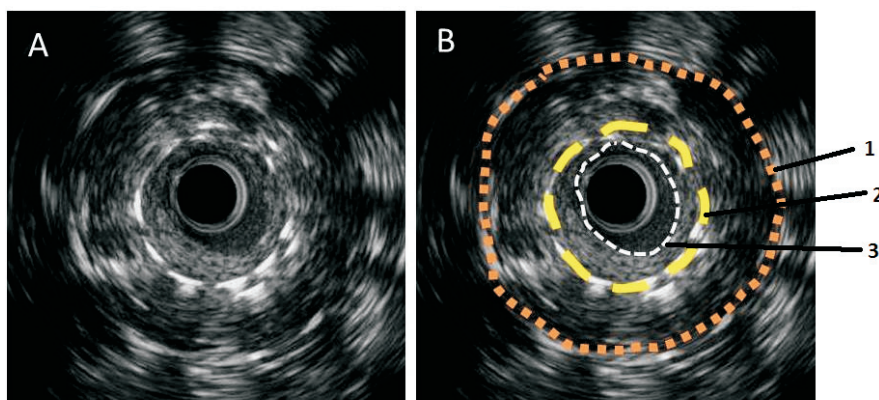


Fig. 2. Imaginea în secțiune trasversală IVUS (A) cu evidența de restenoză și remodelare pozitivă și delineaarea schematică (B) a membranei elastice externe (linie întreruptă – 1), stentului (linie întreruptă – 2) și lumenului (linie întreruptă – 3).

Examenul angiografic

Coronarografia și examinarea cantitativă (QCA) s-au realizat după administrarea intracoronariană de nitroglicerină (0,1 – 0,2 mg) în cel puțin 2 proiecții ortogonale. Imaginile au fost memorizate electronic și analizate de către Laboratorul Centrului Coordonator. Calculul automatizat al gradului de stenoză (QCA) a fost efectuat cu ajutorul unui soft special (CMS, MEDIS, Leiden, Olanda). Documentarea angiografică a restenozei intrastent a fost definită ca o reducere cu > 50% a lumenului vascular la nivelul stentului.

Examenul IVUS

Înregistrarea IVUS s-a inițiat după administrarea intracoronariană de nitroglicerină (0.1–0.2 mg), folosind catetere disponibile în comerț cu transductor de ultrasunete și pullback motorizat. După localizarea leziunii prin coronarografie, ca-

teterul IVUS s-a deplasat la > 10 mm distal de stent și retras apoi la o viteză de pullback de 0,5 mm/secundă până la un punct situat la > 10 mm proximal de stent. Imaginile IVUS au fost înregistrate digital pentru analiza ulterioară (fig. 1).

IVUS s-a efectuat înainte de tratament pentru determinarea pattern-ului specific (schimbările morfologice intravasculare, care au cauzat restenoza în cele două grupuri), cât și după procedură – pentru evaluarea eficacității tratamentului aplicat leziunii restenotice.

Analiza cantitativă și calitativă a înregistrărilor prin IVUS s-a efectuat cu ajutorul unui program de procesare specială (Echo Plaque, Indec Systems, Mountain View, California). Înregistrările IVUS s-au efectuat în secțiuni separate la distanța de 1 mm una de alta și au încadrat toată lungimea stentului, apoi și 10 mm din vasul de referință –

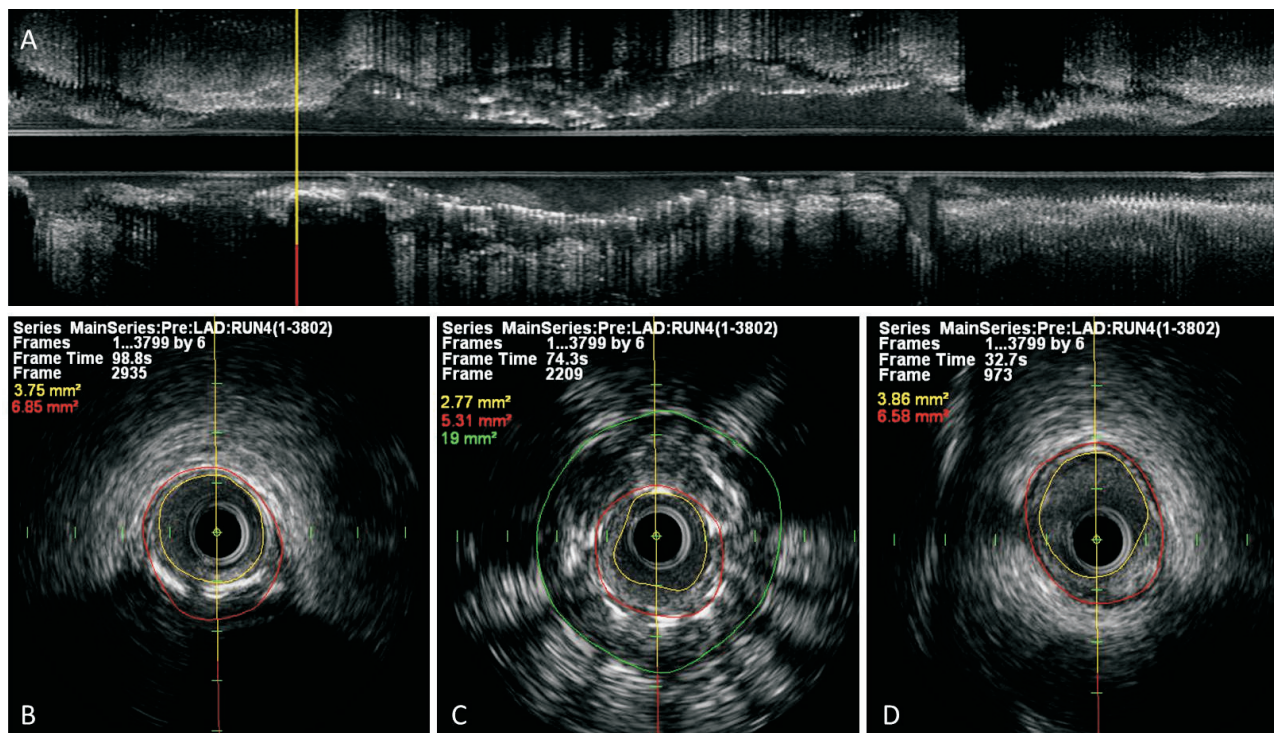


Fig. 3. Imagine IVUS cu reconstrucție longitudinală (A), segmente de referință proximal (D) și distal (B) și segmentul stentat (C). Exemplu de calcul al membranei elastice externe, lumenului vasului și al ariei stentului. Reconstrucție longitudinală cu evidența remodelării pozitive a vasului exact în locul implantării stentului medicat.

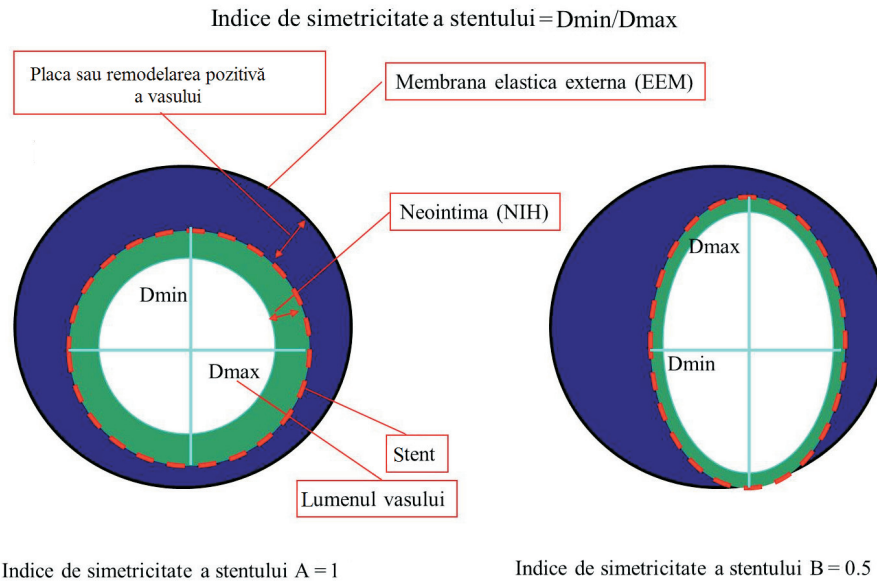


Fig. 4. Reprezentarea schematică a calculor la nivel de secțiune transversală în IVUS.

în sens proximal și distal, în conformitate cu standardele recunoscute (fig. 2).

În regim semiautomat au fost determinate contururile lumenului vascular al stentului și ale adventiceii (EEM – *external elastic membrane*). Variabilele analizate cuprindeau aria de secțiune transversală a lumenului, stentului și EEM. Aria de hiperplazie intimală intrastent a fost definită ca aria stentului minus aria lumenului. Restenoza, conform datelor IVUS, a fost definită ca un segment intrastent cu o arie a lumenului de $< 4 \text{ mm}^2$; restenoza se considera focală când lungimea segmentului stenotic era de $\leq 10 \text{ mm}$, leziunile multifocale au fost cele dominante, restenoza difuză a fost codificată ca îngustarea lumenului de $> 10 \text{ mm}$ în lungime, cu sau fără implicarea marginilor stentului. Indicele liber de restenoză a fost calculat ca lungimea segmentului liber de restenoză raportat la lungimea totală a stentului. Aria plăcii a fost determinată ca aria EEM minus suprafața stentului (fig. 3, 4).

Indicele de simetricitate a stentului s-a calculat împărțind diametrul minimal al stentului la diametrul maximal. Valoarea de < 0.80 denotă despre expansiunea nesimetrică a stentului și despre necesitatea aplicării postdilatării la presiuni înalte pentru optimizarea rezultatului.

Pentru verificarea eficienței tratamentului au fost utilizate criteriile MUSIC [5].

Variabilele clinice și procedurale, precum și înregistrările angiografice și prin IVUS au fost introduse în mod prospectiv într-o bază de date și ulterior analizate de către un Centru Special de Coordonare (Ospedali Riuniti di Bergamo), care nu a avut cunoștință de tipul stentului care a cauzat restenoza. Acest studiu a fost aprobat de către Comitetele Etice Interne ale ambelor spitale, iar acordul informat în scris a fost obținut de la toți pacienții înrolați în studiu.

Analiza statistică

Analiza statistică a informației acumulate s-a efectuat cu ajutorul programului statistic SAS 9,1 (SAS Institute, Cary, Carolina de Nord). Variabile continue au fost exprimate ca

o medie \pm deviația standard (DS), iar variabilele categorice au fost exprimate ca frecvențe. Variabile continue au fost analizate cu ajutorul criteriului t-Student.

Rezultate

Pacienți și stenturi

Studiul curent a încadrat 54 de stenturi, dintre care 18 stenturi metalice au fost aplicate la 15 pacienți, și încă 36 de stenturi medicate montate la 32 pacienți, din care 12 erau de tipul Cypher™ - sirolimus eluting stent (Cordis Corp, Miami Lakes, Florida) și 24 – Taxus® paclitaxel-eluting Stent (Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts). Toți pacienții studiați s-au prezentat pentru recidiva sindromului anginos: 35 de pacienți cu angină stabilă (CF III-IV) și 12 pacienți cu angină instabilă (Braunwald, cl. IIA-IIB-III). Toți pacienții (47) au fost tratați prin intervenție repetată: angioplastia cu balon s-a folosit la 21 de pacienți, iar implantarea de stent în stent restenozat – la 26. Datele clinice și procedurale sunt prezentate în tabelul 1.

Nu am găsit diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce se referă la factorii de risc și nici pentru caracteristicile clinico-procedurale ale primei proceduri. Toți pacienții erau supuși unui tratament cu Aspirină combinată cu terapie antiagregantă (Clopidogrel sau Ticlopidină). La momentul aplicării procedurii, 56,9% din pacienți avuseră montate DES, iar 32,1% – BMS. Perioada liberă de restenoză a fost și ea diferită pentru cele două grupuri ($7,5 \pm 3,1$ luni la BMS și $16,8 \pm 3,5$ luni – la DES, $p < 0,001$). În timpul investigațiilor intravasculare și a tratamentului repetat nu s-au notificat complicații intraprocedurale și postprocedurale. Toți pacienții au fost externați vii din spital după o perioadă medie de spitalizare de $5,7 \pm 2,3$ zile cu ameliorarea simptomatologiei anginoase (CF II – 76%, CF I – 24%).

Rezultatele QCA-IVUSP

Toți pacienții din studiu au fost examinați prin intermediul QCA și IVUS. Nu am relevat diferențe semnificative între

Tabelul 1

Caracteristicile clinice și procedurale la momentul implantării stentului

Indicele evaluat	BMS (n = 18)	DES (n = 36)	P
Vârsta, ani	61 [51 to 72]	67 [56 to 76]	0,28
Bărbați, n (%)	29 (80,6%)	11 (61,1%)	0,12
Hipertensiune, n (%)	11 (61,1%)	20 (55,6%)	0,69
Hiperlipidemie, n (%)	12 (66,7%)	20 (55,6%)	0,43
Diabet, n (%)	2 (11,1%)	13 (36,1%)	0,06
Antecedente de infarct miocardic, n (%)	6 (33,3%)	9 (25,0%)	0,51
PCI în antecedente, n (%)	13 (72,2%)	9 (25,0%)	0,001
Antecedente de by-pass coronarian, n (%)	0 (0%)	1 (2,8%)	0,67
Leziuni multiconariene, n (%)	11 (61,1%)	20 (55,6%)	0,69
Numărul de stenturi/pacient, n	1,17 ± 0,78	1,31 ± 0,52	0,43
Lungimea segmentului stentat, mm	19,52 ± 4,76	20,97 ± 5,24	0,22
Diametrul stentului, mm	2,88 ± 0,22	2,96 ± 0,28	0,40
Stent overlap, n (%)	2 (11%)	5(13,8%)	0,36
Tipul stentului, n (%)			
- SES	-	12 (33,3 %)	N/A
- PES	-	24 (66,7%)	N/A
- BMS	18 (100%)	-	N/A

ariile de secțiune transversală ale segmentelor de referință ale celor două grupuri (DES vs BMS, p = 0,26). De asemenea lungimea stentului examinat și aria minimă de secțiune transversală, precum și suprafața medie a stentului au prezentat valori comparabile pentru cele două grupuri (tab. 3). Comparabili s-au dovedit a fi și indicii de expansiune și simetricitate ai stenturilor metalice și ale celor medicate, ceea ce confirmă că strategiile de implantare originală a stentului au întrunit condiții similare. Diferențe considerabile s-au apreciat pentru lungimea segmentului restenozat [2], pentru incidența restenozei focale [3] și indicele de absență a restenozei [3]). Aceste date pledează în favoarea conceptului că suportul morfopatologic al restenozei diferă în cele două grupuri. Dacă în stenturile metalice restenoza prezintă un fenomen difuz, mai mult sau mai puțin omogen, în stenturile medicate acesta este focal cu alternarea zonelor de răspuns perfect, dar și inacceptabil pentru implantul de stent. De consemnat, că aria de secțiune transversală minimă a lumenului a coincis cu aria minimă de secțiune transversală a stentului la 42% din stenturile medicate și la doar 16% din cele metalice. De menționat și faptul că în majoritatea cazurilor observate restenoza focală a stenturilor medicate s-a poziționat marginal (73%) și aproape în jumătate de cazuri (48%) reprezenta un proces care implica ambele margini, așa-numitul fenomen de „candy restenosis”, care conferă segmentului afectat aspectul angiografic și ultrasonografic de „bomboană”. Într-un caz de restenoză a stentului medicat (SES în a.coronariană dreaptă – fig. 1, care demonstrează cazul) analiza IVUS a depistat fractura stentului. Fenomenul a fost cauzat de tortuozitatea excesivă a vasului tratat, ceea ce

sugerează că tehnica implantării stentului medicat este importantă: în cazurile în care stentul original nu a fost expansionat la modul adecvat, planează riscul dezvoltării restenozei, ca de altfel și în cazurile expansiunii excesive aplicate unui segment tortuos de arteră coronariană. În arterele coronariene, pe care s-au montat stenturi medicate (DES), aria transversală a vasului, calculată la nivelul membranei elastice externe, cât și aria plăcii (diferența dintre aria vasului și aria stentului) a fost semnificativ mai mare, fapt care s-a soldat și cu diferențe între indicii de remodelare a vasului [3]. Acest fenomen induce ideea că implantarea stentului medicat provoacă o reacție cronică inflamatorie la nivelul segmentului tratat. Cât privește hiperplazia neointimală (țesutul care acoperă stentul în direcția lumenului), suprafața acesteia a fost net mai intensă în stenturile metalice [3], evidență care susține conceptul că mecanismul de bază al restenozei în stenturile metalice este proliferarea neointimală, cauzată de migrarea celulelor musculare netede, un proces reparativ fiziologic, dar exagerat în cazurile studiate.

Datele angiografice și cele de la examinarea IVUS post-procedural sunt prezentate în tab. 2, 3.

Tabelul 2

Analiza angiografică a leziunilor restenotice

Parametrul evaluat	DES n = 36	BMS n = 18	P
Date preprocedurale			
Diametrul de referință (mm)	2,71 ± 0,32	2,88 ± 0,31	0,26
Lungimea restenozei (mm)	5,06 ± 0,57	15,14 ± 5,94	0,001
Lungimea totală a stentului (mm)	21,22 ± 5,13	19,52 ± 4,76	0,92
Diametrul minim al lumenului (mm)	1,01 ± 0,36	0,71 ± 0,27	0,07
Restenoză focală, n (%)	10 (83,3%)	2 (11,1%)	0,002
Restenoză difuză, n (%)	2 (16,7%)	16 (89,9%)	0,002
Date postprocedurale			
Diametrul de referință (mm)	2,70 ± 0,34	2,85 ± 0,35	0,27
Diametrul minim al lumenului (mm)	2,54 ± 0,33	2,66 ± 0,39	0,50
% de stenoză reziduală în stent	5,72 ± 6,34	6,52 ± 7,41	0,53
Delta diametrului minim (mm)	1,24 ± 0,30	1,68 ± 0,46	0,001

În rezultatul tratamentului repetat s-a reușit readucerea diametrelor minime la nivelul restenozei de 1,27–1,68 mm, apoi și reducerea cu 3,86–6,52% a stenozei reziduale intrastent. Diferența de stenoză reziduală intrastent între BMS și DES este cauzată de prezența majoră a materialului restenotic în stenturile metalice. De menționat că în studiul nostru IVUS s-a folosit și ca metodă de ghidaj al procedurii repetate: 42% cazuri, aplicând doar balonul, nu am reușit să obținem o arie de secțiune transversală minimă de > 4 mm², iar în 18% cazuri am depistat disecția importantă a plăcii tratate cu balon, ceea ce a impus implantarea unui alt stent în stent. Totuși, în 3 cazuri de BMS au fost depistate și unele segmente persistente cu aria stentului de < 4 mm². În aceste cazuri prezența preprocedurală a hiperplaziei neointimale difuze pe vasele

Tabelul 3

Caracteristicile IVUS realizate pre- și postprocedural

Valori IVUS	DES (n = 36)	BMS (n = 18)	P
Date preprocedurale			
Segmentul de referință			
Aria medie a MEE, mm ²	13,6 ± 3,9	13,7 ± 3,5	0,50
Aria medie a lumenului, mm ²	6,9 ± 1,7	6,9 ± 1,8	0,96
Segmentul stentat			
Aria medie a MEE, mm ²	19,4 ± 5,8	15,1 ± 4,6	0,003
Aria medie a lumenului, mm ²	6,4 ± 2,8	5,1 ± 2,6	0,003
Aria minimă a lumenului, mm ²	1,8 ± 0,7	1,6 ± 1,1	0,72
Aria hiperplaziei intimale, mm ²	1,4 ± 1,3	2,5 ± 0,7	0,001
Indicele de remodelare	1,33 ± 0,4	1,01 ± 0,2	0,001
Aria medie a stentului, mm ²	7,8 ± 1,6	7,6 ± 1,4	0,42
Aria stentului < 4 mm ² , n (%)	3 (16,7%)	23 (8,3%)	0,38
Indicele de expansiune a stentului	0,91 ± 0,4	0,88 ± 0,3	0,69
Indicele de simetricitate a stentului	0,81 ± 0,3	0,78 ± 0,1	0,73
Prezența restenozei focale, n	16 (83,3%)	7(19,4%)	0,001
Indicele liber de restenoză, %	0,71 ± 0,03	0,12 ± 0,05	0,001
Date postprocedurale			
Segmentul stentat			
Aria medie a MEE, mm ²	20,1 ± 2,4	15,9 ± 1,7	0,003
Aria medie a lumenului, mm ²	8,4 ± 1,3	7,6 ± 0,5	0,09
Aria medie a stentului, mm ²	9,1 ± 1,7	8,8 ± 1,2	0,35
Aria medie a plăcii, mm ²	11,0 ± 3,7	7,1 ± 2,5	0,002
Aria hiperplaziei reziduale, mm ²	0,7 ± 0,2	1,2 ± 0,6	0,07
AST stentului <4 mm ² , n (%)	0 (0%)	3 (16,6%)	0,38
Indicele de expansiune a stentului	0,96 ± 0,2	0,98 ± 0,2	0,9

de diametru mic a limitat posibilitatea dilatării suficiente a vasului.

Discuții

Exceptând mostrele necropsice prelevate de la pacienții decedați prin restenoza DES și datele experimentale pe animale, se cunosc puține aspecte vizând morfopatologia și mecanismele de restenoză în stenturile medicate. Cele mai importante date, relevate de noi în acest studiu, se prezintă precum urmează: **a** – timpul dezvoltării restenozei în DES și BMS este diferit; **b** – restenoza în DES este mai frecvent focală sau multifocală, spre deosebire de restenoza BMS, care se prezintă ca un fenomen difuz; **c** – restenoza în DES asociază fenomenul de remodelare pozitivă a vasului, spre deosebire de BMS, în care prevalează remodelarea negativă; **d** – restenoza focală este asociată cu o arie minimă de secțiune transversală a stentului, restenoza difuză se asociază cu hiperplazia intimală a stentului; **e** – 70% din pacienții cu restenoză nu au întrunit criteriile de ghidare IVUS pentru implantarea stentului optim (MUSIC); **f** – angioplastia repetată la pacienții cu restenoză a reușit în 87% de cazuri lărgirea considerabilă a ariei de secțiune transversală minimă.

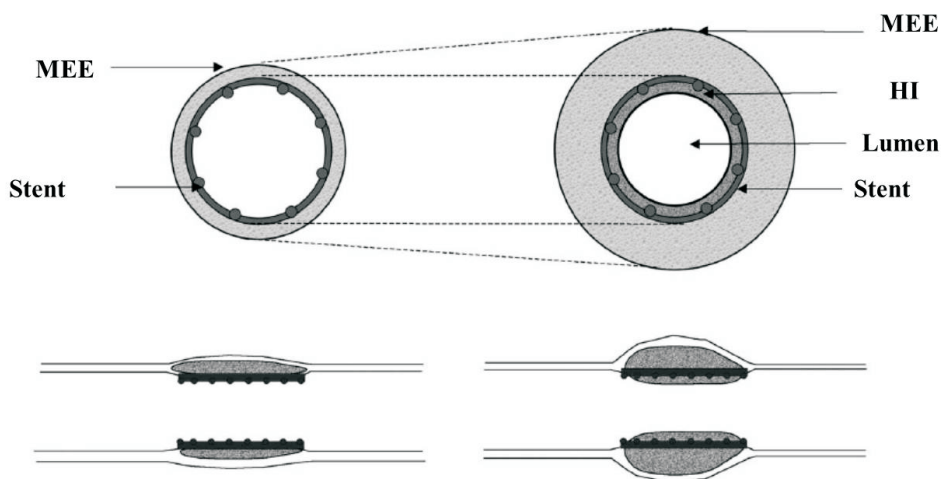
Din punct de vedere angiografic și conform IVUS, restenoza produsă în cele două tipuri de stent reprezintă pattern-uri

diverse: difuz – în stenturile metalice și focal – în stenturile medicate. Prezumptiv, se poate admite că o sarcină restenotică mai mare va crește probabilitatea de a dezvolta simptome, dar nu a existat nici o diferență în prezentarea simptomatologiei la pacienții cu restenoză focală și difuză. Astfel, se poate trage concluzia, că nu atât lungimea segmentului restenozat are importanță clinică, cât aria de restenoză. Aceste evidențe se conformă cu cele relatate de studiile mari publicate [6], care prin măsurarea rezervei de flux coronarian au dedus dependența acestui indice doar de % de restenoză și de volumul miocardului vital.

Aria de secțiune transversală minimă a stentului înaintea procedurii repetate de angioplastie pentru restenoză este de fapt aria minimă a stentului implantat anterior. Numeroase studii IVUS au demonstrat, că dimensiunile stentului nu se schimbă în timp. Rezultatele studiului nostru au stabilit că restenozarea stenturilor metalice este cauzată de hiperplazia neointimală difuză intrastent, iar restenozarea DES este definită de ariile de secțiune minimă (< 4.0 mm²), ceea ce coincide cu studiile IVUS publicate recent. Respectiv, este de o importanță majoră implantarea inițială corectă a stentului, care s-a precedat cu măsuri de dilatare ulterioară și cu aplicarea baloanelor de înaltă presiune pentru obținerea unei arii de secțiune transversală adecvată. Prin urmare, strategiile de implantare a stenturilor metalice și medicate sunt asemănătoare, dar comportă unele particularități: de vreme ce în timpul implantării stentului metalic eforturile trebuie depuse pentru obținerea unei arii de secțiune transversală cât mai mare (> 4 mm²), pentru a minimaliza îngustarea lumenului vasului prin hiperplazia intimală inevitabilă, în timpul implantării unui stent medicat, eforturile tind spre obținerea unei arii de secțiune transversală uniformă (indicele de expansiune a stentului de > 0.80).

În studiul nostru am relevat prezența remodelării pozitive a vasului în cazul pacienților care au fost tratați inițial cu DES, fapt demonstrat și în studii mari cu folosirea IVUS la implantarea ghidată a DES [7]. Acest fenomen clarifică modul de interacțiune dintre stentul medicat și vasul tratat. Conform publicațiilor recente, medicamentul cu proprietăți lipofilice se acumulează în placa aterosclerotică și induce inhibiția funcțiilor proliferative ale celulelor musculare netede, evitându-se astfel proliferarea neointimală și restenoza. În același timp, proliferarea celulelor musculare netede din media vasului este considerată un proces reparativ al vasului, iar inhibiția lui rezultă cu un proces de inflamație cronică în peretele arterei tratate. Inflamația cronică este o cauză demonstrată de disfuncție endotelială [8], prin care, succesiv, pot surveni complicații grave precum tromboza intrastent, care reprezintă punctul nevralgic al utilizării stenturilor medicate [9, 10].

O altă teorie privind interacțiunea vasului cu stentul medicat și cel metalic a fost prezentată de către Hofma [11], care a demonstrat, că din punct de vedere fiziopatologic, vasul răspunde la implantul de stent cu volumizarea plăcii. În stenturile medicate creșterea de volum a plăcii este blocată în direcția lumenului vascular și, respectiv, acesta se dezvoltă în



MEE-Membrana Elastica Externa; Lumen-lumenul vasului; HI-Hiperplasia Intimala

Fig. 5. Reprezentarea schematică a procesului de remodelare pozitivă în timp a vasului tratat.

sens opus – spre medie și adventice. Fenomenul acesta a fost denumit remodelare pozitivă (fig. 5).

În cazul stenturilor metalice placa crește spre interiorul vasului și, respectiv, fenomenul a fost denumit drept remodelare negativă. Fenomenul de remodelare a vasului se poate dezvolta și în lipsa stentului. Și atunci, în cazul în care stentul inițial a fost implantat pe un vas cu remodelare pozitivă deja prezentă, dezvoltarea plăcii aterosclerotice a fost posibilă doar în direcția lumenului vascular, cauzând restenoza. Fără informația furnizată de IVUS în timpul implantării inițiale a stentului nu putem afirma cu certitudine, că un tip sau altul de stent ar fi cauza remodelării pozitive. Aceasta a reprezentat una din limitele studiului nostru. În studiul recent nu au fost aplicate alte metode de evaluare intracoronariană a țesutului, care acoperă stentul implantat cum ar fi tomografia optică intracoronariană și angioscopia intracoronariană. Studiile recente cu folosirea metodelor sus-numite au demonstrat prezența materialelor trombotice pe țesutul ce acoperă stentul. Autorii au emis suspiecții cum că stenturile în cauză erau acoperite de un epiteliu disfuncțional, cu proprietăți antitrombogenice limitate. Din datele respective se poate conchide, că înainte de tratamentul pacientului cu ateroscleroză coronariană este nevoie de o evaluare multilaterală a riscurilor și beneficiilor tratamentului cu DES.

În studiul nostru restenoza focală intrastent medicat s-a atestat mai des la marginile stentului implantat, asemenea informațiilor publicate recent în literatura de specialitate. Lemos et al. [12] au raportat, că restenoza marginală este mai frecvent situată pe marginile proximale ale stenturilor analizate, decât pe cele distale, observațiile vizând, totuși, o serie mică de 19 leziuni. Investigatorii studiului SIRIUS au remarcat faptul că restenoza focală, produsă pe marginea stenturilor Cypher, a fost cel mai comun model în cazul a 31 de leziuni restenotice, fără specificarea marginii afectate. Este tentantă ipoteza cum că eluția medicamentului citostatic (sirolimus) în lumenul vascular ar fi de concentrații mai mari spre marginea distală, unde se atestă mai puține restenoze. Am suspectat mai multe

cauze ca fiind generatoare de restenoză a marginilor de stent cum ar fi: dilatarea neadecvată a marginilor stentului, care stă la originea așa-numitului fenomen de „candy restenosis” (cel care conferă stentului restenozat aspectul de bomboană) [13]; prezența patologiei aterosclerotice mult mai răspândite la momentul tratamentului inițial și lipsa de acoperire totală a plăcii de către stent – așa-numitul „mismatch geografic” [14]; prezența leziunilor iatrogene ale arterei coronariene în timpul implantării stentului – așa-numita disecție proximală sau distală a vasului, pe care am considera-o de asemenea o cauză a dezvoltării restenozei. În studiul nostru restenoza focală la marginea stentului s-a asociat cu o arie de secțiune a stentului mai mică decât media și, deci, ultimul mecanism (disecția iatrogenă) poate fi eliminat. Nu pot fi eliminate, însă, celelalte două mecanisme. Considerând evidențele prezentate, devine relevantă necesitatea folosirii IVUS-ului în timpul procedurii inițiale de tratament pentru: a) evaluarea inițială a expansiunii maladiei aterosclerotice, importantă pentru luarea deciziilor corecte ce țin de lungimea și diametrul stentului selecționat pentru implantare, dar și pentru alegerea corectă a locului de implantare a stentului; b) evaluarea rezultatelor imediate ale procedurii cu evidențierea precoce a complicațiilor sau rezultatelor nesatisfăcătoare cu remediarea lor promptă.

Studiul nostru a demonstrat existența unor diferențe între valorile diametrului de referință, atât pentru diametrul minim, cât și pentru diametrele medii ale vaselor tratate (QCAvs IVUS) (tab. 2 și 3). Este important de menționat, că există o discrepantă semnificativă între dimensiunile arterelor coronariene determinate angiografic (metoda folosită standard) și cele prin IVUS. Această discrepantă provine din faptul că angiografia oferă informație doar despre lumenul vascular și nu ia în calcul media și adventicea. Respectiv și arterele cu patologie extinsă în medie sunt subevaluate în cadrul angiografiei. Studiile randomizate cu folosirea ghidajului IVUS intracoronarian al procedurii de angioplastie au relevat beneficiul clar și de lungă durată al acestei tehnici. Primul studiu care a demonstrat eficacitatea clinică a ghidajului prin IVUS

pentru obținerea rezultatelor durabile a fost cel denumit CRUISE (Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion). Folosirea de rutină a ultrasunetului în timpul intervențiilor de implantare a stentului a contribuit la obținerea unei arii mai mari de secțiune transversală a stentului (comparativ cu brațul de control angiografic: $7,8 \pm 1,7$ versus $7,1 \pm 2,1$, $p = 0,001$), efect care s-a tradus cu o diferență semnificativă pentru necesitatea de revascularizare repetată la 9 luni ($8,5$ versus $15,3\%$, $p = 0,019$). Este important de consemnat că îndeplinirea criteriilor IVUS de implantare adecvată a stentului nu este ușor de realizat. În studiile IVUS ghidate – în doar 80% cazuri, în studiul RESIST, și $70,7\%$ din OPTICUS criteriile au fost îndeplinite.

În cazul folosirii doar a angiografiei ca modalitate de ghidare a implantării stentului, procentul de implantare optimă a stentului se reduce în mod drastic [15]. Un studiu prospectiv publicat de Bermejo et al. [16], care au verificat rezultatul angioplastiei cu IVUS după obținerea imaginii optimale în angiografie, a dedus că doar pentru 57% din leziunile tratate s-a obținut un diametru al lumenului egal cu diametrul declarat al stentului. Takano [17], la rândul său, a prezentat datele unui studiu mic, efectuat pe o populație de 32 de pacienți. Conform rezultatelor acestuia, doar 62% din stenturile implantate au prezentat diametre comparabile cu ale celor declarate de producător. Faptul acesta nu este o excepție, deoarece producătorii se referă la corelația dintre diametrele obținute și la presiunea aplicată în condiții ideale în apă. Pe când în timpul tratamentului aterosclerozei *in vivo* trebuie să se țină cont și de rezistența pe care o opun la expansiunea stentului vasul și placa aterosclerotică. Pentru obținerea acestui subtil echilibru angiografia standard s-a dovedit a fi de o relevanță minimă.

Marea majoritate a pacienților, care au dezvoltat restenoză în stentul preexistent (stenturi metalice) a fost tratată prin implantarea unui stent medicat în stent. Logica acestui tip de tratament rezultă din aplicarea medicamentului care inhibă proliferarea neointimală acolo unde aceasta este deja prezentă. Comparând rezultatele tratamentului cu stent al restenozei față de tratamentul cu balon, am observat o creștere importantă a lumenului minim față de cel obținut prin dilatare cu balon. Cu ajutorul implantării stenturilor în stent am obținut o creștere în medie de $2,7 \pm 1,2 \text{ mm}^2$ a ariei de secțiune transversală minimă. Aceste date sunt în acord cu cele relatate de publicațiile moderne. Koo et al. [18] a prezentat datele IVUS, aplicat după tratamentul cu balon al restenozei intrastent la 31 de pacienți. Astfel, după o dilatare eficientă cu balon, cel de-al doilea pasaj de IVUS, realizat după 3 minute de la cel inițial, a relevat reducerea ariei secțiunii transversale minime cu 20% . Această restricție era cauzată de prolapsul spre lumenul vasului a plăcii aterosclerotice dilatate. În marea majoritate de cazuri acest prolaps de placă (așa-numitul fenomen de recoil) nu a fost identificat la angiografie. Aplicarea stentului medicat în stent permite menținerea unei arii ample de secțiune transversală și evită fenomenul de prolabare a plăcii.

Pentru tratamentul restenozei care s-a produs în stenturile medicate am aplicat mai des dilatări cu baloane non

compliant și presiuni înalte de dilatare ($> 18 \text{ atm.}$), ceea ce a permis lărgirea adecvată a segmentului tratat și obținerea unei arii minime de secțiune transversală de $> 4 \text{ mm}^2$ în marea majoritate a cazurilor (95% - din total). În restul cazurilor cu aria de secțiune transversală minimă de $< 4 \text{ mm}^2$, a fost vorba de vase de dimensiuni mici, astfel că s-a reușit obținerea unui indice de expansiune a stentului de $> 0,82$. Strategia dilatării cu balon în stenturile medicate a fost argumentată parțial de lungimea scurtă a leziunii restenotice, dar și de aplicarea baloanelor medicate în 57% cazuri.

La folosirea IVUS în studiul nostru ne-am ghidat de principiul intervenției coronariene percutanate centrate pe pacient. Deși acest lucru este recomandat pentru fiecare procedură, pacienții cu restenoza intrastent sunt deosebit de sensibili. Au fost depuse eforturi pentru a minimaliza disconfortul procedurii repetate, cât și pentru reducerea timpului de spitalizare. În cazurile în care a fost posibil accesul prin artera radială, abordarea a fost una favorizată. În studiul curent 36 de pacienți (76%) au fost tratați prin acces radial cu mobilizarea imediată a pacientului și urmând o durată scurtă de întreținere spitalizată – $5,7 \pm 2,3$ zile.

În pofida numeroaselor studii de specialitate disponibile, tehnologia cea mai potrivită pentru a trata restenoza în stenturi medicate este încă slab definită. Astfel, înainte de a selecta o strategie de tratament, este foarte important să se stabilească în mod clar particularitățile clinico-anatomice ale pacientului, cu alte cuvinte, să se cunoască cu precizie ce fel de stenturi au fost plasate, pe care segment de vas, care era prezentarea clinică? Această informație este crucială pentru planul de tratament. În plus, o examinare cu ultrasunet intravascul ar putea descoperi surprize, cum ar fi stenturi prost expandate, care ar putea indica necesitatea unei simple redilatări cu un balon mai mare sau aplicarea presiunilor înalte și a baloanelor non compliant. Intervalul de timp în care a survenit restenoza este, de asemenea, de ajutor în alegerea unui tratament. Marea majoritate a cardiologilor intervenționaliști, cred că este rezonabil să se aplice manevra cu balon numai în cazul, în care intervalul dintre procedura anterioară DES și restenoză este de peste 6-9 luni. Respectiv, aplicarea unui alt stent va fi de preferat în cazul, în care acest interval de timp este mai scurt, în special când segmentul de restenoză intrastent este mai lung ($> 10 \text{ mm}$) sau implică marginea stentului. De exemplu, un studiu ce a vizat restenoza în stenturile medicate a dedus că revascularizarea ulterioară a fost necesară la $51,1\%$ din pacienții cu restenoze difuze ($> 10 \text{ mm}$ în lungime), comparativ cu doar $17,8\%$ din pacienții cu leziuni restenotice focale ($< 10 \text{ mm}$) [19].

La necesitatea de aplicare a unui alt stent în stentul restenozat, folosirea unui DES este de preferat. Alegerea tipului de stent medicat pentru tratarea restenozei nu a fost bine studiată. Mai multe studii randomizate nu au găsit nici o diferență între *Sirolimus* și *Paclitaxel* pentru prevenirea unei restenoze ulterioare. În ISAR-DESIRE-2, un studiu randomizat, care a urmărit 450 de pacienți cu restenoză în Cypher, aceștia au fost tratați în mod aleatoriu cu aplicarea unui nou stent Cypher sau a stentului Taxus. Ratele ulterioare de revascularizare

au fost similare între cele două grupuri (16,1 vs 14,6%, $p = 0,52$) [20]. Unii autori preferă strategia de „crossover”, care înseamnă aplicarea unui stent cu un mecanism diferit de acțiune, comparativ cu DES-ul care a restenozat.

O altă opțiune ar fi folosirea stenturilor medicate de generația a doua, care prezintă profiluri mai subțiri de stent ce conțin și mai puțini polimeri. În studiul nostru, în cazul aplicării unui alt stent în stentul restenozat, pentru toți 100% pacienți s-au aplicat stenturi de ultimă generație (75% - Promus Element, 25% - Endeavor Resolute).

Indiferent de tipul de stent ales, datele literaturii de specialitate recomandă utilizarea ghidajului ecografic intravascular pentru asigurarea unei amplasări optime a stentului, pentru o expansiune suficientă și pentru acoperirea adecvată a leziunii.

Limitări

Principalele limitări ale studiului nostru au fost:

1 – Absența informației bazale (anterioare, primare) de angiografie și examinare IVUS, ceea ce nu a permis efectuarea unei corelații între informația bazală și rezultatele de durată.

2 – Absența unui lot de control de pacienți tratați și cu evoluție favorabilă la distanță, ceea ce ar permite evidențierea predictorilor independenți ai dezvoltării restenozei, acest studiu fiind unul de analiză retrospectivă a leziunilor tratate cu balon sau prin implantare de stent. Cele două strategii de tratament, restenting sau angioplastie cu balon, nu au fost repartizate în mod aleatoriu.

3 – Nu au fost analizate rezultatele pe termen lung ale tratamentului aplicat în restenoză.

Concluzii

- Mecanismele de restenoză intrastent sunt diferite pentru stenturile metalice și cele medicate.
- Metoda de vizualizare intracoronariană (IVUS) este de mare ajutor în depistarea particularităților anatomice și în ghidarea procedurii repetate de angioplastie.
- Analiza rezultatelor obținute prin intermediul tehnicilor de vizualizare intracoronariană permite dezvoltarea strategiilor personalizate pentru tratamentul percutan al aterosclerozei coronariene, iar studiul nostru a fost conceput ca un studiu pilot observațional, mai mult generator de ipoteze, care ar putea fi verificate în cadrul marilor studii organizate în mod randomizat.
- Restenoza intrastent este frustrantă atât pentru medici, cât și pentru pacienți. Ea ne reamintește că, deși tehnologiile actuale sunt performante, mai sunt multe de făcut până la perfecțiunea acceptată a acestora. Persistența fenomenului într-un procent mic, dar tradus cu un număr mare de pacienți, subliniază necesitatea critică pentru cercetarea și dezvoltarea în continuare a sistemului de asistență medicală.

Bibliografie

1. Stone GW, Parise H, Witzensichler B, et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic

- follow-up: 2-year insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1597-604.
2. Ganesh SK, Joo J, Skelding K, et al. Time course analysis of gene expression identifies multiple genes with differential expression in patients with in-stent restenosis. *BMC Med Genomics.* 2011;28(4):20.
3. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(7):803-11.
4. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation.* 2000;102(5):523-30.
5. Serruys PW, Deshpande NV. Is there MUSIC in IVUS guided stenting? Is this MUSIC going to be a MUST? Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study. *Eur Heart J.* 1998;19(8):1122-4.
6. Mamas MA, Horner S, Welch E, et al. Resting Pd/Pa measured with intracoronary pressure wire strongly predicts fractional flow reserve. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(6):260-5.
7. Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation.* 2010;122(11):1077-84.
8. Vorpahl M, Yazdani SK, Nakano M, et al. Pathobiology of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Curr Pharm Des.* 2010;16(36):4064-71.
9. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, et al. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(4):390-8.
10. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2007;115(18):2426-34.
11. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(2):166-70.
12. Ozaki Y, Lemos PA, Yamaguchi T, et al. A quantitative coronary angiography-matched comparison between a prospective randomised multicentre cutting balloon angioplasty and bare metal stent trial (REDUCE III) and the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *EuroIntervention.* 2010;6(3):400-6.
13. Angiolillo DJ, Sabatá M, Alfonso F, et al. „Candy wrapper” effect after drug-eluting stent implantation: déjà vu or stumbling over the same stone again? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;61(3):387-91.
14. Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Kukreja N, et al. Greyscale intravascular ultrasound and IVUS-radiofrequency tissue characterisation to improve understanding of the mechanisms of coronary stent thrombosis in drug-eluting stents. *EuroIntervention.* 2008.
15. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Medical costs of intravascular ultrasound optimization of stent deployment. Results of the multicenter randomized, REStenosis after Intravascular ultrasound STenting (RESIST) study. *Int J Cardiovasc Intervent.* 2000;3(4):207-213.
16. Bermejo J, Botas J, Garcia E, et al. Mechanisms of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation: a quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1998;98(2):112-8.
17. Takano Y, Yeatman LA, Higgins JR, et al. Optimizing stent expansion with new stent delivery systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1622-7.
18. Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(7):803-11.
19. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):155-64.
20. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. ISAR-DESIRE 2 Investigators. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2710-6.

Residual cyst of the jaws

P. F. Pechalova*, E. G. Poriázova, N. V. Pavlov

Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University
66, Pestesko shosse Street, Plovdiv, Bulgaria

*Corresponding author: 00359888254906. E-mail: pechalova@abv.bg
Manuscript received August 31, 2011; revised October 03, 2011

Introduction: Residual cyst is a radicular cyst whose adjacent teeth have been extracted. **Objective:** To make a clinical and epidemiological analysis of patients with residual jaw cysts. **Material:** The records of 621 patients with radicular cysts treated at the Clinic for Maxillofacial Surgery at University Hospital, Plovdiv, Bulgaria were examined. The definitive diagnosis of 112 of them was a "residual cyst." Age, gender, location, reasons for diagnosing, and duration of hospital stay was studied. Results: Residual cysts amount to 18% of 621 radicular jaw cysts which were examined. The average age of patients was 47.58 ± 1.44 years. Gender distribution was 1.6: 1 in favor of males. Residual cysts occur in the maxilla 1.67 times more frequently than in the mandible. Most often they were diagnosed in the distal regions of jaws. Suppuration was the leading cause for diagnosing (45.5%). The average duration of hospital stay of patients with residual cysts was 6.9 ± 0.394 days. **Conclusion:** Radiological examinations prior to tooth extraction would minimize cases of residual cysts in the jaws.

Key words: residual cyst, radicular cyst, jaw.

Остаточная киста челюсти

Введение: Остаточная киста – это корневая киста, соседние зубы которой были удалены. **Цель:** Проводить клиническое и эпидемиологическое исследование больных с остаточной кистой челюсти. **Материалы и методы:** Были исследованы 621 больных с корневой кистой в Клинике Челюстно-лицевой хирургии в Университетской больнице г. Пловдив, Болгария. Окончательный диагноз «остаточная киста» был у 112 больных. Были изучены возраст, пол, место жительства, основания для диагностики, длительность пребывания в стационаре. **Результаты:** Количество остаточных кист составило до 18% из 621 корневых кист челюсти, которые были рассмотрены. Средний возраст больных составил $47,58 \pm 1,44$ лет. Распределение по полу составило 1,6:1 в пользу мужчин. Остаточные кисты возникают в верхней челюсти. Чаще всего они были локализованы в дистальных отделах челюстей. Нагноение было основной причиной для диагностики (45,5%). Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных с кистой – $6,9 \pm 0,394$ дней. **Вывод:** Радиологическое обследование до удаления зуба позволит свести к минимуму случаи с остаточной кистой в челюстях.

Ключевые слова: остаточная киста, корневая киста, челюсть.

Introduction

Residual cyst is a radicular cyst remaining in the jaw bone which has developed around the root of an extracted tooth. Residual cysts have the characteristics of conventional radicular cysts [1], but due to the elimination of the cause the inflammatory component in them decreases and non-inflammatory fibrous collagen tissue is found in their wall, as the epithelial lining is thin, which makes them difficult to distinguish from developmental cysts by anatomic pathology methods [2]. Doubt about the existence of residual cysts in relation to observation of recovery of radicular cysts after extraction of adjacent teeth is expressed in the literature [3]. Other authors believe that there are actively growing residual cysts located in regions which have become edentulous several years earlier [4, 5].

Objective

The objective of this study is to present clinical and epidemiological analysis of patients with residual jaw cysts treated at the Clinic for Maxillofacial Surgery at University Hospital, Plovdiv, Bulgaria for a 15-year period.

Material and Methods

The hospital records of patients treated from January 1996 to December 2010 at the Clinic for Maxillofacial Surgery at

University Hospital, Plovdiv, Bulgaria were examined. Of these, 621 patients were diagnosed with „radicular cyst of the jaws”. The study includes 112 patients with definite diagnosis „residual cyst” of the jaws. The following variables were analyzed: age, gender, location, reasons for diagnosing, duration of hospital stay. As a level of significance $p < 0.05$ was accepted. Data processing was performed with software SPSS 11.0.

Results

The 112 residual cysts included in the study amount to 18% of the observed 621 radicular jaw cysts.

The average age of patients with residual jaw cysts was 47.58 ± 1.44 years. The youngest patient was 6 years old, and the oldest patient was 82 years old. The distribution of residual cysts by age groups is presented in fig. 1.

Gender distribution shows a ratio of 1.6: 1 in favour of males.

Residual cysts occur in the maxilla 1.67 times more frequently than in the mandible – the study found 70 cysts (62.5%) in the maxilla and 42 cysts (37.5%) in the mandible. The most common location was the maxillary alveolar ridge, followed by maxillary sinus and lysing the hard palate (44: 26: 1). In the mandible, residual cysts developing in the alveolar ridge had the highest proportion, followed by cysts

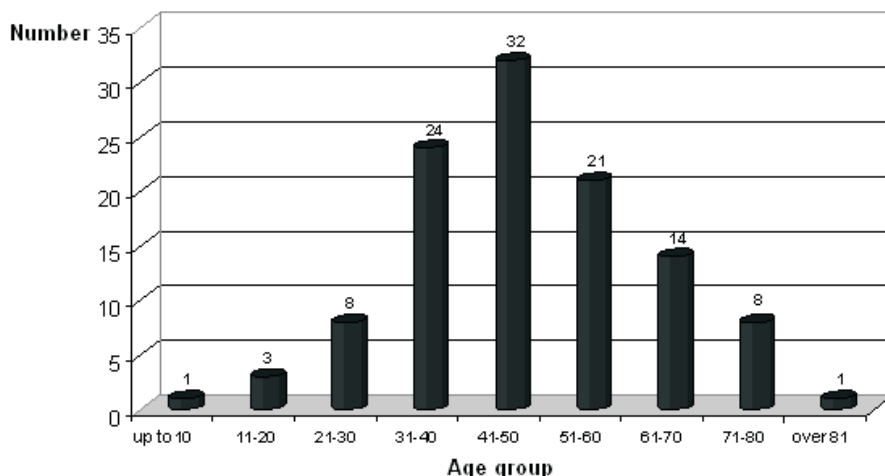


Fig. 1. Distribution of residual cysts by age groups.

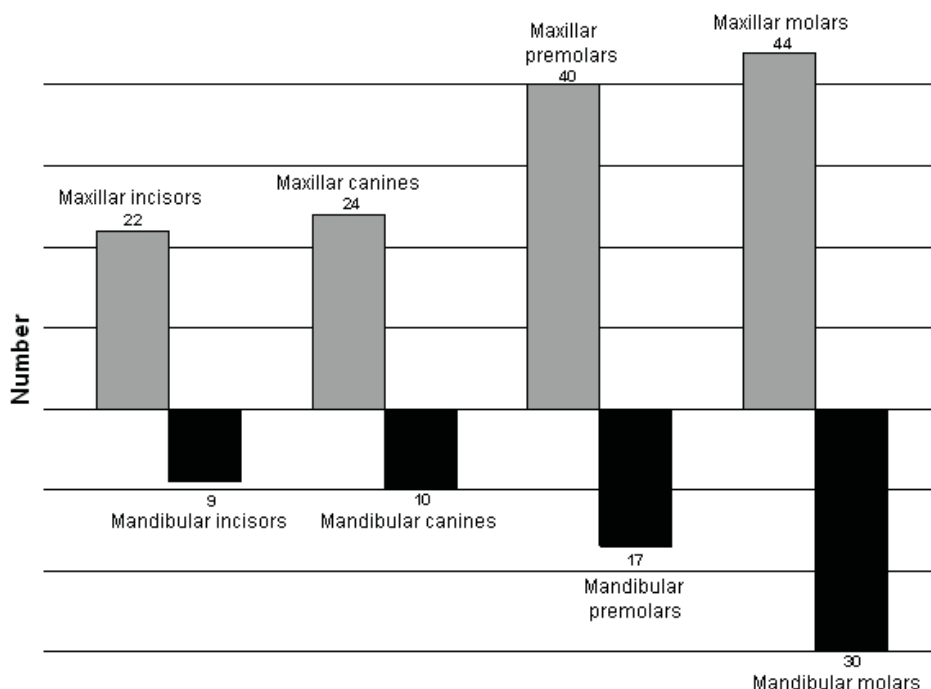


Fig. 2. Distribution of residual cysts in the maxilla and mandible by involved groups of teeth.

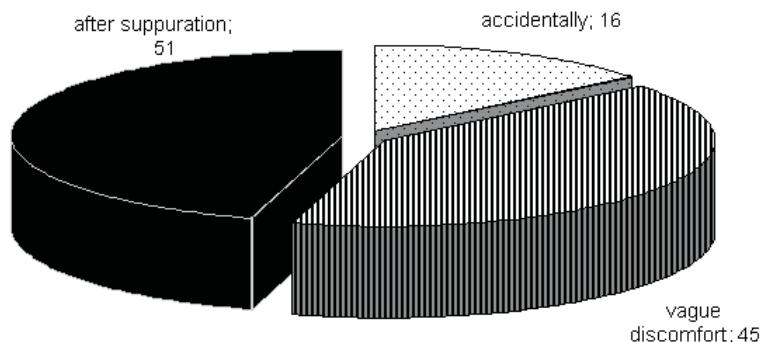


Fig. 3. Reasons for diagnosing residual cysts.

in the mandibular body, mentum, and mandibular angle and branch (4: 3.1: 1.2: 1.1: 1). The examined 112 residual cysts developed in the region of 196 extracted teeth. Residual cysts were most common in the region of maxillary molars (22.4%)

and premolars (20.4%), and are least likely to be diagnosed around the mandibular incisors (4.6%) fig. 2.

Suppuration of residual cysts was the most common reason for diagnosing them - 45.5%, the proportion of cases

diagnosed because of vague cause of discomfort was high - 40.2%, less often diagnosis was made accidentally on the basis of X-ray taken in another context fig. 3.

Surgical treatment of residual cysts was not different from surgical treatment of radicular cysts. The average duration of hospital stay of patients with residual cysts was 6.9 ± 0.394 days. The shortest stay was 1 day, and the longest - 18 days.

Discussion

Data from the performed study indicate that residual cysts amount to 18% of jaw cysts. This is the highest proportion quoted in the literature - 11.2% [6]; 10.77% [7]; 8.8% [8]; 4.9% [9]; 4.3% [10]; 2.2% [11].

The average age of patients with residual cysts in our series was 47.6 ± 1.46 years. Literature data indicate that residual cysts are most common in the third, fourth [9, 11], fifth and sixth decade of life [6].

Residual cysts in our series occurred most often in the distal regions of maxilla - (22.4% in the region of molars and 20.4% in the region of premolars). The data differ from the findings of Ochsenius et al. [6], who reported that residual cysts develop most often in the anterior regions of maxilla (34.5%). Nuñez-Urrutia et al. observed equal occurrence of residual cysts in both jaws [10].

Conclusion

Residual cysts represent a significant share of jaw cysts. Implementation of imaging prior to tooth extraction would probably reduce the number of residual cysts and the bone loss associated with their persistence.

Bibliography

- Alexandridis C. Oral Surgery. Springer Berlin Heidelberg. 2007;301-308.
- Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J*. 1998;31:311-325.
- Walton RE. The residual cysts: does it exist? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(5):471.
- Oehler F. Periapical lesions and residual cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1970;8:103-13.
- Schaffer AB. Residual cyst? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(6):640-1.
- Ochsenius G, Escobar E, Godoy L, et al. Odontogenic cysts: analysis of 2 944 cases in Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:85-91.
- Varinauskas V, Gervickas A, Kavoliuniene O. Analysis of odontogenic cysts of the jaws. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42:201-207.
- Tay AB. A 5-Year Survey of Oral Biopsies in an Oral Surgical Unit in Singapore: 1993-1997. *Ann Acad Med Singapore*. 1999;28(5):665-71.
- Ledesma-Montes C, Hernandez-Guerrero JC, Garces-Ortiz M. Clinico-pathologic study of odontogenic cysts in a Mexican sample population. *Arch Med Res*. 2000;31(4):373-376.
- Nuñez-Urrutia S, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Retrospective clinicopathological study of 418 odontogenic cysts. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(5):767-73.
- Mosqueda-Taylor A, Irigoyen-Camacho ME, Diaz-Franco MA. Odontogenic cysts. Analysis of 856 cases. *Medicina Oral*. 2002;7:89-96.

Modificările ontogenetice ale compoziției și metabolismului proteinelor matricei organice a țesutului osos al șobolanilor în condiții fiziologice, osteopatie experimentală și la remedierea cu substanțe autohtone

O. Tagadiuc

Biochemistry Laboratory, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
165, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205136. E-mail: olgatagadiuc@gmail.com
Manuscript received July 08, 2011; revised October 03, 2011

Ontogenetic changes in the composition and metabolism of proteins of the bone extracellular matrix of rats under physiological conditions, experimental osteopathy and correction by local remedies

The aim of the study was to determine the ontogenetic dynamics of collagen and free hydroxyproline content and of the activity of cathepsins D, L, B, H and leucine aminopeptidase in the bone tissue of healthy rats, with experimental osteopathy and after correction by cyanobacterial drug BioR, copper coordination compounds CMT-28, CMT-67, and their combinations. The study showed that in healthy animals the bone remodeling processes have a high activity in young and adult animals, which is revealed by the highest concentrations of collagen and hydroxyproline and moderate activity of proteases. At the same time, in old and senile rats the levels of collagen and hydroxyproline are decreased, and the activity of cathepsins increased, reflecting the intensification of bone resorption in the later stages of ontogeny. In the experimental osteopathy, only in females were statistically significant changes observed in collagen and hydroxyproline content and in the activity of lysosomal enzymes in bone tissue, which depended on the ontogenetic stage of development. The impact of cyanobacterial drug BioR, copper coordination compounds CMT-28, CMT-67 and their combinations on the studied parameters depend on the ontogenetic stage of development, as a important number of statistically significant changes were observed in young rats, a moderate number of changes - in adults and very few in old individuals.

Key words: bone tissue, ontogenesis, collagen, hydroxyproline, cathepsins, cyanobacterial remedy, coordination compounds.

Онтогенетические изменения состава и обмена белков внеклеточного матрикса костной ткани крыс в физиологических условиях, экспериментальной остеопатии и при коррекции отечественными средствами

Целью исследования было определение онтогенетических особенностей содержания коллагена, свободного гидроксипролина и активности катепсинов D, L, B, H и лейцинаминопептидазы в костной ткани здоровых крыс, при экспериментальной остеопатии и после коррекции препаратом бактериального происхождения BioR, координационными соединениями меди CMT-28, CMT-67 и их комбинациями. Исследование показало, что у здоровых животных отмечается высокая активность процессов ремоделирования костной ткани у молодых и взрослых особей, у которых выявлены наивысшие концентрации коллагена и гидроксипролина и умеренная активность протеаз. В то же время у старых и сенильных крыс уровень коллагена и гидроксипролина снижается, а активность катепсинов возрастает, что свидетельствует об интенсификации резорбции костной ткани на поздних этапах онтогенеза. При экспериментальной остеопатии только у самок отмечаются статистически достоверные изменения содержания коллагена, гидроксипролина и активности лизосомальных ферментов в костной ткани, которые зависели от онтогенетического этапа развития. Влияние, оказываемое препаратом бактериального происхождения BioR, координационными соединениями меди CMT-28, CMT-67 и их комбинациями на изученные показатели зависят от онтогенетического этапа развития, т.к. значительное количество статистически достоверных изменений были выявлены у молодых крыс, умеренное количество изменений – у взрослых и очень мало у старых особей.

Ключевые слова: костная ткань, онтогенез, коллаген, гидроксипролин, катепсины, цианобактериальный препарат, координационные соединения.

Introducere

Afecțiunile scheletului și ale articulațiilor constituie o problemă deosebit de acută a medicinei contemporane. Declarația de către OMS a perioadei 2000-2010 drept Deceniu al afecțiunilor osteoarticulare, impune necesitatea aprofundării cercetărilor fundamentale în domeniu cu scopul elucidării mecanismelor intime ale metabolismului normal și patologic al țesutului osos, elaborării a noi metode de diagnostic și tratament eficient al maladiilor osoase.

Aplicarea tehnicilor moderne în studiul țesutului osos a avut și are un rol incontestabil în aprofundarea cunoștințelor privind biochimia componentelor organice ale țesutului și a reprezentatului lui cardinal – collagenului. Acesta constituie 90-95% din matricea extracelulară (MEC) a țesutului osos, fiind reprezentat predominant de forma fibrilară tip I $-\alpha 1(I)_2\alpha 2$. Tipurile fibrilare V, XI și XII și formele FACIT, ce sunt asociate cu fibrele de collagen de diametru mare, constituie o cotă minoră cantitativ, dar sunt esențiale în morfogeneza oaselor [1].

Un rol deosebit în metabolismul collagenului și al altor proteine ale matricei extracelulare osoase îl au catepsinele – o clasă de hidrolaze lizozomale, specializate în degradarea proteinelor [2, 3, 4]. Catepsinele sunt implicate în digestia intracelulară a proteinelor îmbătrânite, deteriorate și a produselor degradării lor, precum și a structurilor macro- și supramoleculare ce conțin o parte proteică. Totodată, în cazul stărilor extreme activarea enzimelor proteolitice determină amplificarea formării prin proteoliză parțială a unor compuși biologic activi, care pot interveni în mecanismele de adaptare și compensare prin modularea sintezei proteinelor la toate nivelurile (sinteza ARNm respectiv, sinteza propriu-zisă a proteinei, modificarea posttranslațională) [5]. Este cert că complexul enzimatic lizozomal al celulelor constituie un element cardinal în sistemul de protecție și adaptare a organismului la stările patologice determinate de acțiunea diverselor substanțe toxice exo- și endogene [6, 7].

Publicațiile științifice, la care am avut acces, nu ne-au furnizat informație privind particularitățile de vârstă ale compoziției și metabolismului matricei organice a țesutului osos, în special, ale conținutului de collagen și activității pro-

teazelor, rolul modificărilor acestora în patogenia afecțiunilor osoase, inclusiv a osteoporozei, precum și acțiunea diverselor remedii terapeutice necesare corijării proceselor metabolice dereglate. Astfel, cercetările efectuate în aceste direcții sunt de o incontestabilă actualitate și valoare.

O direcție nouă în cercetarea științifică este identificarea compușilor ce posedă acțiune inhibitoare asupra catepsinelor cu scopul modulării activității lor și ameliorării dereglărilor în stările patologice. Katunuma N. (2011) relatează efectul antiosteoporotic și antimetastatic al inhibitorului catepsinei L – derivatului epoxisuccinatului CLIK-148 [8]. Inhibitorul catepsinei K – AAE-581 (balicatib) este deja în faza a II a testării clinice la pacienții cu osteoartrită [9]. Un interes aparte prezintă studierea acțiunii substanțelor biologic active de origine cianobacteriană, care influențează proliferarea celulelor osoase și sinteza proteinelor și acizilor nucleici în diverse osteopatii. Deosebit de avantajoase par a fi încercările de a stimula osteogeneza și procesele reparatorii în țesutul osos prin utilizarea diferitor compuși ai metalelor de tranziție [10].

În contextul celor menționate anterior, scopul cercetării noastre a fost evaluarea modificărilor nivelului de collagen, hidroxiprolină liberă (HYP) și ale activității catepsinelor D, L, B, H și leucinaminopeptidazei (LAP) la diferite etape ontogenetice de dezvoltare postnatală în țesutul osos în condiții fiziologice normale, osteopatia experimentală (OE) și la administrarea remediei cianobacterian BioR, compușilor coordinațivi ai cuprului CMT-28, CMT-67 și a combinațiilor lor.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 255 de șobolani albi de laborator de ambele sexe, care au fost întreținuți la un regim standard de vivariu.

Animalele au fost divizate în dependență de etapa ontogenetică postnatală de dezvoltare în următoarele loturi experimentale: I – 90 de șobolani tineri, până la maturitatea sexuală (2 luni); II – 78 de șobolani adulți, în perioada reproductibilă (6 luni); III – 54 de șobolani bătrâni, postmenopauzali (18 luni); IV – 33 de șobolani senili (24 luni). Animalele loturilor I-III au fost divizate în următoarele subloturi în funcție de modelul experimental: martor – animale intacte, cărora li

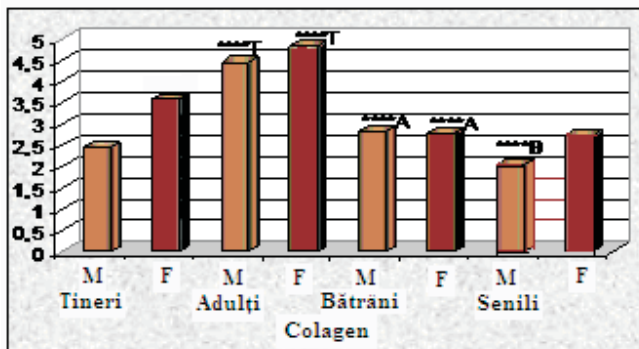


Fig. 1. Modificările ontogenetice ale conținutului de collagen în țesutul osos în condiții fiziologice (mg/g țesut).

s-a administrat ulei de măsline 1 ml/kilocorp; animale cu OE, modelată prin administrarea a 1 ml/kilocorp soluție 50% de CCl_4 în ulei de măsline, bisăptămânal, timp de 8 săptămâni; animale cu OE, cărora li s-a administrat BioR în doză de 1 mg/kilocorp și 2 mg/kilocorp timp de 10 zile; animale cu OE, cărora li s-a administrat CMT-28, CMT-67 și combinațiile CMT-28+BioR și CMT-67+BioR în doză de câte 1 mg/kilocorp fiecare, timp de 10 zile.

La 24 de ore după ultima administrare animalele au fost sacrificate. Oasele femurale au fost extrase, eliberate de țesuturile adiacente și înlăturată măduva osoasă prin spălări repetate cu soluție glaciară de 0,9% de NaCl. În continuare oasele femurale au fost înghețate în azot lichid și supuse triturării până la starea de pulbere. În calitate de mediu de dispersare și pentru demineralizarea țesutului osos a fost utilizată soluția de 0,16 mM EDTA, pH7,4, astfel ca concentrația finală a omogenatului să constituie 1:10.

Determinarea activității enzimatică s-a efectuat în supernatantul obținut la centrifugarea omogenatului osos la 3 000 tur/min timp de 10 min după modificarea procedeele descrise de Barret A. (1977) Korolenko T. și colaut. (1987) pentru catepsinele D și B, de Barret A. (1977) și Табаргарі și colab. (1988) pentru catepsina L, de Jakub K. H. și colab. (1992) pentru catepsina G și de Vafa (1993) pentru leucinaminopeptidază [11].

Dozarea collagenului în țesutul osos triturat în azot lichid până la starea de pulbere s-a efectuat după transformarea collagenului nativ osos în gelatină solubilă la prelucrarea materialului biologic cu o soluție de acid tricloroacetic încălzită până la 90° Celsius și sedimentarea proteinelor necolagenice prin centrifugare. Concentrația de gelatină în supernatantul transparent s-a determinat prin metoda Lowry. Conținutul de collagen a fost exprimat în mg/g țesut. Determinarea conținutului HYP s-a efectuat după procedeul descris de Шараев П.Н. (1981). Cantitatea de hidroxiprolină se exprimă în mmol/g țesut.

Evaluarea statistică a datelor obținute a fost efectuată cu programul computerizat „StatsDirect” și „Statistica 6,0”. Au fost calculate media aritmetică ± eroarea mediei ($X \pm m$). Pentru testarea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate a fost utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p” ($p < 0,05$).

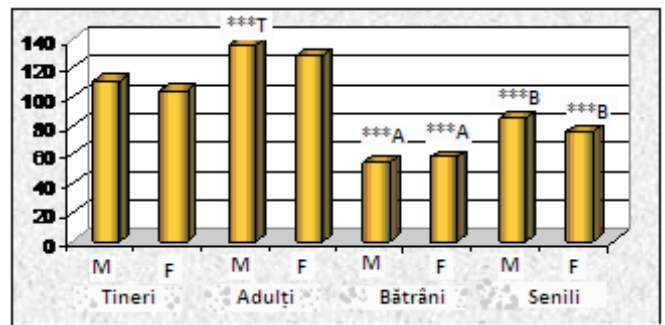


Fig. 2. Modificările ontogenetice ale concentrației hidroxiprolinei în țesutul osos în condiții fiziologice ($\mu\text{mol/g}$ țesut).

Rezultate și discuții

Studiul efectuat a stabilit că la animalele intacte, concentrația de collagen este semnificativ mai mare la șobolanii adulți, comparativ cu toate celelalte loturi studiate, nivelul compusului fiind maxim la această etapă de dezvoltare ontogenetică indiferent de sex (fig. 1). Astfel, la masculii adulți concentrația collagenului este cu 81% ($p < 0,001$), iar la femele - cu 36% ($p < 0,001$) mai mare decât la șobolanii tineri. La etapele ulterioare de vârstă nivelul collagenului scade progresiv. La masculii bătrâni el este cu 42% ($p < 0,001$) mai mic decât la cei adulți, iar la cei senili - cu 27% ($p < 0,001$) mai mic decât la cei bătrâni. La femele s-a stabilit aceeași tendință de micșorare a conținutului de collagen, dar veridică este doar deosebirea în concentrația compusului la animalele bătrâne vs cele adulte ($p < 0,001$).

Rezultatele cercetării atestă modificări ontogenetice similare, statistic concludente ale conținutului HYP cu cele specifice collagenului în țesutul osos al animalelor intacte (fig. 2). S-a stabilit că nivelul HYP crește la masculii adulți, comparativ cu cei tineri (cu 23%, $p < 0,01$), scade la cei bătrâni comparativ cu cei adulți (cu 45%, $p < 0,01$), iar ulterior din nou crește la cei senili comparativ cu cei bătrâni (cu 55%, $p < 0,001$). Modificările sunt analogice la femele, dar relevante sunt doar diferențele dintre conținutul de HYP la animalele bătrâne și cele adulte ($p < 0,001$), precum și la cele bătrâne și senile ($p < 0,005$). Concentrația maximă a HYP s-a înregistrat la animalele adulte, iar minimă la cele bătrâne indiferent de sex animalelor. Deosebiri statistic veridice dependente de sex ale concentrației de HYP s-au constatat doar la șobolanii senili, nivelul fiind mai mic la femele ($p < 0,05$).

Analiza rezultatelor evaluării activității enzimelor studiate a relevat o dinamică ontogenetică analogică a activității catepsinei H și LAP la animalele de ambele sexe și a activității catepsinelor B și D la masculi, activitățile celorlalte enzime, modificându-se în ontogeneză într-un mod particular, specific pentru fiecare enzimă și sexul animalului (tab. 1).

Nu au fost înregistrate modificări statistic concludente ale activității catepsinei D la animalele din loturile ontogenetice succesive - tineri vs adulți, adulți vs bătrâni și bătrâni vs senili. Totodată, la femele în ontogeneză se atestă o creștere lentă, dar progresivă a activității catepsinei D, care atinge la animalele senile valori cu 30% ($p < 0,05$).

mai mari decât la cele tinere. La fel s-au relevat deosebiri dependente de sex ale activității catepsinei D la animalele senile, la care enzima este cu 37% ($p < 0,05$) mai activă la femele, comparativ cu masculii (tab. 1).

Activitatea catepsinei L în țesutul osos al animalelor intacte are dinamică ontogenetică similară la masculii și femele (tab. 1). Astfel, ea crește progresiv, fiind la animalele adulte de ambele sexe mai mare, comparativ cu cele tinere și la cele bătrâne, comparativ cu cele adulte. Valorile specifice masculilor bătrâni sunt cu 87% ($p > 0,05$) mai mari comparativ cu cele depistate la animalele tinere, iar la femele diferența este de 144% ($p < 0,01$). Ulterior, activitatea enzimei scade profund atingând la masculii senili un nivel de 2,5 ori ($p < 0,01$), iar la femele – de 3 ori ($p < 0,05$) mai redus decât la cele adulte. Nu au fost stabilite diferențe dependente de sex ale activității catepsinei L la animalele lotului martor.

Conform cercetărilor noastre (tab. 1), nu se atestă modificări semnificative ale dinamicii ontogenetice a catepsinei B la masculii tineri, adulți, bătrâni, pe când la cei senili activitatea enzimei este semnificativ mai mică, comparativ cu cea specifică animalelor bătrâne (52%, $p < 0,01$). La femele activitatea catepsinei B alternează în loturile ontogenetice succesive. Astfel, la animalele adulte activitatea enzimei scade comparativ cu valorile specifice animalelor tinere cu 31% ($p < 0,05$), la cele bătrâne crește comparativ cu cele adulte (73%, $p < 0,05$), iar ulterior scade din nou la animalele senile (39%, $p < 0,05$).

Analiza rezultatelor obținute ne demonstrează că activitatea catepsinei H în țesutul osos al șobolanilor intacti este maximă în lotul animalelor tinere atât la masculii, cât și la femele (tab. 1). La animalele adulte și bătrâne nivelul catepsinei H este similar și semnificativ mai mic, comparativ cu animalele tinere.

Astfel, activitatea enzimei la masculii adulți și bătrâni este cu cca 60% ($p < 0,05$) mai joasă decât la cei tineri, iar la femele – cu cca 57% ($p < 0,05$). La animalele senile s-a relevat cea mai joasă activitate a catepsinei H atât la masculii, cât și la femele.

Cercetările efectuate au relevat o dinamică ontogenetică similară ca orientare și amplitudine a activității LAP în țesutul osos al animalelor de diferit sex (tab. 1). Pentru animalele tinere de ambele sexe este specifică activitatea maximă a LAP, nivelul respectiv, fiind foarte aproape de activitatea enzimei la animalele bătrâne și senile. Nu s-au stabilit diferențe statistice veridice ale activității LAP la animalele de același sex în aceste loturi ontogenetice. Activitatea LAP la animalele adulte este semnificativ mai joasă decât la cele tinere, diferența fiind la masculii de 44% ($p < 0,01$), iar la femele de 31% ($p < 0,01$).

Cercetarea n-a evidențiat deosebiri dependente de sex ale activității catepsinelor în țesutul osos al animalelor din lotul martor la toate etapele ontogenetice studiate.

Rezultatele evaluării conținutului colagenului și a produsului catabolismului lui – hidroxiprolinei, în țesutul osos al animalelor cu OE la diferite etape ale ontogenezei postnatale sunt reflectate în tab. 2. S-a stabilit că la animalele cu OE nivelul colagenului se modifică statistic veridic doar la femelele tinere, la care s-a constatat o diminuare cu 17% ($p < 0,05$) în raport cu lotul de referință. Dinamica ontogenetică a nivelului de colagen în țesutul osos al animalelor cu OE este similară cu cea stabilită la animalele intacte. Concentrația de colagen crește la animalele adulte atât la masculii, cât și la femele, comparativ cu cele tinere cu, respectiv, 83% ($p < 0,01$) și 54% ($p < 0,001$), iar ulterior descrește la cele bătrâne comparativ cu cele adulte cu 46% ($p < 0,01$) și 35% ($p < 0,001$), respectiv. Nu s-au stabilit diferențe dependente de sex ale nivelului de

Tabelul 1

Activitatea proteazelor în țesutul osos al animalelor martor și cu osteopatie experimentală la diferite etape de dezvoltare ontogenetică

EO	Sex	Lot	Catepsina D μg/s.g țesut	Catepsina L nmol/s.g țesut	Catepsina B nmol/s.g țesut	Catepsina H nmol/s.g țesut	LAP nmol/s.g țesut
Tineri	♂	AI	47,23 ± 3,22	0,24 ± 0,04	54,16 ± 7,25	13,76 ± 2,41	0,18 ± 0,02
		OE	41,62 ± 4,99	0,25 ± 0,05	49,47 ± 6,19	11,26 ± 1,83	0,17 ± 0,02
	♀	AI	41,28 ± 2,45	0,23 ± 0,04	52,88 ± 8,49	11,70 ± 2,78	0,16 ± 0,02
		OE	34,43 ± 2,88§	0,34 ± 0,04	45,84 ± 3,78	9,46 ± 2,35	0,12 ± 0,004§§ #
Adulți	♂	AI	44,51 ± 3,03	0,31 ± 0,05	42,56 ± 2,48	5,08 ± 0,82**T	0,10 ± 0,005**T
		OE	41,02 ± 1,70	0,28 ± 0,05	36,70 ± 3,05	4,57 ± 1,36*T	0,09 ± 0,005**T
	♀	AI	43,81 ± 5,84	0,27 ± 0,05	36,37 ± 2,79*T	4,51 ± 1,17*T	0,11 ± 0,01**T
		OE	42,35 ± 2,64*T	0,30 ± 0,08	29,07 ± 2,71**T	0,57 ± 0,3§ **T	0,085 ± 0,005§§**T
Bătrâni	♂	AI	59,57 ± 10,65	0,45 ± 0,10	58,96 ± 9,33	5,13 ± 1,75	0,15 ± 0,03
		OE	54,19 ± 6,82	1,107 ± 0,14§§§**A	98,13 ± 20,9*A	16,0 ± 6,7	0,16 ± 0,04**A
	♀	AI	47,44 ± 6,19	0,56 ± 0,09**A	63,04 ± 8,61	5,53 ± 1,18	0,14 ± 0,01*A
		OE	58,98 ± 7,0*A	1,02 ± 0,08§§§***A	66,82 ± 9,09**A	8,84 ± 2,96*A	0,138 ± 0,02*A
Senili	♂	AI	51,22 ± 2,60	0,20 ± 0,04**B	28,13 ± 2,36**B	2,66 ± 0,75	0,14 ± 0,02
	♀	AI	53,65 ± 3,05**T	0,19 ± 0,04*B	38,41 ± 4,55*B#	4,46 ± 0,90	0,137 ± 0,02

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală.

Veridicitatea statistică a diferențelor în funcție de vârstă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

Veridicitatea statistică a diferențelor în funcție de sex: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$;

Veridicitatea statistică a diferențelor față de lotul martor: § – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$; §§§ – $p < 0,001$.

colagen la animalele cu OE, indiferent de etapa ontogenetică de dezvoltare.

S-a stabilit că în OE nu se modifică statistic concludent nivelul hidroxiprolinei în țesutul osos, cu excepția femelelor tinere, la care s-a stabilit o creștere cu 21% ($p < 0,05$) a acestui indice (tab. 2). La masculii s-a identificat o dinamică ontogenetică a concentrației HYP similară cu cea specifică animalelor intacte. Astfel, la șobolanii adulți nivelul HYP depășește valorile specifice celor tineri cu 30% ($p < 0,05$), iar la cei bătrâni acesta este cu 42% ($p < 0,01$) mai mic decât la cei adulți. La femele s-a stabilit o diminuare progresivă a nivelului HYP în țesutul osos, valorile minime stabilite la animalele bătrâne fiind cu 56% ($p < 0,001$) mai mici, comparativ cu cele specifice animalelor adulte. Diferențe determinate de sex au fost stabilite la animalele tinere și adulte – la masculii tineri concentrația HYP era cu 19% ($p < 0,05$) mai mică decât la femele, la cei adulți – cu 15% ($p < 0,05$) mai mare în raport cu valorile specifice femelelor.

Cercetările efectuate relevă că activitatea catepsinei D se micșorează la femelele tinere pe fundal de OE cu 17% ($p < 0,05$), iar la masculii scade ne semnificativ cu 12% ($p > 0,05$) (tab. 1). La animalele adulte de ambele sexe și la masculii bătrâni cu OE activitatea catepsinei D nu se modifică, comparativ cu cea specifică animalelor intacte, iar la femelele bătrâne s-a înregistrat o tendință de creștere cu 24% ($p > 0,05$). La femele activitatea catepsinei D crește progresiv în ontogeneză. Astfel, nivelul funcțional al enzimei la femelele adulte este cu 23% ($p < 0,05$) mai mare, comparativ cu cele tinere, iar la femelele bătrâne – cu 39% ($p < 0,05$) mai mare în raport cu cele adulte.

Pe fundal de OE activitatea proteinazei cisteinice – catepsinei L, crește la femelele din toate loturile studiate, dar statistic veridice sunt doar modificările înregistrate la animalele bătrâne

(82%, $p < 0,01$) (tab. 1). Totodată, se modifică dinamica ontogenetică a activității enzimei, ea nu crește progresiv odată cu vârsta, ci alternează de la un lot ontogenetic la altul. La masculii tineri și adulți enzima își menține activitatea aproape de valorile de referință, iar la cei bătrâni crește cu 146% ($p < 0,01$). La masculii se menține dinamica ontogenetică de aceeași orientare a activității catepsinei L identificată și în lotul de referință, ea crește progresiv, fiind la animalele bătrâne de 4,4 ($p < 0,001$) ori mai mare comparativ cu cele tinere.

La animalele cu OE de ambele sexe nu s-au înregistrat modificări statistic veridice ale activității catepsinei B la toate etapele ontogenetice studiate (tab. 1). Totuși, la animalele tinere și adulte activitatea enzimei tinde să se micșoreze, iar la cele bătrâne – să crească. Rezultatele cercetării denotă că pe fundal de OE la animalele adulte, indiferent de sex, activitatea catepsinei B este mai mică comparativ cu cea specifică animalelor tinere, iar la animalele bătrâne ea crește la masculii cu 167% ($p < 0,05$) și la femele cu 130% ($p < 0,01$) față de nivelul specific adulților. Diferențe în funcție de sex ale nivelului funcțional al enzimei nu au fost identificate nici la o etapă ontogenetică studiată.

Pe fundal de OE s-a stabilit o tendință neveridică de diminuare a activității catepsinei H la animalele tinere de ambele sexe și la masculii adulți (tab. 1). La femelele adulte însă activitatea enzimei scade semnificativ sub valorile specifice animalelor intacte cu 87% ($p < 0,05$). Amplificarea nivelului catepsinei H la animalele bătrâne cu OE determină modificarea dinamicii ontogenetice a activității acestei enzime. Astfel, în OE activitatea ei atinge valori maxime la animalele tinere și bătrâne. Nivelul minim al activității catepsinei H s-a relevat la animalele adulte. El era semnificativ mai redus, comparativ cu cel specific animalelor tinere ($p < 0,05$ atât la masculii, cât și la femele) și bătrâne ($p < 0,05$ la femele).

Tabelul 2

Modificările ontogenetice ale indicilor metabolismului proteic în țesutul osos în condiții fiziologice și în osteopatia experimentală

EO	Sex	Lotul	Hyp	Colagen
Tineri	♂	AI	110,46 ± 5,03	2,45 ± 0,13
		OE	105,99 ± 4,32 (-4%)	2,74 ± 0,33 (+ 12%)
	♀	AI	104,66 ± 5,48	3,59 ± 0,17###
		OE	126,46 ± 5,63§# (+21%)	2,98 ± 0,18§ (- 17%)
Adulți	♂	AI	135,46 ± 5,90**T	4,44 ± 0,23***T
		OE	137,27 ± 7,34*T (+1%)	5,02 ± 0,32**T (+ 13%)
	♀	AI	128,67 ± 5,78	4,83 ± 0,18***T
		OE	116,07 ± 4,45# (-10%)	4,59 ± 0,16***T (- 5%)
Bătrâni	♂	AI	54,80 ± 1,46**A	2,82 ± 0,17**A
		OE	52,94 ± 6,54**A (-3%)	2,71 ± 0,21**A (- 4%)
	♀	AI	57,69 ± 5,17***A	2,79 ± 0,17***A
		OE	51,54 ± 3,87***A (-11%)	2,96 ± 0,11***A (+ 6%)

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte, OE – osteopatie experimentală; procentele se dau față de martor.

Veridicitatea diferențelor în funcție de vârstă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

Veridicitatea diferențelor în funcție de sex: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$;

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de referință: § – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$; §§§ – $p < 0,001$.

Rezultatele cercetării efectuate relevă că OE afectează semnificativ activitatea LAP doar la femelele tinere și adulte (tab. 1). Astfel, la femelele tinere activitatea enzimei scade cu 25% ($p < 0,01$), iar la cele adulte - cu 23% ($p < 0,05$) în raport cu valorile înregistrate la animalele intacte.

Amplificarea activității catepsinelor la animalele cu OE, stabilită în cercetările noastre, poate fi un semn al labilizării lizozomilor datorită intensificării proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor în membranele biologice, indusă de CCl_4 și produșii de natură radicalică formați la metabolizarea acestei substanțe toxice. Peroxidarea lipidelor membranare este asociată cu creșterea permeabilității membranelor biologice și eliberarea enzimelor lizozomale, care poate induce amplificarea proceselor de resorbție osoasă. Totodată, creșterea activității catepsinelor poate fi un element cardinal în eliminarea proteinelor deteriorate din țesut, fiind cunoscută implicarea activă a catepsinelor în resorbția osoasă *in vitro* și *in vivo* (Delaisse J.-M, 1991).

Rezultatele evaluării influenței remediei cianobacterian BioR, compușilor coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 și a combinațiilor lor cu BioR asupra metabolismului colagenului în țesutul osos în OE sunt reflectate în tab. 3. Pe fundal de medicație cu BioR nivelul colagenului nu se modifică statistic semnificativ indiferent de doza administrată sau vârsta animalelor. Totuși, la animalele de toate vârstele remediul în doză de 1 mg/kg induce o tendință de creștere a concentrației de colagen față de animalele intacte cu cca 13% și doar la cele bătrâne s-a remarcat o tendință de creștere și față de animalele cu OE (17%).

Administrarea remediei cianobacterian BioR în ambele doze nu induce modificări semnificative ale concentrației HYP în țesutul osos al șobolanilor cu OE indiferent de vârsta lor (tab. 3).

La fel și compușii coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 nu induc modificări statistic concludente ale concentrației de colagen și HYP în țesutul osos al animalelor cu OE (tab. 3). Doar la animalele adulte cu OE nivelul colagenului scade statistic veridic sub influența compusului coordinațiv al cuprului CMT-28 atât în raport cu lotul animalelor intacte (24%, $p < 0,001$), cât și cu patologia netratată (20%, $p < 0,001$). Totodată, compusul CMT-28 determină la animalele adulte creșterea nivelului HYP libere cu 24% ($p < 0,05$), comparativ cu valorile specifice animalelor cu OE netratată.

Tratamentul cu combinația BioR+CMT-28 determină micșorarea concentrației de colagen la animalele tinere cu 18% ($p < 0,05$) și cele adulte - cu 19% ($p < 0,01$) în raport cu animalele intacte și, respectiv, cu 15% ($p < 0,01$) și 12% ($p < 0,05$) la cele adulte și bătrâne, comparativ cu animalele cu OE netratată. Medicația cu CMT-67+BioR produce modificări statistic concludente doar la animalele adulte - reduce nivelul de colagen cu 19% ($p < 0,05$), comparativ cu lotul cu OE (tab. 3).

Combinațiile remediei cianobacterian BioR cu compușii coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 produc modificări semnificative ale concentrației HYP libere la animalele tinere cu OE (tab. 3). Administrarea combinației

CMT-28+BioR și CMT-67+BioR se soldează cu creșterea concentrației HYP libere în țesutul osos, comparativ cu valorile specifice animalelor intacte cu 35% ($p < 0,05$) și, respectiv, cu 30% ($p < 0,05$). Sub influența combinației CMT-67+BioR nivelul HYP libere s-a majorat cu 35% ($p < 0,05$) în comparație cu lotul animalelor cu OE netratată. La animalele adulte CMT-28+BioR determină creșterea concentrației HYP libere cu 22% ($p < 0,01$) peste nivelul înregistrat la animalele cu OE fără medicație, ce depășea cu 10% ($p > 0,05$) valorile de referință. Combinația CMT-67+BioR, de asemenea, amplifică nivelul HYP peste valorile normale și cele specifice animalelor cu OE netratată, dar modificările nu sunt veridice. Nici una din combinațiile studiate nu produce modificări statistic concludente la animalele bătrâne cu OE.

Tabelul 3

Influența remediei cianobacterian BioR, compușilor coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 și combinațiilor lor asupra indicilor metabolismului proteic în țesutul osos în osteopatia experimentală

EO	Lotul de animale	HYP (mM/g țesut)	Colagen (mg/g țesut)
Tineri	OE+BioR 1mg/kg	110,76 ± 5,08	2,76 ± 0,14
	OE+BioR 2mg/kg	120,67 ± 10,15	2,74 ± 0,17
	OE+CMT-28	123,46 ± 5,54\$	2,89 ± 0,29
	OE+CMT-67	140,77 ± 13,41\$	3,34 ± 0,29
	OE+CMT-28+BioR	141,55 ± 10,76\$§	2,95 ± 0,25\$
	OE+CMT-67+BioR	143,30 ± 13,09\$&	3,07 ± 0,32
Adulti	OE+BioR 1mg/kg	146,67 ± 4,76***T	5,02 ± 0,22
	OE+BioR 2mg/kg	149,05 ± 9,20	4,55 ± 0,06
	OE+CMT-28	144,16 ± 8,91&	3,65 ± 0,16\$§\$&&&
	OE+CMT-67	115,09 ± 6,91	4,44 ± 0,26
	OE+CMT-28+BioR	140,99 ± 3,19&&	3,91 ± 0,15\$§\$&&
	OE+CMT-67+BioR	149,95 ± 9,81	4,04 ± 0,15&
Bătrâni	OE+BioR 1mg/kg	63,29 ± 3,92***A	3,16 ± 0,08
	OE+BioR 2mg/kg	54,03 ± 7,40***A	2,85 ± 0,24
	OE+CMT-28	65,91 ± 7,46***A	3,12 ± 0,18
	OE+CMT-67	72,27 ± 11,28**A	3,25 ± 0,18
	OE+CMT-28+BioR	56,29 ± 2,81***A	2,59 ± 0,12
	OE+CMT-67+BioR	59,60 ± 1,46***A	2,84 ± 0,15

Notă: EO – etapă ontogenetică; OE – osteopatie experimentală. Veridicitatea diferențelor în funcție de vârstă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de referință: \$ – $p < 0,05$; § – $p < 0,01$; §§ – $p < 0,001$; Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul cu OE netratată: & – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$; &&& – $p < 0,001$.

Rezultatele cercetărilor efectuate demonstrează că sub influența remediei cianobacterian BioR în ambele doze are lor diminuarea activității catepsinei D (tab. 4). La animalele tinere ea se micșorează comparativ cu lotul animalelor intacte cu 24% ($p < 0,01$) și 34% ($p < 0,001$) la administrarea, respectiv, a dozei de 1 mg/kg și 2 mg/kg. La animalele adulte după tratamentul cu BioR în ambele doze activitatea enzimei scade

Tabelul 4

Influența remediei cianobacterian BioR asupra activității proteazelor în țesutul osos al masculilor cu osteopatie experimentală la diferite etape ontogenetice

EO	Lotul de animale	Catepsina D (ng/s.g)	Catepsina L (nM/s.g)	Catepsina B (nM/s.g)	Catepsina H (nM/s.g)	LAP (nM/s.g)
Tineri	AI	47,23 ± 3,22	0,24 ± 0,04	54,16 ± 7,25	13,76 ± 2,41	0,18 ± 0,02
	OE	41,62 ± 4,99	0,25 ± 0,05	49,47 ± 6,19	11,26 ± 1,83	0,17 ± 0,02
	OE+BioR 1 mg/kg	35,85 ± 1,27§§	0,34 ± 0,06	33,56 ± 2,13§&	4,26 ± 0,84§§§&&	0,106 ± 0,009§§&
	OE+BioR 2 mg/kg	30,95 ± 1,61§§§	0,32 ± 0,05	34,81 ± 1,85§&	4,65 ± 0,92§§§&&	0,112 ± 0,009§§&
Adulți	AI	44,51 ± 3,03	0,31 ± 0,05	42,56 ± 2,48	5,08 ± 0,82**T	0,1 ± 0,005**T
	OE	41,02 ± 1,70	0,28 ± 0,05	36,70 ± 3,05	4,57 ± 1,36*T	0,09 ± 0,005**T
	OE+BioR 1mg/kg	30,73 ± 2,92§§	0,26 ± 0,04	39,02 ± 3,24	3,00 ± 2,22	0,099 ± 0,008
	OE+BioR 2 mg/kg	34,20 ± 2,62§	0,32 ± 0,03	60,83 ± 5,17§§§&&	14,83 ± 2,37§§§&&	0,11 ± 0,009
Bătrâni	AI	59,57 ± 10,65	0,45 ± 0,10	58,96 ± 9,33	5,13 ± 1,75	0,15 ± 0,03
	OE	54,19 ± 6,82	1,107 ± 0,14§§**A	98,13 ± 20,90*A	16,00 ± 6,70	0,16 ± 0,04**A
	OE+BioR 1 mg/kg	44,28 ± 6,90	0,62 ± 0,09&	58,17 ± 11,99	9,35 ± 5,76	0,16 ± 0,02
	OE+BioR 2 mg/kg	50,77 ± 4,95	0,53 ± 0,14&	58,30 ± 11,70	8,52 ± 4,06	0,14 ± 0,006

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală.
 Veridicitatea diferențelor determinate de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001;
 Veridicitatea diferențelor față de lotul animalelor intacte: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,001;
 Veridicitatea diferențelor față de lotul cu OE netratată: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001.

veridic cu 31-33% (p < 0,05), comparativ cu valorile specifice animalelor intacte. Modificările induse de BioR la animalele bătrâne indiferent de doză nu sunt statistic concludente.

Administrarea remediei cianobacterian BioR în ambele doze induce tendințe de creștere a activității catepsinei L în țesutul osos al animalelor tinere (tab. 4). La animalele adulte activitatea enzimei nu se modifică semnificativ. La animalele bătrâne administrarea dozei de 1 mg/kg BioR determină diminuarea activității catepsinei L cu 44% (p < 0,05), iar a dozei de 2 mg/kg – cu 52% (p < 0,05) comparativ cu valorile specifice lotului cu OE netratată. În rezultat activitatea enzimei la animalele acestui lot se deosebea nesemnificativ de valorile normale înregistrate la animalele intacte.

Pe fundal de medicație cu remediu cianobacterian BioR în ambele doze s-a stabilit diminuarea statistic semnificativă a activității catepsinei B la animalele tinere (tab. 4). În doză de 1 mg/kg remediu scade activitatea enzimei cu 38% față de valorile normale și cu 32% față de cele specifice animalelor tinere cu OE (p < 0,05 în ambele cazuri), iar în doză de 2 mg/kg preparatul reduce activitatea enzimei cu 32% și, respectiv, 30% (p < 0,05 în ambele cazuri). La animalele adulte BioR în doză de 1 mg/kg nu produce modificări statistic veridice la animalele cu OE, însă fiind administrat în cantitate dublă acesta amplifică activitatea catepsinei B comparativ cu valorile specifice animalelor adulte cu OE cu 66% (p < 0,01) și cu 43% (p < 0,05) în raport cu ale lotului de referință. La animalele bătrâne administrarea remediei BioR în ambele doze readuce activitatea catepsinei B practic la valorile de referință specifice animalelor intacte.

La finele tratamentului cu remediu BioR, în ambele doze la animalele tinere cu OE s-a înregistrat diminuarea substanțială a activității catepsinei H (tab. 4). Activitatea enzimei scade la administrarea remediei BioR în doză de 1 mg/kg cu 62% (p <

0,01), iar în doză de 2 mg/kg BioR determină reducerea activității catepsinei H cu 59% (p < 0,01) în raport cu patologia netratată, valorile fiind sub nivelul animalelor intacte cu 69% (p < 0,001) și, respectiv, 66% (p < 0,01). La animalele adulte cu OE acțiunea BioR depinde de doza administrată. Astfel, administrarea BioR în doză de 1 mg/kg BioR determină diminuarea activității catepsinei H cu 34% (p > 0,05) comparativ cu lotul cu OE. Fiind administrat în doză de 2 mg/kg remediu menționat contribuie la creșterea substanțială a activității enzimei atât în raport cu patologia netratată (225%, p < 0,01), cât și cu valorile animalelor intacte (192%, p < 0,01).

Administrarea BioR animalelor cu OE se manifestă prin reducerea semnificativă a activității LAP la animalele tinere (tab. 4). Astfel, fiind administrat în doză de 1 și 2 mg/kg, BioR contribuie la scăderea activității enzimei cu 38% (p < 0,05) și, respectiv, cu 34% (p < 0,05) față de valorile depistate la animalele din lotul cu OE netratată. La animalele adulte și bătrâne BioR nu produce modificări ale activității LAP în țesutul osos al animalelor cu OE indiferent de sexul lor.

Studiul efectuat demonstrează că compușii coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT-67 nu induc modificări statistic concludente ale concentrației de colagen și HYP în țesutul osos al animalelor cu OE (tab. 5). Doar la animalele adulte sub influența compusului coordinativ al cuprului CMT-28 are loc diminuarea nivelului colagenului atât comparativ cu lotul animalelor intacte (24%, p < 0,001), cât și cu cel cu OE netratată (20%, p < 0,001). Concentrația de HYP liberă este modificată de compușii testați în țesutul osos doar la animalele adulte. Astfel, la aceste animale medicația cu CMT-28 determină creșterea nivelului HYP libere cu 24% (p < 0,05) comparativ cu valorile specifice animalelor netratate.

Datele cercetărilor experimentale incluse în tabelul 6 demonstrează efectul supresor al compusului coordinativ al

Tabelul 5

Influența compușilor coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT-67 asupra activității proteazelor în țesutul osos al femelelor cu osteopatie experimentală la diferite etape ontogenetice

EO	Lotul de animale	Catepsina D (ng/s.g)	Catepsina L (nmol/s.g)	Catepsina B (nmol/s.g)	Catepsina H (nmol/s.g)	LAP (nmol/s.g)
Tineri	AI	41,28 ± 2,45	0,23 ± 0,04	52,88 ± 8,49	11,70 ± 2,78	0,16 ± 0,02
	OE	34,43 ± 2,88§	0,34 ± 0,04	45,84 ± 3,78	9,46 ± 2,35	0,12 ± 0,004§§
	OE+CMT-67	32,96 ± 1,48§	0,41 ± 0,05§§	35,06 ± 2,61&	5,67 ± 1,22	0,13 ± 0,01
	OE+CMT-28	39,28 ± 2,84	0,34 ± 0,07	35,04 ± 1,71&	2,81 ± 1,06§	0,13 ± 0,009
Adulți	AI	43,81 ± 5,84	0,27 ± 0,05	36,37 ± 2,79*T	4,51 ± 1,17*T	0,11 ± 0,01**T
	OE	42,35 ± 2,64*T	0,30 ± 0,08	29,07 ± 2,71**T	0,57 ± 1,3§**T	0,09 ± 0,005***T§
	OE+CMT-67	28,23 ± 2,83§§&&&	0,36 ± 0,05	48,59 ± 2,35§§&&&	4,47 ± 0,69&	0,13 ± 0,007&&&
	OE+CMT-28	34,34 ± 3,70	0,39 ± 0,05	45,55 ± 4,07§§	2,72 ± 0,68&	0,11 ± 0,01&&
Bătrâni	AI	47,44 ± 6,19	0,56 ± 0,09**A	63,04 ± 8,61*A	5,53 ± 1,18	0,14 ± 0,01*A
	OE	58,98 ± 7,00*A	1,02 ± 0,08§§***A	66,82 ± 9,09**A	8,84 ± 2,96*A	0,138 ± 0,02*A
	OE+CMT-67	42,06 ± 5,21	0,53 ± 0,09&&	46,06 ± 3,36	1,19 ± 1,06§&	0,18 ± 0,02
	OE+CMT-28	50,64 ± 2,63	0,50 ± 0,0&&	74,29 ± 29,32	1,63 ± 1,04§&	0,12 ± 0,01

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală.

Veridicitatea diferențelor determinate de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001;

Veridicitatea diferențelor față de lotul martor: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,005, §§§§ – p < 0,001;

Veridicitatea diferențelor față de lotul cu osteopatie: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001.

cuprului CMT-28 asupra activității catepsinei D la animalele tinere și adulte, care se manifestă prin reducerea activității enzimei cu 20% (p < 0,05) și, respectiv 36% (p < 0,01) comparativ cu valorile de referință. La animalele bătrâne compusul induce o tendință de reducere a activității catepsinei D, dar fără relevanță statistică. Modificările produse de administrarea compusului CMT-67 au fost statistic neconcludente.

Administrarea compușilor coordinativi ai cuprului CMT-28 și CMT-67 contribuie la amplificarea activității catepsinei L la animalele tinere și adulte cu OE, dar semnificative statistic sunt doar modificările induse de CMT-28 la animalele tinere (+ 21%, p < 0,01). La animalele bătrâne s-a

înregistrat o diminuare semnificativă a activității enzimei la administrarea CMT-28 cu 48% (p < 0,01) și la administrarea CMT-67 cu 51% (p < 0,01) în raport cu patologia netratată ce aduce activitatea enzimei la valori apropiate de norma fiziologică (tab. 5).

S-a constatat că CMT-28 și CMT-67 exercită acțiune dependentă de vârstă asupra activității catepsinei B la animalele cu OE (tab. 5). La cele tinere ambii compuși exercită acțiune supresoare, diminuând activitatea catepsinei B cu cca 23% (p < 0,05) în raport cu patologia netratată și cu 34% (p > 0,05) față de valorile normale. La animalele adulte activitatea catepsinei B crește sub influența CMT-28 cu 67% (p < 0,001) peste valorile

Tabelul 6

Influența compusului coordinativ al cuprului CMT-28 în combinație cu remediul cianobacterian BioR asupra activității proteazelor în țesutul osos al femelelor cu osteopatie experimentală la diferite etape ontogenetice

EO	Lotul de animale	Catepsina D (ng/s.g)	Catepsina L (nmol/s.g)	Catepsina B (nmol/s.g)	Catepsina H (nmol/s.g)	LAP (nmol/s.g)
Tineri	AI	41,28 ± 2,45	0,23 ± 0,04	52,88 ± 8,49	11,70 ± 2,78	0,16 ± 0,02
	OE	34,43 ± 2,88§	0,34 ± 0,04	45,84 ± 3,78	9,46 ± 2,35	0,12 ± 0,004§§
	OE+CMT-28+BioR	35,00 ± 3,02	0,37 ± 0,05§	30,74 ± 1,38§&&	3,89 ± 0,91§&	0,12 ± 0,007§
Adulți	AI	43,81 ± 5,84	0,27 ± 0,05	36,37 ± 2,79*T	4,51 ± 1,17*T	0,11 ± 0,01**T
	OE	42,35 ± 2,64*T	0,30 ± 0,08	29,07 ± 2,71**T	0,57 ± 1,3§**T	0,085 ± 0,005***T§
	OE+CMT-28+BioR	31,40 ± 5,71	0,49 ± 0,05§§	55,88 ± 5,29§§&&	6,36 ± 1,61&	0,16 ± 0,01§&&&
Bătrâni	AI	47,44 ± 6,19	0,56 ± 0,09**A	63,04 ± 8,61*A	5,53 ± 1,18	0,14 ± 0,01*A
	OE	58,98 ± 7,00*A	1,02 ± 0,08***A§§	66,82 ± 9,09**A	8,84 ± 2,96*A	0,138 ± 0,02*A
	OE+CMT-28 +BioR	48,48 ± 3,04	0,58±0,09&&	42,02 ± 2,85&	12,92 ± 10,24§	0,13 ± 0,009

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE – osteopatie experimentală.

Veridicitatea diferențelor determinate de vârstă: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001;

Veridicitatea diferențelor față de lotul martor: § – p < 0,05; §§ – p < 0,01; §§§ – p < 0,005, §§§§ – p < 0,001;

Veridicitatea diferențelor față de lotul cu osteopatie netratată: & – p < 0,05; && – p < 0,01; &&& – p < 0,001.

specifice animalelor cu OE netratată, depășind astfel cu 34% ($p < 0,01$) nivelul de referință, iar la administrarea compusului CMT-67 are loc o intensificare a activității enzimei cu 57% și, respectiv, 25% ($p < 0,01$). La animalele bătrâne compuşii studiați nu induc modificări concludente ale activității catepsinei B.

Ca și în cazul catepsinei B compuşii coordinațivi ai cuprului CMT-28 și CMT-67 contribuie la diminuarea activității catepsinei H la animalele tinere cu OE, dar această scădere este veridică doar în cazul administrării CMT-67 față de nivelul de referință (76%, $p < 0,05$). La animalele adulte cu OE tratamentul cu compuşii testați determină creșterea activității catepsinei H – sub influența CMT-28 aceasta crește de 7,8 ori ($p < 0,05$), atingând practic valorile animalelor intacte. Administrarea CMT-67, deasemenea, se soldează cu amplificarea activității catepsinei H comparativ cu lotul cu OE netratată, dar modificările nu sunt veridice. La animalele bătrâne cu OP experimentală compuşii testați exercită o acțiune supresoare marcată asupra activității catepsinei H. La șobolanii cărora li s-a administrat CMT-28 ea este cu 86% ($p < 0,05$), iar la cei cărora li s-a administrat CMT-67 – cu 82% ($p < 0,05$) mai joasă decât la animalele cu patologia netratată. În rezultat activitatea catepsinei H scade semnificativ la animalele acestei etape ontogenetice de dezvoltare sub nivelul normal (cu 78%, respectiv, și 70%, $p < 0,05$ în ambele cazuri).

Compușii testați contribuie la creșterea activității LAP la animalele tinere și adulte cu OE (tab. 5). La animalele tinere amplificarea activității enzimei este neconcludentă, aceasta menținându-se sub nivelul normal specific animalelor intacte. La animalele adulte cu OE activitatea LAP crește cu 53% ($p < 0,001$) sub influența CMT-28 și cu 29% ($p < 0,01$) la administrarea CMT-67 peste nivelul înregistrat la animalele netratate, în rezultat nivelul funcțional al enzimei nu se mai deosebește de cel normal. La animalele bătrâne modificările induse de administrarea compuşilor coordinațivi studiați au fost statistic neconcludente.

La administrarea combinației CMT-28+BioR s-a constatat că aceasta contribuie la micșorarea concentrației de collagen la

animalele tinere (18%, $p < 0,05$) și adulte (19%, $p < 0,01$) cu OE comparativ cu animalele intacte, iar la cele adulte (15%, $p < 0,01$) și bătrâne (12%, $p < 0,05$) în raport cu animalele cu OE netratată. Medicația cu CMT-67 în combinație cu BioR produce modificări statistic concludente doar la animalele adulte (19%, $p < 0,05$) comparativ cu lotul cu OE netratată (fig. 3).

Combinațiile compuşilor coordinațivi CMT-28 și CMT-67 cu remediul cianobacterian BioR produc modificări semnificative ale concentrației HYP la animalele tinere cu OE. Astfel, administrarea CMT-28+BioR se soldează cu creșterea concentrației HYP în țesutul osos în raport cu valorile fiziologice normale cu 35% ($p < 0,05$), iar CMT-67+BioR – cu 30% ($p < 0,05$). La animalele adulte CMT-28+BioR determină creșterea concentrației HYP libere cu 22% ($p < 0,01$) peste nivelul înregistrat la animalele cu OE netratată, ceea ce corespunde cu valorile de referință ale animalelor intacte. Combinația CMT-67+BioR, de asemenea, amplifică nivelul HYP peste norma fiziologică și cel specific animalelor cu OE netratată, dar modificările nu sunt veridice. Nici una din combinațiile studiate nu produce modificări statistic veridice la animalele bătrâne cu OE.

Datele obținute relevă că administrarea combinațiilor CMT-28+BioR și CMT-67+BioR influențează nesemnificativ activitatea catepsinei D în țesutul osos al animalelor cu OE indiferent de etapa ontogenetică de dezvoltare. Excepție constituie lotul animalelor adulte cu OE, supuse medicației cu CMT-67+BioR, la care activitatea enzimei s-a diminuat cu 32% ($p < 0,01$) față de valorile normale (tab. 6, tab. 7).

S-a constatat faptul că compusul coordinațiv al cuprului CMT-28 în combinație cu BioR exercită acțiune dependentă de vârstă asupra activității catepsinei L în țesutul osos al animalelor cu OE (tab. 6). La animalele tinere și adulte cu OE combinația menționată induce o tendință neveridică de amplificare a activității enzimei în raport cu patologia netratată și, în rezultat, activitatea ei depășește valorile martor cu 61% ($p < 0,05$), respectiv și 82% ($p < 0,01$). La animalele bătrâne

Tabelul 7

Influența compusului coordinațiv al cuprului CMT-67 în combinație cu remediul cianobacterian BioR asupra activității proteazelor în țesutul osos al masculilor cu osteopatie experimentală la diferite etape ontogenetice

EO	Lotul de animale	Catepsina D (ng/s.g)	Catepsina L (nmol/s.g)	Catepsina B (nmol/s.g)	Catepsina H (nmol/s.g)	LAP (nmol/s.g)
Tineri	AI	47,23 ± 3,22	0,24 ± 0,04	54,16 ± 7,25	13,76 ± 2,41	0,18 ± 0,02
	OE	41,62 ± 4,99	0,25 ± 0,05	49,47 ± 6,19	11,26 ± 1,83	0,17 ± 0,02
	OE+ CMT-67 +BioR	38,86 ± 3,91	0,36 ± 0,05	38,92 ± 2,93	6,34 ± 1,32§	0,13 ± 0,008§§
Adulți	AI	44,51 ± 3,03	0,31 ± 0,05	42,56 ± 2,48	5,08 ± 0,82**T	0,1 ± 0,005**T
	OE	41,02 ± 1,70	0,28 ± 0,05	36,70 ± 3,05	4,57 ± 1,36*T	0,09 ± 0,005**T
	OE+ CMT-67 +BioR	30,05 ± 3,35§§	0,46 ± 0,06&	63,08 ± 6,60§§&&	14,59 ± 2,5§§&&	0,12 ± 0,008&
Bătrâni	AI	59,57 ± 10,65	0,45 ± 0,10	58,96 ± 9,33	5,13 ± 1,75	0,15 ± 0,03
	OE	54,19 ± 6,82	1,107 ± 0,14**A§§	98,13 ± 20,90*A	16,00 ± 6,70	0,16 ± 0,04**A
	OE+ CMT-67 +BioR	65,11 ± 14,17	0,74 ± 0,17	74,95 ± 15,31	10,02 ± 5,72	0,16 ± 0,01

Notă: EO – etapă ontogenetică; AI – animale intacte; OE osteopatie experimentală.

Veridicitatea diferențelor determinate de vârstă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

Veridicitatea diferențelor față de lotul martor: § – $p < 0,05$; §§ – $p < 0,01$; §§§ – $p < 0,001$;

Veridicitatea diferențelor față de lotul cu osteopatie: & – $p < 0,05$; && – $p < 0,01$; &&& – $p < 0,001$.

cu OE activitatea catepsinei L cu 43% ($p < 0,01$) și revine în cadrul normal la animalele intacte. Remarcăm că combinația CMT-67+BioR amplifică activitatea catepsinei L la animalele tinere și adulte cu OE față de animalele netratate, creșterea fiind relevantă doar la cele adulte (64%, $p < 0,05$) (tab. 7). Sub influența combinației CMT-67+BioR la animalele bătrâne are loc o reducere nesemnificativă a activității enzimei în raport cu OE netratată.

Cercetarea efectuată denotă că administrarea combinată a CMT-28 și BioR induce modificări neunivoce ale activității catepsinei B la animalele din toate grupele ontogenetice studiate (tab. 7). Astfel, la animalele tinere și bătrâne cu OE combinația menționată contribuie la diminuarea activității catepsinei B, pe când la cele adulte tratamentul determină creșterea capacității catalitice a enzimei. Combinația CMT-67+BioR induce modificări statistic veridice ale activității catepsinei B doar la animalele adulte, la care s-a stabilit o creștere a activității enzimei cu 72% ($p < 0,01$) peste valorile specifice animalelor netratate și cu 48% ($p < 0,05$) peste valorile normale (tab. 8).

Datele obținute denotă o diminuare semnificativă a activității catepsinei H la animalele tinere cu OE produsă de acțiunea combinată a compușilor coordinați ai cuprului cu BioR (tab. 6, tab. 7). Combinația CMT-28+BioR scade activitatea enzimei cu 59% ($p < 0,05$), iar CMT-67+BioR – cu 44% comparativ cu nivelul specific animalelor cu OE netratată. Mai mult decât atât, ambele combinații testate contribuie la reducerea substanțială a activității enzimei în raport cu valorile de referință. Medicația cu combinațiile cercetate se soldează cu stimularea concludentă a activității catepsinei H la animalele adulte cu OE, iar la animalele bătrâne doar combinația CMT-28+BioR contribuie la amplificarea activității catepsinei H în țesutul osos al animalelor cu OE cu 46%, ceea ce determină o depășire a valorilor de referință cu 134% ($p < 0,05$). Sub influența combinației CMT-67+BioR la animalele bătrâne cu OE activitatea catepsinei H a manifestat o tendință neveridică de diminuare 37% ($p > 0,05$).

Cercetarea efectuată demonstrează că administrarea combinată a CMT-28+BioR nu influențează gradul de inhibiție a activității LAP la animalele tinere provocată de OE, care se menține la valori reduse sub nivelul fiziologic normal (tab. 7). La animalele adulte combinația menționată contribuie la activizarea LAP care depășește cu 88% ($p < 0,001$) nivelul depistat la animalele netratate și cu 46% ($p < 0,01$) valorile de referință. La animalele bătrâne combinația CMT-28+BioR nu induce modificări substanțiale ale activității LAP. Tratamentul cu CMT-67+BioR contribuie la reducerea activității LAP la animalele tinere în raport cu valorile normale cu 38% ($p < 0,01$). La animalele adulte această combinație amplifică activitatea LAP cu 33% ($p < 0,05$) peste nivelul depistat la animalele cu OE. La animalele bătrâne combinația CMT-67+BioR nu induce modificări ale activității LAP (tab. 7).

Astfel, preparatele studiate exercită influențe potente asupra principalei proteine a țesutului osos – colagenului, precum și asupra activității enzimelor responsabile de degradarea lui. Este certă acțiunea selectivă a compușilor studiați asupra indicilor metabolismului proteic, care depinde nu numai de

structura chimică, doza remedului testat și combinațiile utilizate, dar și de etapa de dezvoltare ontogenetică a animalului experimental.

Concluzii

1. În țesutul osos, la etapele ontogenezei postnatale, se produc modificări de intensitate diferită ale indicilor metabolismului proteic ce se manifestă prin niveluri maxime ale concentrațiilor de colagen și hidroxiprolină și activitate moderată a catepsinelor lizozomale la animalele tinere și adulte. La etapele ontogenetice avansate (la animalele bătrâne) are loc diminuarea conținutului de colagen și hidroxiprolină, pe fundal de activare a enzimelor lizozomale ce denotă accelerarea resorbției țesutului specifică perioadelor de involuție tisulară.

2. În osteopatia experimentală se constată modificări dependente de sex ale metabolismului proteic: la masculi concentrațiile colagenului, hidroxiprolinei și activitatea catepsinelor lizozomale în țesutul osos nu sunt afectate notabil, pe când la femele au fost identificate modificări statistic semnificative dependente de etapa ontogenetică de dezvoltare.

3. Remediu cianobacterian BioR, compușii coordinați ai cuprului CMT-28 și CMT-67 și combinațiile lor cu BioR induc modificări dependente de etapa ontogenetică de dezvoltare a nivelului colagenului, hidroxiprolinei și activității catepsinelor lizozomale în țesutul osos al animalelor cu OE, schimbările fiind mai pronunțate de o intensitate sporită la animalele tinere, moderate la cele adulte și mai puțin semnificative la șobolanii bătrâni.

Bibliografie

1. Роби ПГ. Биохимия кости. В: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Под ред. Риггз Б.Л., Мелтон Л. Дж. III. СПб.: БИНОМ, «Невский диалект». 2000;57-84.
2. Демпстер ДВ. Ремоделирование кости. В: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Под ред. Риггз Б.Л., Мелтон Л. Дж. III. СПб.: БИНОМ, «Невский диалект». 2000;85-108
3. Ivanova S, Repnik U, Bojic L, et al. Lysosomes in apoptosis. *Methods Enzymol.* 2008;442:183-99.
4. Герасимова АМ, Борзова НЮ, Керимкулова НВ, и др. Катепсин D – его физиологическая роль и использование в медицине. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2009;3:3-5.
5. Bhaumik SR, Malik S. Diverse regulatory mechanisms of eukaryotic transcriptional activation by the proteasome complex. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2008;43(6):419-33.
6. Kroemer G, Jaattela M. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:886-897.
7. Skrzydlewska E, Szmitkowski M, Farbiszewski R. Activity of cathepsin G, elastase, and their inhibitors in plasma during methanol intoxication. *J Toxicol Environ Health.* 1999;23;57(6):431-42.
8. Katunuma N. Structure-based development of specific inhibitors for individual cathepsins and their medical applications. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011;87(2):29-39.
9. Vasiljeva O, Reinheckel T, Peters C, et al. Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. *Curr Pharm Des.* 2007;13(4):387-403
10. Ma ZT, Yamaguchi M. Stimulatory effect of zinc on deoxyribonucleic acid synthesis in bone of newborn rats: enhancement with zinc and insulin-like growth factor-I. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(3):158-163.
11. Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V, ș. a. Investigații biochimice. Micrometode. Elaborare metodică. Vol. II. Ch.: Elena V. I. SRL, 2010;104.

Modificări imagistice ale pancreasului la copiii cu fibroză chistică

*S. Șciuca¹, O. Turcu¹, V. Moroșanu², Iu. Crijanovschi³, I. Cuticari³

¹Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

²Scientific Research Institute of Mother and Child Health Care, ³Medical Center „Excellence”
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322552391. E-mail: ssciuca@rambler.ru

Manuscript received July 27, 2011; revised October 5, 2011

Imaging changes of the pancreas in patients with cystic fibrosis

The ultrasound assessment of a 60 children with CF and 70 healthy children revealed a significantly ($p < 0.001$) increased dimensions of the pancreas in children with CF aged up to 10 years in comparison to children from the control group of the same age. The CF progression lead to dramatic reduction ($p < 0.001$) in the pancreas dimensions in patients with CF older than 10 years. Computed tomography of the pancreas in 14 children with cystic fibrosis identify an advanced pancreatic atrophy, with reduced volume in 81.81% cases, significantly lipid involution, and calcification in the lumen of pancreatic ducts.

Key words: cystic fibrosis, pancreas, ultrasound, computed tomography.

Изменения при лучевом исследовании поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом

Ультразвуковое исследование 60 детей с муковисцидозом и 70 здоровых детей показало достоверное ($p < 0,001$) увеличение размеров поджелудочной железы у детей с муковисцидозом младше 10 лет по сравнению с детьми из контрольной группы того же возраста. Прогрессия муковисцидоза привела к резкому снижению ($p < 0,001$) размеров поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом старше 10 лет. Компьютерная томография поджелудочной железы у 14 детей с муковисцидозом выявила значительную атрофию поджелудочной железы, с уменьшением объемов 81,81% случаев, с жировой инволюцией и кальцификатами в просвете протоков поджелудочной железы.

Ключевые слова: муковисцидоз, поджелудочная железа, ультразвуковое исследование, компьютерная томография.

Introducere

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă patologie ereditară, fiind condiționată de disfuncția regulatorului transmembranar al fibrozei chistice (CFTR) cu rol de canal pentru transportul ionilor de clor [3]. Acest defect determină o vâscozitate excesivă a secrețiilor glandelor exocrine, iar în rezultat se dezvoltă modificări ale mai multor sisteme și organe, cum ar fi sistemul respirator, aparatul digestiv, sistemul reproductiv [3]. Simptome gastrointestinale apar la 85-90% dintre copiii cu fibroză chistică [2, 3, 9].

Deși evoluția și prognosticul FC sunt, în principal, determinate de severitatea afectării pulmonare, evaluarea leziunilor pancreatice pot avea un rol clinic important la screening-ul pacienților cu risc crescut pentru colonizarea timpurie a arborelui bronșic cu germeni agresivi [2]. Unele studii din domeniu [1, 2, 6] au relatat, că pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină realizează colonizarea căilor respiratorii cu *Pseudomonas aeruginosa* la o vârstă mai precoce, ceea ce prezintă un impact negativ în evoluția și durata vieții pacienților cu FC.

Afectarea pancreatică este un element patogenetic important în realizarea clinică a fibrozei chistice, fiind caracterizată de insuficiență pancreatică exocrină, care se dezvoltă la 85-90% pacienți cu FC de la vârsta precoce a sugarului și provoacă steatoree, flatulență, dureri abdominale [2, 3, 6, 8, 9]. Denumirea maladiei de fibroză chistică reflectă modificările caracteristice ale pancreasului, care se realizează prin fenomene de substituție a țesutului pancreatic exocrin cu țesut fibros și adipos [1, 4, 6]. Leziunile pancreatice sunt rezultatul obstrucției canalelor

excretorii de secreții vâscoase [2, 9]. Procesele inflamatorii și de atrofie ale pancreasului la pacienții cu fibroză chistică sunt bine identificate prin explorări imagistice de ultrasonografie [1, 4, 5, 7] și tomografie computerizată spiralată [1, 6]. Atunci când diagnosticul de FC este dubios, constatările determinate la examenul imagistic al pancreasului pot fi utile în confirmarea maladiei [1, 4].

Scopul studiului: realizarea examenului ultrasonografic și prin tomografie computerizată a pancreasului pentru estimarea modificărilor pancreatice caracteristice fibrozei chistice.

Material și metode

Metodologia studiului a preconizat realizarea examenului ultrasonografic al pancreasului la 60 de pacienți cu fibroză chistică și la 70 de copii condiționat sănătoși din lotul de referință. În cadrul examenului ultrasonografic au fost apreciate dimensiunile, ecogenitatea și omogenitatea pancreasului. Unii pacienți cu fibroză chistică au beneficiat de explorări imagistice prin tomografie computerizată spiralată a pancreasului, care a permis evaluarea dimensiunilor glandei și modificărilor patologice posibile ale structurilor glandei pancreatice.

Pentru cercetarea ultrasonografică a pancreasului copiii cu fibroză chistică au fost separați în 7 loturi conform normativelor de vârstă ale dimensiunilor pancreasului: I grup – 9 sugari, al II grup – 12 copii cu vârsta de 1-4 ani, al III grup – 11 copii de 4-7 ani, al IV grup – 5 copii de 7-9 ani, al V grup – 3 copii de 10-12 ani, al VI grup – 4 pacienți de 12-14 ani și al VII grup – 11 pacienți mai mari de 15 ani. Pentru fiecare grup de vârstă al copiilor cu fibroză

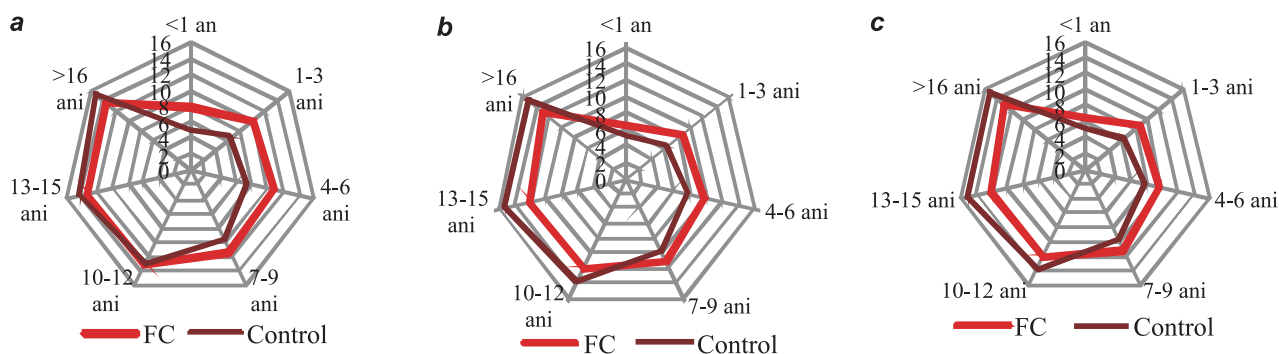


Fig. 1. Examenul ultrasonografic al pancreasului la copiii cu FC
(a – compartimentul cefalic, b – corpul pancreasului, c – compartimentul caudal).

chistică au fost selectați câte 10 copii condiționat sănătoși cu aceeași parametri de vârstă.

Rezultate și discuții

La examenul ultrasonografic al organelor abdomenului au fost determinate dimensiunile liniare ale pancreasului, care au inclus trei compartimente anatomice ale pancreasului: cefalic, caudal și corpul. La copiii sugari cu fibroză chistică au fost depistate modificări patologice importante ale pancreasului, comparativ cu copiii din grupul martor. Astfel, regiunea cefalică a pancreasului la copiii cu fibroză chistică din acest lot a prezentat dimensiuni de $8,0 \pm 0,84$ cm, comparativ cu $5,10 \pm 0,10$ cm ($p < 0,0001$) la copiii sugari cu statut de martor. Mărimi crescute simțitor au fost apreciate și în cazul corpului (corpul: $6,66 \pm 0,66$ cm vs $5,20 \pm 0,13$ cm; $p < 0,02$), precum și al regiunii caudale ($8,77 \pm 0,77$ cm vs $5,60 \pm 0,16$ cm; $p < 0,0001$) a pancreasului la sugarii cu fibroză chistică, comparativ cu copiii condiționat sănătoși din același grup de vârstă. Dimensiuni semnificativ majorate ale pancreasului au fost constatate și la copiii cu fibroză chistică din grupurile de vârstă 1-3 ani, 4-6 ani și 7-9 ani față de parametrii glandei pancreatice la copiii condiționat sănătoși de aceeași vârste. Astfel, regiunea cefalică pentru aceste trei loturi de copii cu fibroză chistică a avut dimensiuni de $10,0 \pm 0,60$ cm, $10,72 \pm 0,48$ cm și $11,40 \pm 0,40$ cm respectiv, valori semnificativ sporite în comparație cu acești parametri la copiii din grupul martor: $6,60 \pm 0,22$ cm ($p < 0,001$), $7,30 \pm 0,33$ cm ($p < 0,001$), $9,60 \pm 0,22$ cm ($p < 0,001$) respectiv. Evaluarea comparativă a regiunii corpului pancreatic la copiii cu fibroză chistică din aceste trei grupuri de vârstă (1-3 ani, 4-6 ani și 7-9 ani) și copiii condiționat sănătoși a evidențiat modificări patologice importante pentru pacienții cu fibroză chistică: $8,75 \pm 0,64$ cm vs $6,40 \pm 0,16$ cm ($p < 0,001$), $9,72 \pm 0,48$ cm vs $7,70 \pm 0,30$ cm ($p < 0,001$) și $11,20 \pm 0,73$ cm vs $9,60 \pm 0,26$ cm ($p < 0,02$) respectiv. O tendință similară a fost identificată și la evaluarea regiunii caudale a pancreasului la copiii din grupurile de vârstă menționate mai sus. Astfel, segmentul caudal pentru copiii de 1-3 ani a prezentat valori de $10,75 \pm 0,61$ cm în cazul pacienților cu fibroză chistică și de $7,0 \pm 0,14$ cm pentru copiii din grupul martor ($p < 0,001$), pentru copiii de 4-6 ani au fost semnalate dimensiuni de $11,91 \pm 0,41$ cm vs $7,80 \pm 0,38$ cm ($t = 7,47$; $p < 0,001$), iar pentru copiii de 7-9 ani – $12,40 \pm 0,51$ cm vs $9,90 \pm 0,23$ cm ($p < 0,001$) (fig. 1).

Majorarea dimensiunilor pancreasului, determinate prin explorări ultrasonografice al abdomenului, este un marker al inflamației acestei glande. Inflamația pancreasului este rezultatul proceselor de obstrucție a ducturilor pancreatice cu secret extrem de vâscos, care este responsabil de procesele de autoliză cu enzime pancreatice restante. Aceste modificări sunt inițiate din primul an de viață, ceea ce poate fi confirmat prin dimensiuni semnificativ majorate ale pancreasului chiar la copiii sugari cu fibroză chistică, comparativ cu sugarii condiționat sănătoși. Sunt descrise procese de substituție a țesutului glandular pancreatic cu țesut fibro-adipos, care au loc în procesul dezvoltării intrauterine a fătului cu fibroză chistică [1, 5].

Evoluția progresivă a fibrozei chistice prin modificări fibrochistice și substituția adipoasă a țesutului pancreatic conduc la reducerea dramatică a dimensiunilor pancreasului către vârsta de 10 ani. Acest fapt este demonstrat prin examenul ultrasonografic al pancreasului la pacienții cu fibroză chistică. Aprecierea dimensiunilor pancreasului la pacienții cu fibroză chistică de 10-12 ani a decelat valori de $13,0 \pm 0,57$ cm (capul pancreasului), $12,0 \pm 0,57$ cm (corpul), $13,0 \pm 0,57$ cm (coada), care au fost similare parametrilor determinați la copiii din grupul martor: $13,00 \pm 0,47$ cm ($p > 0,5$), $13,80 \pm 0,48$ cm ($p < 0,02$) și $13,90 \pm 0,50$ cm ($p > 0,5$) respectiv. La copiii cu fibroză chistică mai mari de 13 ani, dimensiunile pancreasului se reduc semnificativ față de indicii identificați la copiii condiționat sănătoși de aceeași vârstă. În acest mod, pentru pacienții cu fibroză chistică de 13-15 ani au fost determinate dimensiuni micșorate ale tuturor compartimentelor pancreasului: $13,25 \pm 0,47$ cm (capul pancreasului), $12,25 \pm 0,47$ cm (corpul), $14,0 \pm 0,71$ cm (coada), comparativ cu copiii din grupul martor: $14,30 \pm 0,21$ cm ($p < 0,02$), $15,20 \pm 0,13$ cm ($p < 0,0001$) și $15,20 \pm 0,13$ cm ($p < 0,1$) respectiv. Pentru pacienții cu fibroză chistică care au depășit vârsta de 16 ani diferențele în dimensiuni devin și mai esențiale: diametrul de $13,25 \pm 0,47$ cm pentru regiunea cefalică, $12,25 \pm 0,47$ cm pentru corpul pancreatic și $14,0 \pm 0,71$ cm a regiunii caudale comparativ cu parametrii pancreasului din grupul martor: $15,10 \pm 0,37$ cm ($p < 0,001$), $15,40 \pm 0,33$ cm ($p < 0,0001$) și $15,80 \pm 0,32$ cm ($p < 0,01$) respectiv (fig. 1).

Evaluarea modificărilor structurale la examenul ultrasonografic al pancreasului a presupus examinarea ecogenității și

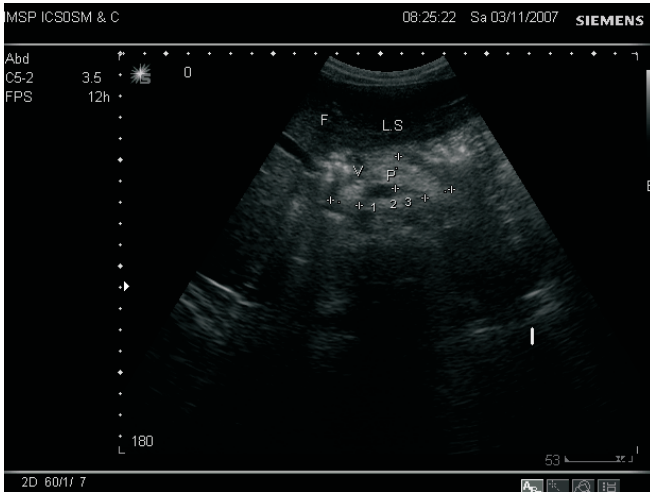


Fig. 2. Examenul ultrasonografic al pancreasului unui copil cu fibroză chistică.

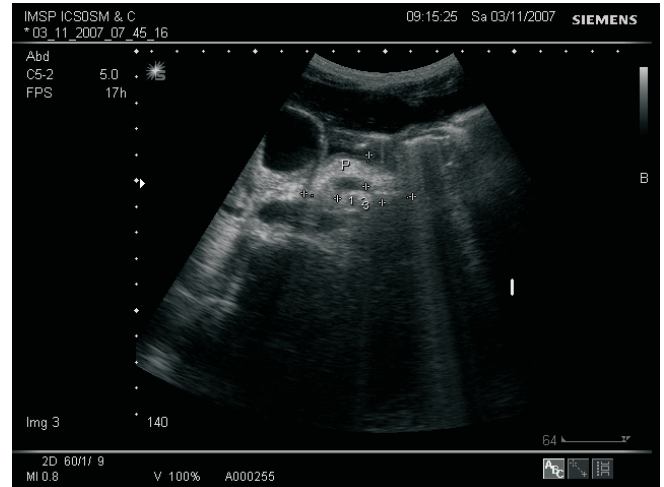


Fig. 3. Examenul ultrasonografic al pancreasului unui copil cu fibroză chistică.

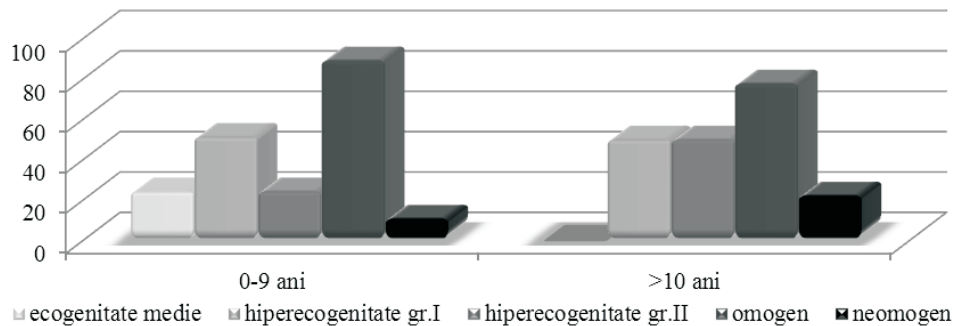


Fig. 4. Modificările ultrasonografice ale pancreasului, determinate la copiii cu fibroză chistică.

omogenității acestuia. Substituția grăsoasă a pancreasului și dezvoltarea țesutului fibros la examenul ecografic sunt exprimate prin creșterea ecogenității, iar formarea de microchisturi prin dilatarea ducturilor pancreatice – prin neomogenitatea texturii pancreasului [1, 5]. Imaginea ultrasonografică permite vizualizarea unui pancreas de dimensiuni majorate și cu o ecogenitate sporită de gradul I (fig. 2) sau II (fig. 3), neomogen cu sectoare de hiper- și hipoechogenitate, care atestă prezența de microchisturi și țesut fibros, care substituie structurile exocrine ale pancreasului [1, 4].

Examinarea pacienților cu fibroză chistică a stabilit o creștere a ecogenității structurii tisulare la 83,63% copii. Cercetarea conform vârstei a modificărilor ecogenității pancreasului a evidențiat 24,32% copii cu fibroză chistică sub vârsta de 10 ani, la care ecogenitatea pancreasului nu a fost modificată patologic. În cazul hiperecogenității tisulare identificate la acest grup de vârstă au predominat schimbările ușoare de gradul I la 51,36% copii, versus 24,32% copii cu modificări avansate de gradul II ale ecogenității pancreatice. La copiii cu fibroză chistică, care au depășit vârsta de 10 ani, au fost determinate modificări mai avansate ale structurii tisulare a pancreasului, iar ecogenitatea medie a pancreasului nu a fost identificată la pacienții acestui grup de vârstă. Concomitent a fost notată creșterea cazurilor cu hiperecogenitate de gradul II până la 50% copii peste 10 ani versus 24,32% copii mai mici de această vârstă (fig. 4).

Investigarea omogenității structurii pancreasului la pacienții cu fibroză chistică sub vârsta de 10 ani a relatat modificări relaționale cu vârsta pacienților cu fibroză chistică. Astfel, la copiii mai mici de 10 ani, doar în 10,81% cazuri a fost determinată structura neomogenă a pancreasului versus 22,22% cazuri în grupul pacienților mai mari de 10 ani.

Evaluarea ecogenității și omogenității pancreasului la examenul ultrasonografic în cazul copiilor din grupul

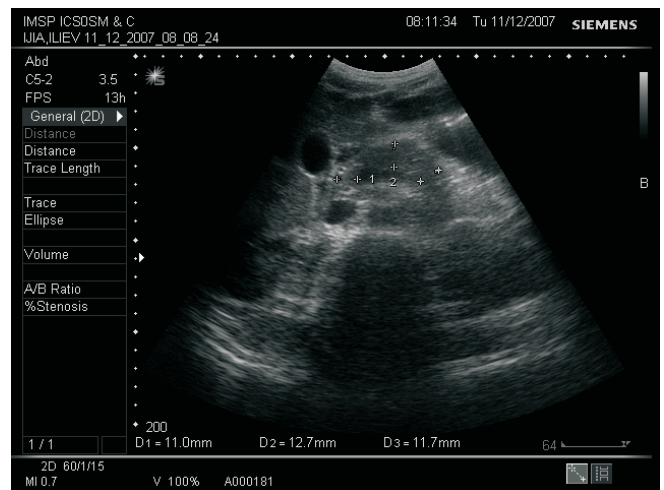


Fig. 5. Imaginea ultrasonografică a pancreasului unui pacient condiționat sănătos.

de control nu a relevat modificări patologice ale acestor parametri (fig. 5). Astfel, pancreasul la copiii din grupul martor a prezentat dimensiuni obișnuite vârstei, de ecogenitate medie, similară cu cea a ficatului și cu o structură omogenă (fig. 5).

Cercetările din studiul prezent au evidențiat modificări specifice ale pancreasului, condiționate de vârsta pacienților cu fibroză chistică. Aceste imagini reflectă mecanisme fiziopatologice evolutive în pancreas la pacienții cu fibroză chistică. Inițial obturarea ducturilor pancreatice cu secreții vâscoase condiționează retenția enzimelor în acinusuri și, deci în final, a proceselor inflamatorii cu majorarea dimensiunilor și ecogenității țesutului pancreasului. Retenția secrețiilor pancreasului în ducturile pancreatice, la etape mai avansate ale maladei, condiționează modificări ireversibile de substituție fibroadipoasă a țesutului acinar. În rezultat, pancreasul se reduce în dimensiuni și prezintă o ecogenitate important sporită din cauza prezenței unei cantități semnificative de țesut fibros [1, 4, 6].

Pentru obiectivizarea și detalizarea modificărilor paternului structurii pancreasului la pacienții cu fibroză chistică a fost apreciată prin tomografie computerizată spiralată cu contrast a abdomenului, efectuată pentru 14 pacienți cu fibroză chistică cu vârsta 5-18 ani.

Au fost investigați aceeași parametri studiați în cadrul examenului ultrasonografic, cum ar fi dimensiunile celor trei regiuni anatomice ale pancreasului (capul, corpul, coada), omogenitatea structurii tisulare și prezența incluziunilor patologice.

Aprecierea dimensiunilor pancreasului la copiii cu fibroză chistică mai mari de 10 ani a confirmat reducerea dimensiunilor tuturor compartimentelor glandei pancreatice. Astfel, în 81,81% cazuri pancreasul s-a prezentat mult atrofiat, micșorat în volum.

Tomografia computerizată a pancreasului a permis specificarea modificărilor structurale ale acestuia. Arhitectonica țesutului pancreatic a prezentat o involuție lipidică semnificativă, care a substituit structurile glandulare exocrine în 78,32% cazuri examinate. Aspectul septat al pancreasului vizualizat reflectă hipertrofia țesutului fibros, caracteristică pentru modificările evolutive din fibroza chistică, care a fost determinat în cazul a 33,67% copii din studiu (fig. 6).

Microchisturi ale ducturilor pancreatice, caracteristice pentru modificările în fibroza chistică, au fost redată prin structura neomogenă a pancreasului cu sectoare mici hipocogene la 61,37% pacienți (fig. 6). Ductul Wirsung în cazul pacienților cu fibroză chistică, evaluați prin tomografie computerizată spiralată, nu a fost dilatat, de asemenea nu au fost

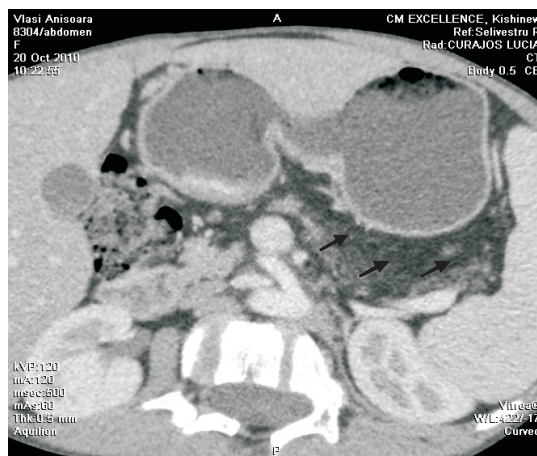
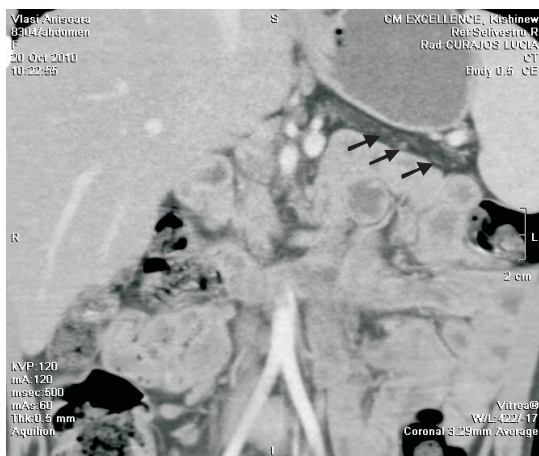


Fig. 6. Atrofia pancreasului la pacienții cu fibroză chistică.

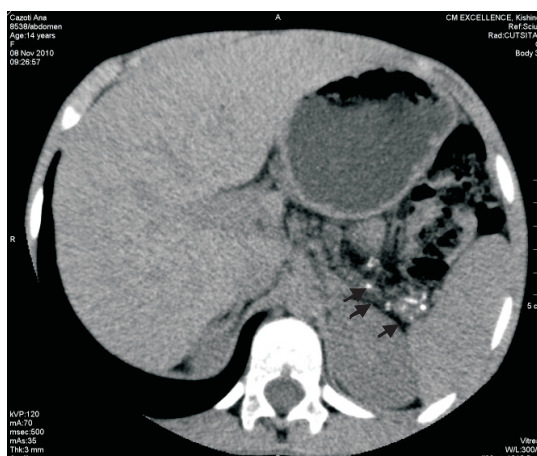


Fig. 7. Litiiza pancreatică identificată prin tomografie computerizată abdominală la copiii cu fibroză chistică.

identificate chisturi mari, care pentru fibroza chistică prezintă o incidență mai rară în alte studii.

Conform datelor din literatura de specialitate, calcificări în lumenul ducturilor pancreatice sunt modificări rar întâlnite la pacienții cu fibroză chistică [1, 6], iar în studiul nostru pancreolitiaza a fost identificată la 14,28% pacienți. Calcinatele multiple au fost localizate în regiunile corpului și caudală ale pancreasului, având dimensiuni, variind de la 2,1 mm până la 3,5 mm. Examenul ultrasonografic al organelor abdominale la acești copii nu a fost informativ pentru depistarea litiazei pancreatice, diagnosticată printr-un procedeu înalt informativ, cum ar fi tomografia computerizată (fig. 7).

Metodele imagistice contemporane permit vizualizarea modificărilor pancreasului, care în fibroza chistică este organul digestiv primar afectat prin defectul genetic.

Modificările patologice ale pancreasului sunt identificate de la vârste precoce la pacienții cu fibroză și necesită o monitorizare în dinamică pentru identificarea proceselor evolutive caracteristice. Metoda cea mai informativă în evaluarea gradului de afectare a pancreasului este tomografia computerizată a pancreasului, care permite vizualizarea celor mai mici subtilități ale afectării pancreatice.

Concluzii

Modificările ultrasonografice ale pancreasului la pacienții cu fibroză chistică se caracterizează inițial prin dimensiuni semnificativ ($p < 0,001$) majorate și ecogenitate ușor sporită (51,36%), ceea ce denotă procese inflamatorii tisulare, care în istoricul ulterior al maladiiei, după vârsta de 10 ani, evoluează

prin reducerea importantă ($p < 0,01$) și ecogenitate progresiv crescută (100%), reflectând procesele de substituție fibroadipoasă a țesutului glandular.

Tomografia computerizată evidențiază modificări morfologice specifice ale arhitectonicii pancreasului, exprimate prin substituția adipoasă a țesutului pancreasului (78,32%) și prezența calculilor intraductali (14,28%) la pacienții cu fibroză chistică, care nu au fost semnalate la examenul ultrasonografic.

Bibliografie

1. Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. *AJR*. 2005;184:1305-1309.
2. Chaudry G, Navarro O, Levine D, et al. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2006;36:233-24.
3. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
4. Haber H. Cystic Fibrosis in Children and Young Adults: Findings on Routine Abdominal Sonography. *AJR*. 2007;189:89-99.
5. McHugo M. Ultrasound findings in children with cystic fibrosis. *British Journal of Radiology*. 1987;60:137-141.
6. Soyer P. Cystic Fibrosis in Adolescents and Adults: Fatty Replacement of the Pancreas – CT Evaluation and Functional Correlation. *Radiology*. 1990;210(3):611-615.
7. Șciuca S, Turcu O, Moroșanu V, ș. a. Modificările sistemului digestiv la copiii cu mucoviscidoză. În: Culegeri de Materialele ale Conferinței naționale cu participare internațională "Mucoviscidoza la copii". Chișinău, 2008;68-71.
8. Каширская НЮ. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепато-билиарной системы у больных муковисцидозом: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001.
9. Каширская НЮ, Капранов НИ. Поражение органов пищеварения и их коррекция при муковисцидозе. *Русский медицинский журнал*. 1997;14(5):892-898.

Aspecte anamnezice și clinico-paraclinice ale defectului septal atrial la copii

N. Mătrăgună, O. Culicova, S. Tanasoglo, *S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, T. Guțu

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology
20/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322208881. E-mail: cojocarusetlana@rambler.ru
Manuscript received August, 2011; revised October, 2011

Anamnesis, clinical and laboratory aspects of atrial septal defects in children

Congenital heart defects have an important role in child diseases by increasing the absolute incidence and in relation to other malformations. The determination of teratogenic agents in realizing cardiac organic changes is an important issue for primary prevention and reduction of morbidity, mortality and disability by congenital heart malformations. In this study we included 110 children with congenital heart defects with atrial septal defect, which were examined by anamnestic, clinical and laboratory aspects in the preoperative period. The achieved results have demonstrated the association of atrial septal defect with aggravated obstetric history and multiple teratogenic factors in the first weeks of pregnancy at parents with an advanced age at conception on the background of many maternal diseases.

Key words: atrial septal defect, primary prevention, teratogenic agents.

Анамнестические, клинические и лабораторные аспекты дефекта межпредсердной перегородки у детей

Врожденные пороки сердца играют важную роль в заболеваемости детей из-за увеличения абсолютной и относительной частоты по отношению к другим врожденным порокам развития. Определение тератогенных факторов, способствующих органическим изменениям, является важным вопросом для первичной профилактики и снижения заболеваемости, смертности и инвалидности от врожденных пороков сердца. В это исследование были включены 110 детей с дефектом межпредсердной перегородки, у которых были исследованы анамнестические, клинические и лабораторные аспекты в предоперационном периоде. Полученные данные продемонстрировали ассоциацию дефекта межпредсердной перегородки с отягощенным акушерским анамнезом, влиянием тератогенных факторов в первые недели беременности, поздней беременностью, материнскими заболеваниями.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, первичная профилактика, тератогенные факторы.

Introducere

Malformațiile cardiace congenitale (MCC) reprezintă totalitatea anomaliilor structurale ale inimii prezente la naștere, fiind rezultatul unei alterări a dezvoltării embriologice cardiovasculare [1, 8].

Incidența malformațiilor cardiace congenitale este în continuă creștere, fiind raportată în literatura de specialitate la nivel mondial, nașterea anuală a 40 de mii de nou-născuți. Mai mulți autori estimează frecvența de apariție, care variază în medie de la 0,8 – la 1,2% dintre toți nou-născuții. Din totalul malformațiilor prevalența celor cardiace congenitale este de 30% [4, 5, 6].

Mortalitatea copiilor primului an de viață prin malformații cardiace congenitale și complicații importante este de 70–90%, din care până la 33% survin în decursul perioadei neonatale (0-28 zile), iar 3–5% apar în prima săptămână de viață. După primul an de viață mortalitatea este mai redusă, totodată, în perioada de la 1 an la 15 ani, decesul survine la mai mult de 5% din copii [5, 7].

După datele American Heart Association, cele mai frecvent întâlnite malformații cardiace cărora le revine 80% sunt: 1) defectul septal ventricular – 14-17%; 2) persistența canalului arterial – 12%; 3) defectul septal atrial – 8-10%; 4) stenoză pulmonară – 8%; 5) stenoză aortică – 5%; 6) coarctația de aortă – 8-11%; 7) tetralogia Fallot – 9-12%; 8) transpoziția de vase mari – 10-11% [5, 8, 9].

Defectul septal atrial (DSA) este o malformație cardiacă congenitală, în care există o comunicare anormală între atriile. Există 3 tipuri de DSA:

- DSA de tip *ostium primum* este situat în partea de jos a septului atrial și este aproape întotdeauna însoțit de o anomalie a valvei mitrale și/sau valvei tricuspide. DSA de tip *ostium primum* rar se închide de la sine și intervenția chirurgicală este aproape întotdeauna necesară;

- DSA de tip *ostium secundum* este situat în zona *foramen ovale*. În timpul dezvoltării fetale există o comunicare normală la nivelul septului atrial numită *foramen ovale* (gaură ovală), care este acoperită de septul *primum*. După naștere, atunci când presiunea crește în atriul stâng și plămâni încep să funcționeze (să oxigeneze sângele), septul *primum* ar trebui să închidă *foramen ovale*. DSA de tip *ostium secundum* apare atunci când septul *primum* este absent sau anormal;

- DSA de tip sinus venos este situat în partea de sus a septului atrial. Potrivind datelor statisticii defectul septal ventricular tip *ostium secundum* ocupă 70%; *ostium primum*

– 15%; *venosus sinus* – 15%; sindromul Lyutembashe este de 0,4% din toate cazurile de defect septal atrial, o combinație de defect septal atrial cu prolaps de valvă mitrală – 10-20%; gen dominant – feminin (2:01 - 3:01) [1, 5, 8, 9, 10].

Cea mai vulnerabilă perioadă privind influența factorilor de risc asupra dezvoltării cardiovasculare este săptămâna a 2-8 a embriogenezei. Printre factorii cauzali se numără: infecții materne (infecții intrauterine, rujeola, infecții respiratorii virale); folosirea medicamentelor (consumul preparatelor hormonale, antiinflamatoarelor nesteroidiene, anticonvulsivelor, tranchilizantelor, a vitaminei A, a antibioticelor); obiceiuri dăunătoare – fumatul, folosirea alcoolului și preparatelor narcotice; bolile cronice ale mamei (diabet zaharat, boli autoimune, malformații cardiace congenitale, patologii reno-urinare, HTA, obezitate, anemie, epilepsie); factori toxici externi [2, 3, 7, 12, 15, 16].

Actuală este și problema diagnosticării precoce a MCC, la fel și inițierea unui tratament adecvat și oportun până la dezvoltarea insuficienței cardio-circulatorii (ICC) severe. Tratamentul chirurgical la timp este remediul cel mai real eficace a MCC, ce previne dezvoltarea ICC congestive severe [3, 4, 6, 10, 12, 13].

Importanța socio-economică a problemei abordate este determinată de gradul înalt al mortalității și morbidității și afectarea calității vieții acestor pacienți.

Material și metode

În perioada anilor 2010-2011, în secția cardiopediatrie a IMSP SCMC “V. Ignatenco” au fost internați 110 copii cu DSA.

Metodele de examinare: prin anchetare, unde s-au inclus: acuzele la internare, anamneza bolii, istoricul vieții (greutatea la naștere, vârsta gestațională, vârsta părinților la conceperea copilului, prezența sau absența factorilor teratogeni în primele 8 săptămâni de sarcină); anamneza eredo-colaterală, datele examenului obiectiv, comorbidități. Examinările instrumentale au inclus: electrocardiograma în 12 derivații standard la viteza de 50 mm; aparatul “Cardiomax Facuda” Japonia; Echo-CG cu Doppler – aparatul Siemens sonoline versa + cu transductor 2-4 mHZ (Germania), cu aprecierea următorilor parametri: AS, DTD VS, SIV, FE, VD, AD, AP, PSAP. Radiografia cutiei toracice s-a efectuat la aparatul Phillips „BAKY DIAGNOSE”, apreciindu-se indicele cardiotoracic și semnele de hipertensiune pulmonară.

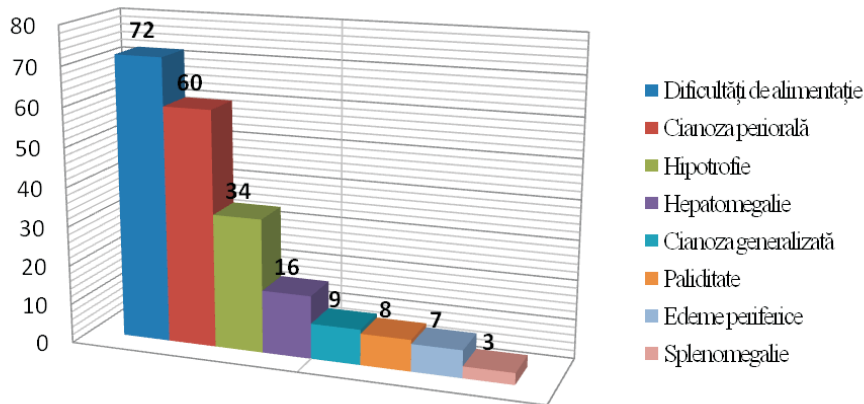


Fig. 1. Semnele clinice în diagnosticul DSA.

Rezultate obținute

În studiu au fost incluși 110 copii neoperați cu defect septal atrial. Conform genului, raportul era următorul: 1,2:1,0 și predominau băieții – 60 la 50 de fete. Cele mai frecvent întâlnite tipuri de DSA a fost *foramen ovale* patent – 61,0%, *ostium secundum* – 37,0%, *ostium primum* - la 2,0%. DSA combinat s-a depistat în 43,9% din cazuri, cea mai frecventă combinație – cu defectul septal ventricular (DSV) - în 21,8%, cu stenoza arterei pulmonare – 9,9%, cu CAV – 8,2% și transpoziția vaselor magistrale - 3,0%.

DSA s-a diagnosticat la copiii primului an de viață în 84,4%, dintre care în 69,1% - până la vârsta de 6 luni, iar 14,5% - după 6 luni de viață. Până la 3 ani aceste MCC au fost depistate la 4,55%, de la 3-6 ani – la 7,3%, mai rar după vârsta de 6 ani – 3,6%.

Acuzele părinților copiilor diagnosticați cu MCC în primul an de viață au fost: prezența dificultăților în timpul alimentației în 72,5% cazuri, și adaus redus în greutate – 33,6% din cazuri. La acest grup de copii DSA a fost precoce diagnosticat din cauza prezenței semnelor de IC: cianoză periorbitală – 59,9%, cianoză generalizată – 9,08%, paliditatea tegumentelor – 7,7% dintre cazuri. Edeme periferice au fost prezente la 7,3% din totalul copiilor cu DSA, hepatomegalie – 16,3%, iar splenomegalie în 2,7%, fiind criterii de IC progresivă. La toți copiii au fost prezente semne clinice pentru IC, predominant clasa I – 57,2% și clasa II – 27,2%, câte 3,6% – clasa funcțională III-IV NYHA (fig. 1).

Estimarea comorbidităților și fonului premorbid a demonstrat că 61,7% dintre copii au suportat maladii recurente

ale aparatului respirator - bronșite acute, bronhopneumonii; la 61,7% din copii au fost prezente semne de encefalopatie hipoxică, iar la 30,0% – anemii ferodeficitare. O treime dintre copii au fost malnutriți, dintre care, în stare de hipotrofie gr. I – 21,8%, gr. II – 8,17%, gr. III – 3,6%. Patologia cromosomală a fost depistată la 12,2% – boala Down.

Analizând datele anamnezice s-a observat o anamneză obstetricală agravată în 30% prin nașteri premature, avorturi spontane, feți morți în antecedente. Prezența factorilor teratogeni ca profesia părinților legată de diferite noxe (lacuri, vopsele, produse petroliere), în primele 8 săptămâni de sarcină, s-au înregistrat în 6,4% dintre cazuri. Toxicoză în primul trimestru de sarcină a fost prezentă în 75,5%, gestoza tardivă - la 2,7% dintre mame.

Vârsta părinților la conceperea copilului mai mare de 35 de ani s-a depistat la 4,5% dintre mame și 18,1% dintre tăți, iar vârsta mai mică de 18 ani a fost prezentă la 4,5% dintre mame. Din istoricul vieții copiilor cu MCC s-a constatat nașterea prematură în 11,0% din cazuri și masa la naștere < 2500 grame – 9% din cazuri. Dintre maladiile materne în timpul primului trimestru de sarcină pe primul loc se află infecțiile uro-genitale (citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), chlamidii) în 62,7% din cazuri, pe locul II – infecțiile respiratorii acute (în 27,5% cazuri) și locul III – anemiile ferodeficitare - în 14,5% din cazuri. Prezența MCC la mamele copiilor din studiu a fost estimată în 6,4%, pe când la rudele de generația a II s-a înregistrat numai în 4,5% din cazuri (fig. 2).

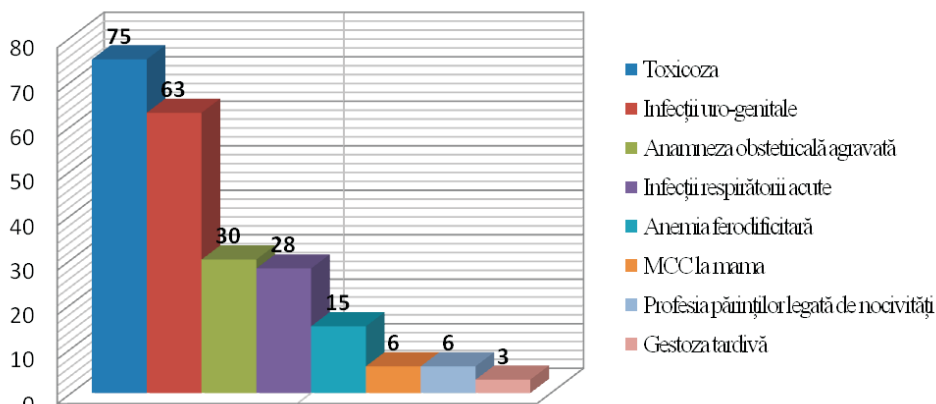


Fig. 2. Factorii predispozanți.

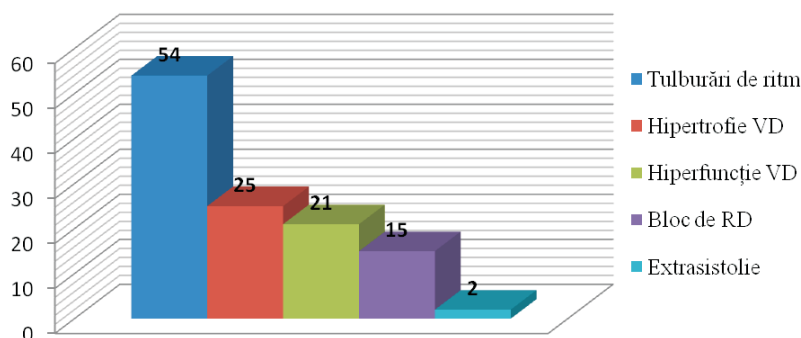


Fig. 3. Schimbări la ECG.

Rezultatele ECG au demonstrat suprasolicitarea compartimentului drept al cordului: semne de hiperfuncție a miocardului ventriculului drept (VD) au fost înregistrate în 20% cazuri, iar de hipertrofie a ventriculului drept (VD) – 24,5% de copii, devierea axei electrice spre dreapta la 21,0% de copii. Totodată, semne de hipertrofie a ventriculului stâng (VS) au fost depistate în 59,0% cazuri, posibil din cauza combinațiilor de MCC. Diferite tulburări de ritm cardiac au fost înregistrate în 53,3% cazuri, dintre care aritmii sinusale – 26,3%, tahiaritmii – 22,7%, bradiaritmii – 3,6%, extrasistole supraventriculare și ventriculare – în 1,8% cazuri. Tulburări de conductibilitate: bloc incomplet de ramură dreaptă s-a înregistrat în 11,8% cazuri (tab. 3), iar conform datelor din literatura de specialitate, astfel de tulburări de conductibilitate, se depistează în 80-85% de MCC cu DSA (fig. 3).

Conform datelor Echo-CG+ Doppler în 66,3% cazuri s-a depistat șunt stânga-dreapta. HTP ușoară a fost depistată în 8,2% cazuri, moderată – în 9,0% cazuri, severă – 6,3% cazuri. Dimensiuni DSA de 2-3 mm au fost depistate în 52,4% cazuri, 4-6 mm – 12,6% cazuri, 7-10 mm – 3,6% cazuri. Radiografia cardio-pulmonară a depistat mărirea cordului în diametru transversal spre stânga în 40,8% cazuri, spre dreapta – în 14% cazuri, bilateral – în 12,7% cazuri. Semne de HTP la radiografia cardio-pulmonară s-au înregistrat în 34,0% din cazuri.

Concluzii

1) Dintre factorii potențiali cu acțiune teratogenă asupra aparatului cardiovascular în primele 6-8 săptămâni ar fi infecția urogenitală (CMV, HSV, Chlamidii) - 63,0%, urmată de prezența infecțiilor respiratorii acute la mamă (27,45%), alte nocivități fiind prezente doar la 6,35% cazuri, astfel, depistarea precoce a acestor factori ar favoriza prevenirea și apariția cazurilor noi de malformații cardiace congenitale.

2) Anamneza obstetricală agravată prin toxemie gestațională în 75,5% cazuri, urmată de nașteri premature, avorturi spontane, feți morți în antecedente (30%) și într-un procentaj mai mic – vârsta înaintată a părinților la conceperea copilului.

3) Diagnosticul precoce al defectului septal atrial a fost stabilit în primul an de viață la 84,4%, dintre care la 69,1% - până la vârsta de 6 luni, ceea ce limitează instalarea unor complicații majore cardio-vasculare și facilitează termenul de rezolvare chirurgicală.

4) Investigațiile uzuale: electrocardiograma, ecocardiografia cu Doppler color și radiografia cardio-pulmonară, rămân investigații de primă linie la etapa precoce de depistare, contribuind la identificarea anomaliilor cardiovasculare anatomice, realizând o evaluare hemodinamică completă, surprinzând modificările fiziopatologice și răsunetul defectului septal atrial (hipertrofia și dilatarea cavităților, modificarea vascularizației pulmonare).

Bibliografie

1. Bolger AP, Coats Andrew JS, Gatzoulis MA. Congenital heart disease: the original heart failure syndrome. *European Heart Journal*. 2003;24(10):970-976.
2. Martje HL, ban der Wal, Tiny Jaarsma, et al. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *European Heart Journal*. 2006;27:434-440.
3. Rosenthal D, Christian MR, Edens E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(12):1313-33.
4. Hoffman JJ, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am. Heart J*. 2004;147:425-439.
5. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot Natasja MS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC). *European Heart Journal*. 2010;31(23):2915-2957.
6. Beckman DA. Prescribed drugs, therapeutic agents and fetal teratogenesis. Reece EA, Hobbins JC, eds. *Medicine of the Fetus and Mother*. 2-nd ed. Philadelphia PA: Lippincott-Raven Publishers, 1999;289-313.
7. Chairperson John, Deanfield Erik, Thaulow, et al. Management of Grown Up Congenital Heart Disease Guidelines. *Circulation*. 2006;113:151-151.
8. Garry D Webb. Congenital Heart Disease. In: Braunwald's Heart. Disease. 2006;1459-1553.
9. Vaidyanathan By Balu, Krishna Kumar R. The Global burden of congenital Heart Disease. *Congenital Cardiology Today*. 2005;3(10):14.
10. Kisslo J. Essentials of echocardiography. Congenital heart disease. 2005.
11. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2007;115:3015-3038.
12. Hoch M, Netz H. Heart failure in pediatric patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005;53(Suppl. 2):S129-34.
13. Botto LD, Erickson JD, Mulinare J, et al. Maternal fever, multivitamin use and selected birth defects: evidence of interaction? *Epidemiology*. 2003;13:485-488.
14. Berger John. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease. *Medscape Cardiology*. 2007.

Particularitățile troficii peretelui aortei la persoane de vârstă înaintată

N. Frunțașu

Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
192, Stefan cel Mare Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: + 37322220688. Em: curiermed@usmf.md
Manuscript received August, 2011; revised October 03, 2011

The specific features of aortic wall nutrition of elderly people

The questions under consideration in this article refer to the specific features of the aortic wall nutrition of elderly people. Particular attention has been paid to the study of the critical areas of the vessel wall. As a rule, their vastness correlates with vessel-wall thickness and age of a person, who have donated the materials for examination. *Vasa vasorum* and "critical areas" of aortic wall have been revealed through histological and histometric studies. The index intima/media, the thickness of vascular membrane {choroid} (internal, middle and external), and total thickness of aortic wall have been established – these are the parameters, which characterize the specific features of the vessel wall nutrition.

Key words: human aorta, venerable age, vessel wall nutrition, *vasa vasorum*.

Особенности питания стенки аорты у людей преклонного возраста

В статье рассматриваются вопросы, связанные с особенностями питания стенки аорты у людей преклонного возраста. Обращается внимание на «критические зоны» сосудистой стенки. Как правило, их обширность коррелирует с толщиной сосудистой стенки и возрастом лиц, от которых берется материал для исследования. *Vasa vasorum* и «критические зоны» стенки аорты были выявлены гистологическими и гистометрическими методами. Был установлен индекс интима/медиа, а также толщина сосудистых оболочек (внутренней, средней и наружной) и общая толщина стенки аорты – параметры, которые характеризуют особенности питания сосудистой стенки.

Ключевые слова: аорта человека, преклонный возраст, трофика сосудистой стенки, сосуды сосудов.

Introducere

Frecvența înaltă a afecțiunilor cardiovasculare, în special a aterosclerozei, a maladiei hipertensive, complicațiile lor, gradul sporit de invaliditate și mortalitate, servesc drept argumente incontestabile întru studierea cât mai meticuloasă a aparatului cardiovascular, inclusiv în aspect morfologic, morfometric, tensometric ș. a.

Aorta reprezintă vasul principal cu funcție conducto-distribuitoare a sângelui arterial pentru tot corpul uman. Cele menționate ne-au atras atenția asupra studierii aortei umane, în special a modificărilor ei de vârstă.

E cunoscut faptul că asigurarea peretelui aortei cu substanțe nutritive și oxigen are loc pe 2 căi: 1 - prin difuziune a substanțelor sus-nominalizate nemijlocit din sângele care circulă prin aortă; 2 - prin intermediul *vasa vasorum* ale peretelui aortic, existența cărora este cunoscută demult [5, 11, 14, 6, 12, 1, 3, 15, 4, 8, 13, 7]. Concomitent cu colagenizarea peretelui vascular și creșterea în el a conținutului polimerilor stabili, tot mai multe *vasa vasorum* apar din contul celor intramurale deja existente. Însă, la persoane de vârstă înaintată, în peretele aortei numărul *vasa vasorum* se reduce de 2-2,5 ori pe unitate de suprafață – de la 120-130, la nou-născuți, până la 30-40 de vase pe un cm² - spre vârsta de 70 ani [2].

Conform relațiilor [10], sistemul vascular la embrion începe să se dezvolte atunci când difuzia nu mai poate asigura necesitățile metabolice ale celulelor care proliferază intens. Autorii citați vorbesc despre procesul așa - numit vasculogeneză. Însă acest principiu poate fi extrapolat și

referitor la angiogeneza *vasa vasorum* în peretele aortei umane în legătură cu creșterea grosimii peretelui vascular. De remarcat că în literatura de specialitate modernă apariția vaselor sangvine poate fi redată prin termenii „vasculogeneză” și „angiogeneză”, deoarece timp îndelungat acești termeni erau tratați drept noțiuni sinonime. Astfel, prin vasculogeneză se subînțelege formarea vaselor cu participarea celulelor predecesoare. Cele menționate se referă atât la dezvoltarea vaselor sangvine în aspect filogenetic, cât și în ontogeneza embrionară. Termenul angiogeneză presupune dezvoltarea vaselor noi din altele deja existente în organismul dat; fenomenul este cunoscut și sub denumirea de angiogeneză secundară. El are loc în vindecarea plăgilor, în incapsularea corpurilor eterogene, în organizarea hematoamelor, în instalarea căilor circulatorii colaterale, în evoluția tumorilor etc. Așadar, în prezent termenul „vasculogeneză” are limite mai restrânse în raport cu cele ce deseori i se atribuie. Deci el prevede apariția celulelor endoteliale numai primar, din celule predecesoare mezenchimale.

Printre sursele bibliografice recente la temă, un deosebit interes prezintă relatarea T. Hacina [16]. Autoarea descrie *vasa vasorum internae* în porțiunea ascendentă a aortei umane, ele fiind o sursă importantă de asigurare a nutriției peretelui vascular.

Scopul. Actualul studiu are drept scop reliefaarea particularităților troficii peretelui aortei la persoane de vârstă înaintată – presenilă și senilă.

Material și metode

În investigațiile proprii accentul a fost pus pe studierea angiogenezei secundare în peretele aortei umane, inclusiv în sectoarele în care se conțin plăci aterosclerotice sau alte afecțiuni. Materialul a fost colectat de la cadavre ale persoanelor de vârstă presenilă și senilă (de la 56 ani – femei și 61 de ani – bărbați până la 90 de ani). Au fost studiate 30 de aorte: 17 – de la femei și 13 – de la bărbați. Au fost folosite metode histologice de rutină, inclusiv depistarea fibrelor precolagene, colagene, structurilor elastice, și un șir de reacții histochemice. Patul vascular (*vasa vasorum*), precum și alte elemente structurale ale tunicilor aortei (pe piese lamelare), au fost evidențiate prin impregnare cu sol. de argint nitric în prescripția lui V. Kuprianov (1965). Prin metode micrometrice, s-au determinat unii parametri liniari ai peretelui aortei, mă refer în special la stabilirea grosimii tunicilor peretelui aortei, a grosimii totale a lui, a indicelui intima/media ș. a. Au fost supuse studiului toate porțiunile aortei: ascendentă, crosa, istmul, segmentele descendente toracic și abdominal. Informația cifrică a fost procesată prin metode statistice.

Rezultate și discuții

E cunoscut faptul că peretele aortei include în componența sa tunicile: internă, medie și externă. Fiecare dintre ele, la rândul său, se subdivide în straturi, zone, structura cărora diferă de la o porțiune la alta, păstrând, totodată, multe particularități structurale pentru întreg vasul respectiv. Astfel, în stare normală, intima și 2/3 interne ale tunicii medii sunt avasculare. Sediul principal al *vasa vasorum* este adventicea aortică.

Un număr relativ mic de vase (capilare) pătrund din adventice în tunica medie, ele fiind amplasate în 1/3 periferică a tunicii respective.

Concomitent cu creșterea grosimii peretelui vascular, inclusiv prin instalarea, în tunica internă, a plăcilor aterosclerotice cu fibrozarea, calcificarea lor sau decompoziția în focare a peretelui vascular, condițiile de nutriție a celui din urmă, nemijlocit din lumenul aortei, devin dificultoase.

Așadar, modificările de vârstă ale peretelui vascular, cât și cele cauzate de unele afecțiuni, duc la îngroșarea peretelui, la modificarea compoziției chimice a lui ș. a., devenind un obstacol în calea substanțelor nutritive și a oxigenului dizolvat în sânge, destinate peretelui vascular. Astfel se formează așa-numitele zone critice. În zonele respective, în scop de compensare a proceselor trofice, din partea tunicii externe apar vase nou-formate, invadându-se în straturile tunicii medii, până atunci avasculare. În așa mod, concomitent cu modificările de vârstă și intensificarea proceselor patologice, *vasa vasorum* pătrund tot mai profund în grosimea peretelui vascular. Respectiv sediul plăcilor aterosclerotice, vasele sangvine uneori pot atinge stratul subintimal. Acest tablou structural este mai pronunțat în afecțiuni inveterate.

Cu vârsta, în peretele vascular apar noi raporturi structural-funcționale. Ele se manifestă prin reacții de adaptare și compensare a funcțiilor ce revin aparatului cardiovascular integral. Cele mai precoce procese de dezintegrare apar în tunica

internă. Ele, în mare măsură, influențează metabolismul zonei avasculare a peretelui aortei, modificând gradientul presiunii intramurale care, și în condiții fiziologice obișnuite descrește de la intimă spre adventiție și de la porțiunea ascendentă a aortei spre bifurcația ei.

Modificările involutive se caracterizează prin scăderea capacităților tinctoriale ale țesuturilor peretelui aortic, a sinuoziității elementelor elastice, fragmentarea și decompoziția parțială a lor, prin micșorarea numărului celulelor, prin omogenizarea fasciculelor colagene, prin apariția focarelor de fibroză și hialinizare în peretele aortei etc. Aceste remanieri de vârstă duc la instalarea zonelor critice.

Prin metode histometrice, s-a stabilit că grosimea totală a peretelui aortei scade de la porțiunea ascendentă la cea abdominală, simultan se reduce de cca trei ori numărul *vasa vasorum*, calculat pe secțiuni transversale totale ale aortei. Iar indicele intima/media, în decursul perioadei postnatale, în porțiunea ascendentă a aortei, se majorează de șase ori - de la 0,054 – la nou-născuți, până la 0,329 – la senili. Conform indicelui intima/media, condiții nutritive mai puțin favorabile au loc în porțiunea abdominală a aortei la persoane de vârstă senilă, la care indicele sus-nominalizat constituie 0,354. Cu cât sunt mai mari valorile indicelui dat, cu atât e mai lungă calea de circulație a oxigenului, substanțelor nutritive, eliminării deșeurilor din zona avasculară a peretelui aortei. Indicele intima/media redă gradul de braditrofism al peretelui vascular și intensivitatea fiziosclerozei și a altor afecțiuni vasculare. Majorarea indicelui respectiv cu avansarea în vârstă, este un fenomen legic.

Așadar, tunicile peretelui aortic, în special intima, sunt supuse unor modificări morfometrice, care sunt influențate, pe de o parte, de perioada de vârstă și progresiunea afecțiunilor peretelui vascular, iar pe de altă parte – de particularitățile structurale individuale ale peretelui aortei umane.

În așa mod, remanierile structurii peretelui aortei la persoane de vârstă înaintată duc la apariția unui obstacol în calea circulației lichidului interstițial și a substanțelor dizolvate în el. Zonele avasculare prea vaste (zonele critice) contribuie la dezvoltarea *vasa vasorum* – cea mai reală posibilitate de a compensa trofica peretelui vascular. J. Krik și coaut. (1955) afirmă că limita îngroșării tunicii interne (zona avasculară) devine critică atunci când ea depășește 1 mm. Conform rezultatelor investigațiilor morfometrice proprii, zonele critice ale peretelui aortei includ și straturile avasculare ale mediei. Însă, și cu această condiție, ele nu depășesc 500-700 mkm. Prezența zonelor critice condiționează apariția a noi *vasa vasorum* în tunicile medie, posibil și în cea internă, ale aortei. Acest proces e mai pronunțat pe fundalul micșorării acumulărilor de glucide în straturile avasculare ale peretelui aortei, indiferent de porțiunea ei.

Concluzii

1. Particularitățile troficii peretelui aortei la persoane de vârstă înaintată au fost stabilite prin intermediul metodelor histologice și histometrice, în baza determinării grosimii fiecărei tunici vasculare – internă, medie și externă, a grosimii

totale a peretelui aortic, a indicelui intima/media, precum și a rețelei microcirculatorii intramurale – *vasa vasorum* – în peretele vasului respectiv.

2. În „zonele critice” ale peretelui aortei umane apar noi *vasa vasorum*, din contul celor persistente, atunci când difuzia din lumenul vascular nu este suficientă pentru asigurarea necesităților nutritive ale straturilor avasculare.

3. Există o interdependență directă între grosimea și compoziția histochimică a straturilor avasculare ale peretelui aortei umane și gradul de dezvoltare al rețelei microcirculatorii intramurale.

Bibliografie

1. Анестиади В, Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. Кишинев: «Штиинца», 1982;323.
2. Джангиров МШ. Сосуды сосудов и их нервные аппараты в стенке аорты, легочного ствола, полых и воротной вен в возрастном аспекте и при некоторой патологии: Автореф. докт. дисс. Баку, 1968;31.
3. Фрунташу НМ. Биоморфоз аорты человека. Кишинев: «Штиинца», 1982;176.
4. Фрунташу Н, Алексеев В, Алексеева А. *Vasa vasorum* аорты человека в пренатальном онтогенезе. Тез. ежегодной научной конференции ГМУ им. Н.Тестемидану. Кишинев, 1993;28.
5. Glazumow M. Durchspulungssuche mit Truganbau an uber lebenden Aorten. *Virch. Arch.* 1296;261:837.
6. Гузенко ВА. Микроваскуляризация стенки аорты человека в пренатальном онтогенезе: Автореф. канд. дисс. Киев, 1974;23.
7. Hacina T. The distribution of the nerve structures of the ascending aorta. *Intellectus.* 2011;1:106-110.
8. Kan. CB, Wang JS, Hsu CP, et al. Ascending aorta to lower limbs revascularization of reoperation via ministernotomy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64(9):531-534.
9. Kirk JE, Laursen TJS. Diffusion coefficients of various solutes for human aortic tissue. *J.Gerontol.* 1955;10:288.
10. Куприянов ВВ, Миронов ВА, Миронов АА, и др. Ангиогенез. М.: НИО «Квартет», 1993;173.
11. Langen CD. Градиент давления в стенке артерий и проблема атеросклероза. *Вопросы патологии сердечно-сосудистой системы.* 1955;1.
12. Михалев АП. О строении кровеносного русла в стенке артерий эластического типа у пожилых и старых людей. *Архив анат. гистол. и эмбриол.* 1975;(8)5:30.
13. Misfeld M, Chester AH, Sievers HH, et al. Biological mechanisms influencing the function of the aortic root. *J. Card. Surg.* 2002;17(4):363-368.
14. Селимханов ША. Изменение *vasa vasorum* аорты человека в возрастном аспекте и их значение в судебно-медицинской экспертизе. Материалы научной конференции Азербайджанского мед. ин-та. Баку, 1972;3:213.
15. Зота ЕГ. Функциональная морфология артерий и атеросклероз: Автореф. докт. дисс. 1987;36.
16. Hacina T. Unpublished aspects the ascending aorta *vasa vasorum.* *Intellectus.* 2011;2:115-119.

Nivelul infectării cu virusul hepatitei B a femeilor gravide din diferite zone geografice ale Republicii Moldova

M. Isac, P. Iarovoi, O. Sajen, V. Andriuță, V. Ribalco

Scientific Laboratory of the Virus Hepatitis Epidemiology, National Center of Public Health
67a, Gh. Asachi Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: 73 73 22. E-mail: lehv@cnspl.md
Manuscript received July 08, 2011; revised October 03, 2011

Level of contamination of pregnant women in different geographic zones of the Republic of Moldova

The article shows the results of laboratory investigations on markers of HBV of pregnant women from different geographical areas of Moldova. Six hundred and sixty-four pregnant women were examined and were found to be positive on HBsAg marker 33 (5.0 ± 0.4%), anti-HBs - 197 (29.7 ± 3.6%) and anti-HBc - 181 (27.3 ± 3.4%). The highest infection index was determined in pregnant women in the South - HBsAg - 10.0 ± 4.6% and 61.8 ± anti-HBc 7.6%. These indices gave rise to the argumentation of including in National Program for combating Hepatitis B, C and D on this project years 2007-2011 and the years 2012-2016 the vaccination of women of childbearing age as potential sources of infection to new infants.

Key words: hepatitis B virus, HBV infection levels, immune response, epidemiological risk.

Уровень инфицирования вирусом гепатита В беременных женщин в разных географических зонах Республики Молдова

В статье показаны результаты лабораторных исследований беременных женщин из различных географических районов Молдовы на маркеры ВГБ. В целом по Республике были исследованы сыворотки от 664 беременных женщин. Оказалось, что положительный маркер HBsAg был у 33 (5,0 ± 0,4%), анти-HBs - 197 (29,7 ± 3,6%) и анти-HBc - 181 (27,3 ± 3,4%). Самый высокий показатель инфекции был определен у беременных женщин с Юга - HBsAg - 10,0 ± 4,6% и 61,8 ± анти-HBc 7,6%. Эти показатели легли в основу аргументов для включения в Национальную программу борьбы против гепатита В, С и D на 2007-2011 годы и Проекта программы на 2012-2016 годы, вакцинации женщин детородного возраста в качестве потенциальных источников инфекции для новорожденных.

Ключевые слова: вирус гепатита В, уровень HBV инфекции, иммунный ответ, эпидемиологический риск.

Introducere

Transmiterea perinatală a virusului hepatitei B copilului de la mama infectată este una dintre căile de transmitere importante ale hepatitei virale B, din acele considerente că anume la nou-născuți riscul de trecere în portaj cronic al infecției acute este maximal. Dintre acești purtători se formează o populație de indivizi cu infecție persistentă care, la rândul lor, sunt potențiali candidați la hepatită cronică și pot servi drept sursă de infecție pentru alte persoane, inclusiv și pentru urmașii lor.

Prin termenul de transmitere perinatală se subînțelege atât infectarea congenitală sau antenatală (intrauterină), cât și infectarea intranatală, ce se poate produce în timpul actului nașterii. Aproximativ 98% dintre cazuri de infectare perinatală au loc intranatal și doar 2% nou-născuți se infectează congenital. Riscul transmiterii perinatale de la mame pozitive la AgHBs cu prezența ADN al virusului hepatic B (ADN VHB) constituie 90%. În rândul mamelor negative la ADN HVB riscul constituie numai 10-30% [10]. Cercetările științifice au demonstrat că gravidele infectate cu virusul hepatitei B prezintă un pericol nu doar pentru organismul lor, dar și pentru făt, deoarece transmiterea materno-fetală este un factor de menținere a circulației naturale a acestei infecții [1-11]. Studiul dat a avut ca scop determinarea nivelului de infectare cu virusul hepatitei B a femeilor gravide din diferite zone geografice ale Republicii Moldova.

Material și metode

Lotul de studiu a cuprins 664 de gravide de vârstă fertilă (17 – 44 ani) din diferite zone geografice ale Republicii Moldova: Nord – gravidele din IMSP spitalul clinic municipal Bălți (228); Centru – gravide din IMSP spitalul clinic municipal nr. 1 or. Chișinău (266) și Sud – IMSP Spitalul Clinic raional Comrat (170). Au fost efectuate investigații la diferiți markeri ai hepatitei virale B.

A fost aplicată metoda imunoenzimatică „ELISA”, testul de confirmare a AgHBs. Au fost utilizate reactivile firmei Dia-Pro, cu sensibilitate față de AgHBs de 0,1ng/ml și specificitatea pentru AgHBs de 99,5%, pentru anti-HBc sumar și anti-HBs – 98,8% și 100% respectiv.

Rezultate și discuții

Cercetările științifice efectuate în Republica Moldova de către J. Drobeniuc și alți autori au demonstrat că în lotul de 1098 de gravide în vârstă de 20-26 ani, AgHBs a fost decelat în 9,7% cazuri și anti-HBc - în 52,4%. La gravidele AgHBs pozitive a fost depistat AgHBe în 35,5% cazuri. După 5 ani de la naștere prevalența AgHBs la 439 de copii născuți de la mame pozitive la AgHBs a constituit 6,8%, iar anticorpul anti-HBc – 17,1% cazuri [4].

Studiile efectuate în lotul gravidelor AgHBs pozitive și a copiilor născuți din mame pozitive au confirmat realizarea mecanismului de transmitere materno-fetal. Totodată acest pericol de infectare este mai mare în cazul mamelor pozitive la virusul hepatitei B, comparativ cu virusul hepatitei D.

Gravidele reprezintă o sursă de risc de infectare cu virusul hepatitei virale B pentru nou-născuți. Transmiterea perinatală a HVB de la mama infectată copilului este una din cele mai importante căi de transmitere a hepatitei B nou-născuților.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 1 și fig. 1. Au fost investigate 664 de gravide de vârstă de 20-44 de ani. În total AgHBs a fost depistat la $5,0 \pm 0,4\%$, anti-HBc – la $27,3 \pm 3,4\%$, anti-HBs - la $29,7 \pm 3,6\%$.

Un interes științifico-practic prezintă determinarea și evaluarea nivelului acestor markeri în diferite zone geografice. Astfel, conform tab. 1, în diferite zone geografice au fost determinate diferite niveluri ale acestor markeri. În zona de Nord AgHBs a fost determinat la 3,9%, anti-HBs – la 34,2%, anti-HBcor – 22,3%; în zona de Centru AgHBs – la 2,6%, anti-HBs – la 24,4%, anti-HBcor – la 9,4%; în zona de Sud AgHBs – la 10,0%, anti-HBs – la 31,8%, anti-HBcor – la 61,8%.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor la markerii hepatitei virale B la gravidele din zonele geografice ale Republicii Moldova

Nr. d/o	Zona	Total	Markerii HV					
			AgHBs		Anti-HBs		Anti-HBc	
			pozitiv	% ± 2m	pozitiv	% ± 2m	pozitiv	% ± 2m
1	Nord	228	9	3,9 ± 2,6	78	34,2 ± 6,4	51	22,3 ± 5,6
2	Centru	266	7	2,6 ± 0,6	65	24,4 ± 5,2	25	9,4 ± 3,6
3	Sud	170	17	10,0 ± 4,6	54	31,8 ± 7,0	105	61,8 ± 7,6
Total		664	33	5,0 ± 0,4	197	29,7 ± 3,6	181	27,3 ± 3,4

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor la markerii hepatitelor virale parenterale la gravide de vârstă fertilă din zona de Nord

Nr. d/o	Vârsta (ani)	Numărul gravidelor	Markerii HVB					
			AgHBs		Anti-HBs		Anti-HBc	
			pozitiv	% ± 2m	pozitiv	% ± 2m	pozitiv	% ± 2m
1	20-24	100	6	6,0 ± 2,3	47	47 ± 5,0	20	20,0 ± 4,0
2	25-29	64	3	4,7 ± 2,6	17	26,6 ± 5,5	17	26,6 ± 5,5
3	30-34	46	0	0	10	2,2 ± 2,1	10	2,2 ± 2,1
4	35-39	18	0	0	4	0	4	0
Total:		228	9	3,9 ± 2,6	78	34,2 ± 6,4	51	22,3 ± 5,6

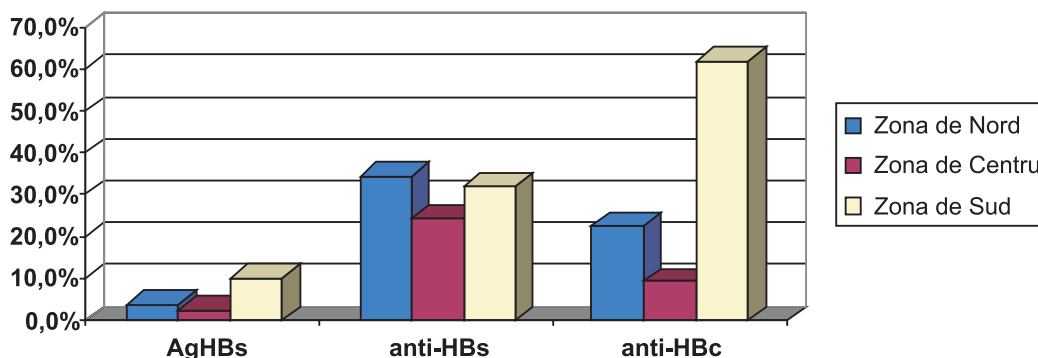


Fig. 1. Nivelul depistării markerilor hepatitei virale B în rândul gravidelor în diferite zone geografice ale RM.

Analiza statistică a demonstrat prezența diferenței statistice veridice dintre zona de Sud (10,0%) și Nord (3,9%) și între cea de Sud și Centru (2,61) vizavi de nivelul depistării AgHBs. De asemenea s-a determinat diferența statistică dintre depistarea anticorpilor anti-HBc sumar în zonele de Sud (61,8%) și Nord (22,3%) și totodată Sud și Centru (9,4%) ($p < 0,05$).

Așadar, rezultatele investigațiilor au demonstrat că nivelul infectării gravidelor din zonele RM este diferit. Un nivel mai mare de infectare cu virusul HVB a fost înregistrat în zona de Sud (AgHBs – 10,0% și anti-HBc – 61,8%), prezentând o endemicitate înaltă (prevalența AgHBs este de 2-8%, nivelul de infectare de > 60%). Nivelul de infectare cu virusul hepatitei virale B a gravidelor în diferite grupuri de vârstă din zona de Nord sunt prezentate în tab. 2.

Rezultatele investigațiilor obținute la determinarea markerilor HV a gravidelor din zona de Nord au notificat determinarea AgHBs în $3,9 \pm 2,6\%$, anti-HBs – $34,2 \pm 6,4\%$, anti-HBc – $22,3 \pm 5,6\%$. Distribuția conform grupurilor de vârstă a gravidelor a demonstrat că AgHBs a fost depistat în 6,0% cazuri în grupul de vârstă 20-24 de ani și 4,7% cazuri în grupul de vârstă 25-29 de ani. Cel mai mare nivel al persoanelor imune (anti-HBs pozitive) a fost determinat în grupul de

vârstă 20-24 de ani (47,0%). Anticorpul – HBc au fost depistați în grupul 25-29 de ani în $26,6 \pm 5,5\%$, în grupul 20-24 de ani $20,0 \pm 4,0\%$ și în grupul 30-34 de ani – $2,2 \pm 2,1\%$.

Astfel, constatăm că nivelul de infectare a gravidelor din zona de Nord se include în intervalul de endemicitate medie (prevalența - AgHBs 2-8%, riscul de infectare - 20-60%).

Rezultatele studierii eficacității imunologice a vaccinării contra HVB a gravidelor din zona de Nord sunt prezentate în fig. 2.

În total au fost vaccinate 78 de gravide, dintre ele un titru protector de 10-50 UI/l a fost depistat în $15,4 \pm 8,2\%$, 51-100 UI/l – $14,1 \pm 8,0\%$, 101-150 UI/l – în $17,9 \pm 8,4\%$, 151-200 UI/l – în $8,9 \pm 6,4\%$, 201-250 UI/l în $2,6 \pm 1,6$ și > 251 UI/l în $41,0 \pm 11,2\%$. Este prezentă diferența statistică dintre rezultatele în grupul persoanelor cu titru protector > 251 UI/l – 41,0% și 10-50 UI/l 15,4%; > 251 UI/l – 41,0% și 151-200 UI/l 8,9%; > 250 UI/l – 41,0% și 51-100 UI/l – 14,1%; > 251 UI/l – 41,0% și 201-250 UI/l – 2,6 ($p < 0,05$). De menționat că nivelul minim protector este de 10 UI/l.

În aceeași ordine de idei au fost investigate 266 de seruri de la gravidele din zona de Centru, inclusiv în grupurile de vârstă: 20-24 de ani – 97 de gravide, 25-29 de ani – 106 gravide, 30-34 de ani – 44 de gravide și > 35 de ani – 19 gravide.

Tabelul 3

Rezultatele investigațiilor la markerii HV la gravidele din zona Centru

Nr. d/o	Vârsta (ani)	Numărul femeilor de vârstă fertilă	Markerii HV					
			AgHBs		Anti-HBs		Anti-HBc	
			Total	% ± 2m	Total	% ± 2m	Total	% ± 2m
1	20-24	97	4	4,1 ± 4,0	34	35,1 ± 4,8	4	4,1 ± 2,0
2	25-29	106	1	0,9 ± 0,6	20	18,9 ± 3,5	17	16,0 ± 3,2
3	30-34	44	2	4,5 ± 4,2	9	20,5 ± 6,0	2	4,5 ± 3,2
4	35-39	16	0	0	2	0	2	0
5	40-44	3	0	0	0	0	0	0
Total		266	7	2,6 ± 0,6	65	24,4 ± 5,2	25	9,4 ± 3,6

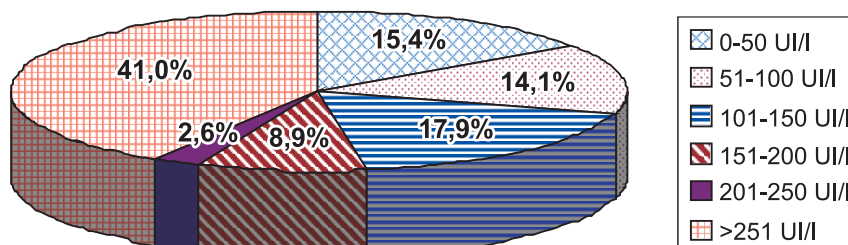


Fig. 2. Eficacitatea imunologică a vaccinării contra HVB a gravidelor din zona de Nord.

Rezultatele prezentate în tab. 3 demonstrează că AgHBs a fost depistat în $2,6 \pm 0,6\%$ cazuri în rândul gravidelor, anti-HBs a fost depistat doar în $24,4 \pm 5,2\%$ cazuri și anti-HBc – în $9,4 \pm 3,6\%$ cazuri. Studiarea nivelului de infectare cu virusul hepatitei virale B în rândul gravidelor a demonstrat că cea mai mare pondere a AgHBs a fost detectată în grupul de vârstă de 20-24 de ani – $4,1 \pm 4,0\%$ și 30-34 de ani – $4,5 \pm 4,2\%$. Nivelul depistării anti-HBs în diferite grupuri de vârstă a constituit în grupul 20-24 de ani – $35,1 \pm 4,8\%$; 25-29 de ani – $18,9 \pm 3,5\%$ și 34 de ani – $20,5 \pm 6,0\%$. Cel mai mare procent al decelării anti-HBc a fost înregistrat în grupul 25-29 de ani și a fost de $16,0 \pm 3,2$. În grupurile 20-24 de ani și 30-34 de ani a fost detectat în $4,1 \pm 2,0\%$ și $4,5 \pm 3,2\%$ respectiv.

Așadar, rezultatele investigațiilor la markerii hepatitei virale B a gravidelor a demonstrat faptul că AgHBs a fost depistat în $2,6\%$, anti-HBs – în $24,4\%$ cazuri și anti-HBc – în $9,4\%$ cazuri. Nivelul cel mai mare de infectare cu virusul HVB a fost înregistrat în grupul gravidelor de 20-24 de ani ($4,1\%$) și 30-34 de ani ($4,5 \pm 4,2$). Din datele literaturii de specialitate aflăm că nivelul de infectare a gravidelor constituie

$9,7\%$. Anticorpul față de virusul HVB au fost depistați doar în $24,4\%$ cazuri, cel mai mare nivel fiind înregistrat în grupul 20-24 de ani – $35,1\%$. Studiarea nivelului depistării anti-HBc printre gravide a arătat că acesta se înregistrează în $9,4\%$, cel mai mare nivel al acestui indice depistându-se în grupul de vârstă 25-29 de ani – în 16% cazuri. Ponderea mai înaltă a probelor pozitive la anti-HBs ($35,1\%$), probabil, se datorează faptului că în grupul femeilor de 20-24 de ani s-au inclus și cele vaccinate în anul 2005.

Unul dintre obiectivele lucrării științifice este determinarea nivelului titrului protector anti-HBs după vaccinarea completă a gravidelor împotriva hepatitei virale B. Pentru realizarea acestei sarcini au fost investigate 65 de seruri de la gravidele, depistate pozitiv la prezența anti-HBs. Pentru realizarea acestui compartiment au fost utilizate test-sistemele firmei Dia-Pro Italy cantitativ. Rezultatele investigațiilor la prezența anti-HBs în serurile gravidelor sunt prezentate în fig. 3.

Distribuția titrului protector în UI/l în rândul gravidelor a constatat faptul că în $46,2\%$ titrul protector a constituit 10-50 UI/l, în $1,5\%$ – 51-100 UI/l, în $4,6\%$ – 101-150 UI/l în $6,2\%$

Tabelul 4

Rezultatele investigațiilor la markerii HVB la gravide în grupurile de vârstă în zona de Sud

Nr. d/o	Vârsta (ani)	Numărul gravidelor	Markerii HV					
			AgHBs		Anti-HBs		Anti-HBc	
			total	% $\pm 2m$	total	% $\pm 2m$	total	% $\pm 2m$
1	20 – 24	72	7	$9,7 \pm 6,4$	26	$36,1 \pm 11,8$	42	$58,3 \pm 11,6$
2	25 – 29	42	3	$7,1 \pm 7,8$	14	$33,3 \pm 14,2$	27	$64,2 \pm 14,8$
3	30 – 34	51	7	$13,7 \pm 9,6$	13	$25,4 \pm 12,2$	34	$66,7 \pm 13,4$
4	40 – 44	5	0	0	1	0	2	0
	Total:	170	17	$10,0 \pm 4,6$	54	$31,8 \pm 7,0$	105	$61,8 \pm 7,6$

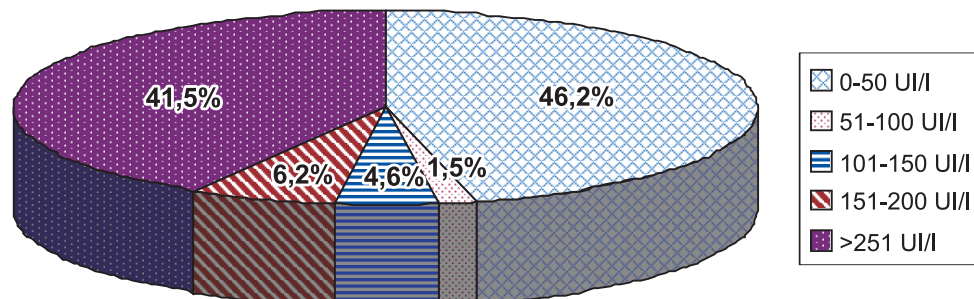


Fig. 3. Distribuția nivelului eficacității imunologice a vaccinării contra HVB a gravidelor din zona Centru.

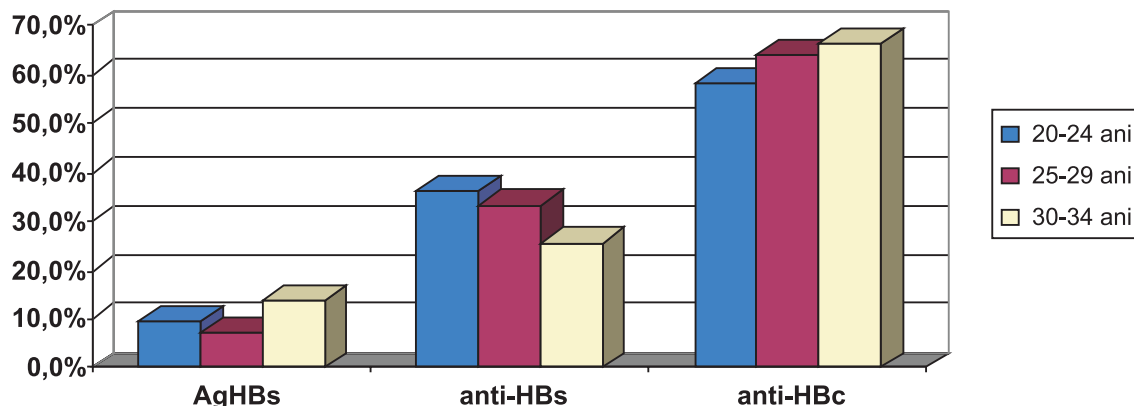


Fig. 4. Nivelul depistării markerilor hepatitei virale B la gravide pe grupuri de vârstă în zona de Sud a RM.

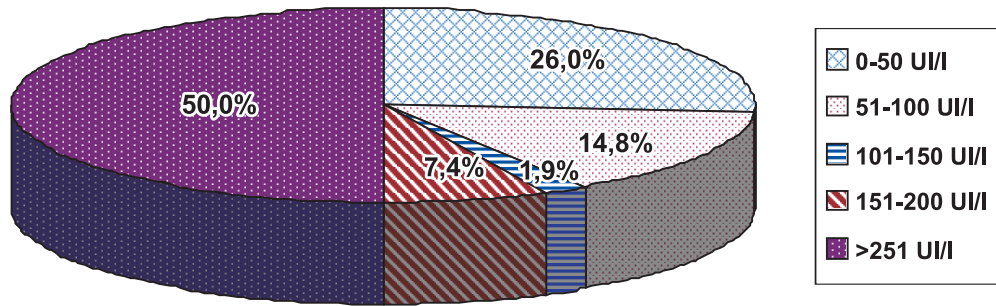


Fig. 5. Eficacitatea imunologică a vaccinării gravidelor în zona de Sud.

– 151-200 UI/l și în 45,1% > 251 UI/l. Titrul protector 10-100 UI/l a fost depistat în 47,7% cazuri și > 100 UI/l – 52,3% cazuri în zona de Centru.

Totodată, investigațiilor au fost supuse și 170 de gravide din zona de Sud, inclusiv de vârstă 20-24 de ani – 72 de gravide, 25-29 de ani – 42 de gravide, 30-34 de ani – 51 de gravide și 40-44 de ani – 5 gravide. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 4.

Datele prezentate în tab. 4 demonstrează că în zona de Sud AgHBs a fost detectat în $10,0 \pm 4,6\%$, anti-HBc în $61,8 \pm 7,6\%$, anti-HBs în $31,8 \pm 7,0\%$.

Un procent mai înalt al depistării AgHBs a fost determinat în grupul de vârstă 30-34 de ani – 13,7% și 20-24 de ani – 9,7%. Nivelul depistării anti-HBs în grupurile de vârstă a arătat că în grupul 20-24 de ani acesta a fost depistat în 36,1% cazuri, 25-29 de ani în 33,3% și în grupul 30-34 de ani în 25,4%. Nivelul infectării cu virusul HVB în raport cu prezența anti-HBc este mai mare în grupul 30-34 de ani – 66,7% și 25-29 de ani – 64,2% (fig. 4).

Așadar, rezultatele investigațiilor gravidelor la markerii hepatitei virale B a demonstrat că nivelul de infectare cu virusul HVB este mai mare în grupul 30-34 de ani – 13,7% și 20-24 de ani – 9,7%. Nivelul înalt al infectării gravidelor cu virusul HVB prezintă un risc sporit pentru nou-născuți. Zona de Sud este o zonă cu endemicitate înaltă (prevalența AgHBs $\geq 8\%$, nivelul de detectare $\geq 60\%$).

Totodată ne-am propus investigarea gravidelor vaccinate contra HVB la prezența anti-HBs. Pentru realizarea acestei sarcini au fost investigate 54 de seruri de la gravidele din această zonă vaccinate contra HVB. Nivelul depistării anti-HBs în titru protector 10-50 UI/l a fost de $26,0 \pm 12,0\%$, 51-100 UI/l $14,8 \pm 9,6\%$, 101-150 UI/l - $1,9 \pm 3,4\%$, 151-200 UI/l - $7,4 \pm 7,0\%$, > 251 UI/l - $50,0 \pm 13,2\%$ (fig. 5).

În concluzie ținem să menționăm că rezultatele obținute au stat la baza includerii femeilor de vârstă fertilă în grupul persoanelor cu risc sporit de infectare ce necesită a fi vaccinate contra HVB, incluse în „Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova pe anii 2007-2011” aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 1143 din 19.10.07

Concluzii

1. Nivelul de infectare a femeilor gravide în Republica Moldova se include în intervalul mediu de endemicitate (prevalența AgHBs este de 2-8%, nivelul de infectare – de 20-60%).

2. Examinarea nivelului de infectare cu virusul hepatitei virale B în diferite zone geografice ale Republicii Moldova a demonstrat că există diferență statistică dintre prevalența AgHBs între zonele de Sud (10,0%) și Nord (3,9%) ($p < 0,05$) precum și între cea de Sud (10,0%) și Centru (2,6%) ($p < 0,05$).

3. Riscul de infectare a fătului cu virusul HVB de la mamă este de $27,3 \pm 3,4\%$. Este prezentă diferența statistică dintre prevalența anti-HBc în zona de Sud ($61,8 \pm 7,6\%$) și zona de Nord ($22,3 \pm 5,6\%$) și zona de Sud ($61,8 \pm 7,6\%$) și zona de Centru ($9,4 \pm 3,6\%$).

4. Zona de Sud reprezintă o regiune cu endemicitate înaltă (prevalența AgHBs $> 8\%$, riscul de infectare $> 60\%$) pentru femeile gravide. Distribuția prevalenței AgHBs la gravide demonstrează faptul că cea mai mare pondere a fost înregistrată în grupul de vârstă 30-34 de ani (13,7%) și în grupul de vârstă 25-29 de ani (7,1%) ceea ce reprezintă un risc major de infectare pentru nou-născuți.

5. Rezultatele investigațiilor răspunsului imun prin determinare anti-HBs a femeilor gravide au demonstrat că anti-HBs a fost depistat numai în $29,1 \pm 3,6\%$, inclusiv în zona de Nord în $34,2 \pm 6,4\%$, în zona de Centru – $24,4 \pm 5,2\%$ și în zona de Sud – în $31,8 \pm 7,0\%$, ceea ce confirmă că vaccinarea contra HVB nu este suficientă.

6. Pentru a reduce riscul transmiterii HVB de la mamă la nou-născut se recomandă vaccinarea contra HVB a femeilor de vârstă fertilă și testarea tuturor gravidelor la markerii HVB și vaccinarea nou-născuților de mame AgHBs pozitive conform schemelor recomandate (doza pediatrică dublă conform schemei: 0, 1, 2, 12 luni). În acest scop vaccinarea contra hepatitei virale B a femeilor de vârstă fertilă a fost prevăzută în Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pe anii 2007-2011 și în proiectul acestui Program pe anii 2012-2016.

Bibliografie

1. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenetics of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk of hepatitis virus infection. *Am. J. Prev. Med.* 1998;15:1-8.
2. Balan A, Beldescu N, Popa R. The prevalence of viral hepatitis B in pregnant women in area of southern Romania. *Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol.* 1998;43:254-260.
3. CDC. Epidemiology and Prevention Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Melntyre L., Wolfe S. Ads. 10th Washington DC: Public Health Foundation, 2007;211-234.
4. Drobeniuc J, Hutin Y, Iarovoii P, et al. Prevalence of hepatitis B, D and C virus infections among children and pregnant women in Moldova: additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination the infants. *Epidemiol. Infect.* 1999;123:463-464.

5. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases seventh edition, January 2002, Department of Health and Human Services Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA;73-83.
6. Isac M, Iarovoi P, Râmiș C, ș. a. Studiul de seroprevalență privind hepatitele virale B și C în contingentul femeilor de vârstă fertilă din Republica Moldova. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2010;1:38-42.
7. Пынтя ВЕ, Седлецкая ЛА. Вирусная В инфекция у беременных. *Материалы конференции а III-а а infecțioștilor din Republica Moldova*. Chișinău, 1991;53-54.
8. Пынтя ВЕ, Андриуца КО. Выявление вирусной инфекции среди беременных. *Tezele conferinței științifice а IS Medicină din Chișinău (14-16 mai, 1991)*. Chișinău, 1991;310.
9. Татуева ЗД, Платошине ОВ, Кеименцева АН, и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С у беременных. *Материалы I конференции Северо-Западного Региона России „Инфекционный контроль в ЛПУ”*, 28-29 марта 2000;СПб.
10. Spănu C, Iarovoi P, Holban T, ș. a. Hepatita virală В (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie). Chișinău, 2008;156-191.
11. Змушко ЕИ, Белозёров ЕС, Ионниди ЕА. Вирусный гепатит. Москва: Элиста, АПП, Джангар, 2002.

REVIEW ARTICLES

Pharmaceutical service tasks in emergency situations

E. Bernaz*, Gh. Ciobanu, V. Safta

National Centre of Scientific Practice for Emergency Medicine 1, August 31 Street
Chisinau, MD-2012, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322237388. E-mail: bernaz_e@yahoo.com

Manuscript received August 15, 2011; revised October 03, 2011

With the sharp rise of accidents and great catastrophes caused by man, local military conflicts in recent centuries, and unprecedented acts of terrorism, the economies of many countries are faced with choosing liquidation as a solution to the related medical consequences in order to provide medical assistance to their victims—in particular the prediction of sanitary losses and stockpiling drugs necessities for these purposes. The economy and health system in The Republic of Moldova is currently facing such a situation. The analysis results defined the role and place of drugs and other medicine supply systems along with the need to establish appropriate pharmaceutical resources depending on the projected number of sanitary losses as a consequence of emergency situations. Based on the estimated volume of sanitary losses and the nomenclature and consumption quantity of drugs for medical assistance, a number of victims were identified with common needs or drugs for these purposes. An emphasis was placed on the ability of the country's pharmaceutical market for the creation of an adequate supply of medicines for emergency-situation needs and simultaneously save funds under the state budget deficit.

Key words: medicines, emergency situations, stockpiling, sanitary losses, pharmaceutical system, earthquakes, needs.

Задачи фармацевтической службы в чрезвычайных ситуациях

Одновременно с резким ростом, в последние столетия, количество техногенных аварий и катастроф особо крупных размеров, локальных военных конфликтов во многих странах мира, террористических актов, невиданных по своей жестокости, экономика стран столкнулась с решением проблем по ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. В частности, в оказании медицинской помощи пострадавшим, что предполагает прогнозирование санитарных потерь и создание запасов медицинского имущества для этих целей. С подобными ситуациями сталкивается экономика и система здравоохранения Республики Молдова. В результате проведенных анализов были определены: роль и место снабжения медикаментами и другим медицинским имуществом, необходимость создания соответствующих запасов, в зависимости от прогнозируемого количества санитарных потерь, как следствие чрезвычайных ситуаций. Исходя из объема прогнозируемых санитарных потерь, номенклатуры и количества медикаментов для оказания медицинской помощи определенного количества пострадавших, были определены общие потребности для этих целей. Был сделан акцент на возможности внутреннего фармацевтического рынка в создании необходимых запасов медикаментов для чрезвычайных ситуаций, что одновременно может сэкономить значительное количество денежных средств из государственного бюджета страны.

Ключевые слова: медикаменты, чрезвычайные ситуации, запасы, санитарные потери, землетрясение, нормирование, фармацевтическая система.

Introduction

The state bears responsibility and cares permanently for the prepared condition of the population, businesses, local and

governmental organizations on every level in order to avoid or minimize the effects of disasters and provide the lowest human and material losses. According to Article 37 of the Moldovan

Constitution, "Everyone is entitled to a safe environment for life and health from the ecological point of view..."

The end of the XX century was marked with a sudden increase in the number of breakdowns, large-scale natural and man-made catastrophes, the outbreak of local military conflicts in many countries and unprecedented terrorist acts in cruelty and proportions. The dangers of disasters and technogenic breakdowns are largely related to the rapid urbanization with an increasing concentration of population and the enlargement of the urban areas, accompanied by congestion on a small area of a huge amount of gases and petroleum products, power stations, large production complexes, the pollution of which contain considerable reserves of toxins and poisons, flammable and explosive materials. Every year, as a result of industrial production activities the environment is being polluted with 145 millions tons of sulfur dioxide, 250 millions tons of dust, almost one million tons of lead components and other metals. Polluting nature in such a way, results in a slow and deliberate socio-ecological catastrophe that is increasing its scale by the year and is manifesting identically throughout the Republic of Moldova [2].

The purpose of this paper is to determine the role and place of pharmaceutical supply, the need to create reserves of medicinal and other medical materials, depending on the amount of possible sanitary losses following the outbreak of exceptional situations due to possible disasters on the territory of the Republic of Moldova.

Resource materials like scientific publications on social, man-made and natural disasters that took place in the world and in the Republic of Moldova were reviewed; the human and sanitary losses were rated according to the case gravity, as a consequence of an emergency situation. Taking into account the probable volume of sanitary losses, nomenclature and consumption quantities of medicines necessary to treat a number of sanitary losses, the needs focusing on domestic pharmaceutical market possibilities for the creation and management of the emergency situations pharmaceutical stocks in the Republic Moldova were assessed. Mathematical, analytical, comparison, logical and descriptive methods were used.

1. Responsibilities and collaboration

The importance of pharmaceutical supply for the medical care process in case of a mass occurrence of sanitary losses is considerable. This is confirmed by the existence of many programs and agreements of a reciprocal assistance. In case of the appearance of the mass sanitary losses as a consequence of the calamities for a reciprocal assistance in the event of mass victims primarily assistance will be met by the United Nations, World Health Organization, and Commonwealth of the Independent States [3, 4].

The article 1§ 1 (1, 2) of the Law nr. 589-XIII of 22.09.1995 "Concerning the state materials and mobilization reserves" states that "state material reserves are special material goods, set up to intervene to ensure stable functioning of the national economy, to protect people in emergency situations caused by natural disasters, epizootics, industrial accidents, social or economic phenomena, external conjunctions, in case of siege

and war, as well as in case of a humanitarian assistance. The mobilization reserves are special stocks of materials, created ... to conduct special operations, units' formation ... in case of war ... business or public and military forces protection, medical assistance under the application of modern means of destruction..." [5].

With the current risks when emergency situations occur having inefficient supplies can have catastrophic consequences on the lives of people. Unsatisfactory pharmaceutical supply essentially diminishes the scientific significance of the population protection and puts the most qualified specialists-doctors in disadvantaged and difficult circumstances suffering from major sanitary losses, especially when they have to save lives of victims potentially causing serious consequences [6].

The decision on the required amount of reserves and the stocks quantity cannot be rationalized without the knowledge of the probable sanitary losses in disasters, means and forces available at the district, regional and state level medical assistance to the victims as a consequence of incurred disaster.

2. The maximum probable volume of the sanitary losses on the territory of the Republic of Moldova

According to statistical reports of the Department of Statistical and Sociological Analysis of the Republic of Moldova, from disasters that occurred during the years of 1990-2007, there have been 35 registered technogene accidents, 675 natural disasters, 18 epidermises and 38 070 fires, in total claiming the death of 1 522 people in the country. The total number of natural calamities and different kind of technogenic situations recorded over a period of ten years is 38 837.

The earthquakes are considered the most devastating disasters likely to happen in the Republic of Moldova with very serious consequences for the national economy and an enormous number of sanitary losses.

Fig. 1 presents the seismic zones of the territory of Moldova, data on the total area, number of localities, the human population and the general figures of probable losses. Depending on environmental changes it can be difficult to determine general human losses in a probable earthquake with a magnitude of 8.00 after Richter scale, so four different stages were created for simplicity.

- Stage I – up to 5% of the population is outside the premises.
- Stage II – up to 15% of the population is outside the premises.
- Stage III – up to 20% of the population is outside the premises.
- Stage IV – up to 40% of the population is outside the premises [7, 8].

According to seismic zones on the territory of Republic of Moldova, data concerning the type and number of towns and population, the injuries are estimated between 400 000 and 630 000 victims (tab. in fig. 1).

A particular importance for the health system is presented in the sanitary losses structure in case of earthquakes is presented in the following tab. 1:

Therefore, the most likely and simultaneous volume of

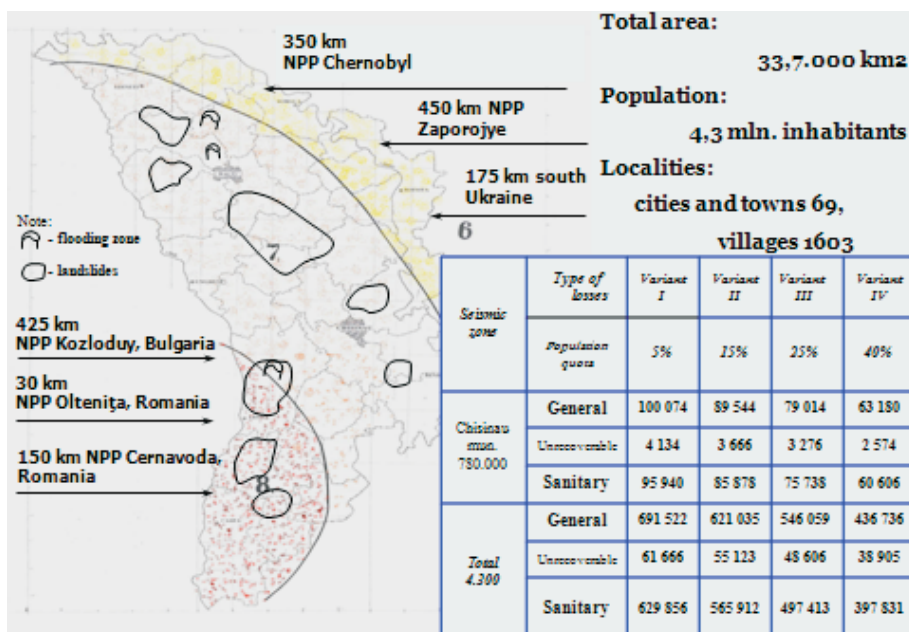


Fig. 1. The map of seismic zones on the territory of the Republic of Moldova.

Table 1

The gravity of sanitary losses in case of an earthquake with a magnitude of up to 8.0 after Richter scale in the Republic of Moldova

Seismic zones	Level of casualties	Variant I	Variant II	Variant III	Variant IV
		amount	amount	amount	amount
Chisinau mun. 780 000 inhabitants	Total	95 940	85 878	75 738	60 606
	Heavy	6 484	5 823	5 135	4 109
	Medium	10 496	9 395	8 286	6 630
	Low	78 960	70 660	62 317	49 867
Total 4 300 inhabitants	Total	629 856	565 912	497 453	397 831
	Heavy	59 247	53 131	46 811	37 438
	Medium	85 112	76 349	87 222	53 762
	Low	485 497	436 432	383 420	344 069

sanitary losses in emergency situations that may arise on the territory as a consequence of earthquake varies between 38-60 thousand persons in serious condition, 54-85 thousand persons to the average state and between 350-500 thousand persons light condition (including in Chisinau municipality from 4 to 6.5 thousand persons in serious condition, 6.6 to 10.5 thousand persons to the average state and light condition between 50-80 thousand people) [2].

The bases of the presented data are based on the severe damage of the earthquake that took place in Moldova in 1986 and resulted in 7 000 effected buildings with an estimated damage of 510 million USD [9]. The data shows that such earthquakes, possibly stronger, could potentially take place every 10-30 years and amount to the partial or the total devastation of the 7 000 buildings damaged during the earthquake of 1986. With a probability of these huge consequences and large medico-sanitary losses, the estimated sanitary losses for each of the buildings are at least 100 people. Also noted since 1986 a large number of houses built or buildings put into operation are in breach of technical regulations and in many of the buildings people have made changes which violate the

regulations in force. This increases the danger of devastation in the event of earthquakes. Taking into account the above information the possible number of victim after a potential earthquake in Moldova could be even greater than expected from the above statistics.

As a confirmation of the potential scenario that could occur in Moldova, the consequences of the 7.5 magnitudes from the earthquake in Haiti in 2010 are observed. There were 230 000 deaths, 300 000 injuries, 1.1 million deaths from the cholera outbreak, one million people left homeless and around 250 000 houses and 30 000 buildings collapsed or were severely damaged [10].

3. Pharmaceutical management of emergency situations' consequences

Based on the research and evaluation of the emergencies caused by natural disasters, technogenic and conflict situations, probable medical consequences, the existing organizational forms and methods to supply drugs and medical supply means [11] the following scheme of principle management of consequences of the pharmaceutical emergency situations is proposed.

The medical disaster concept determines the place and

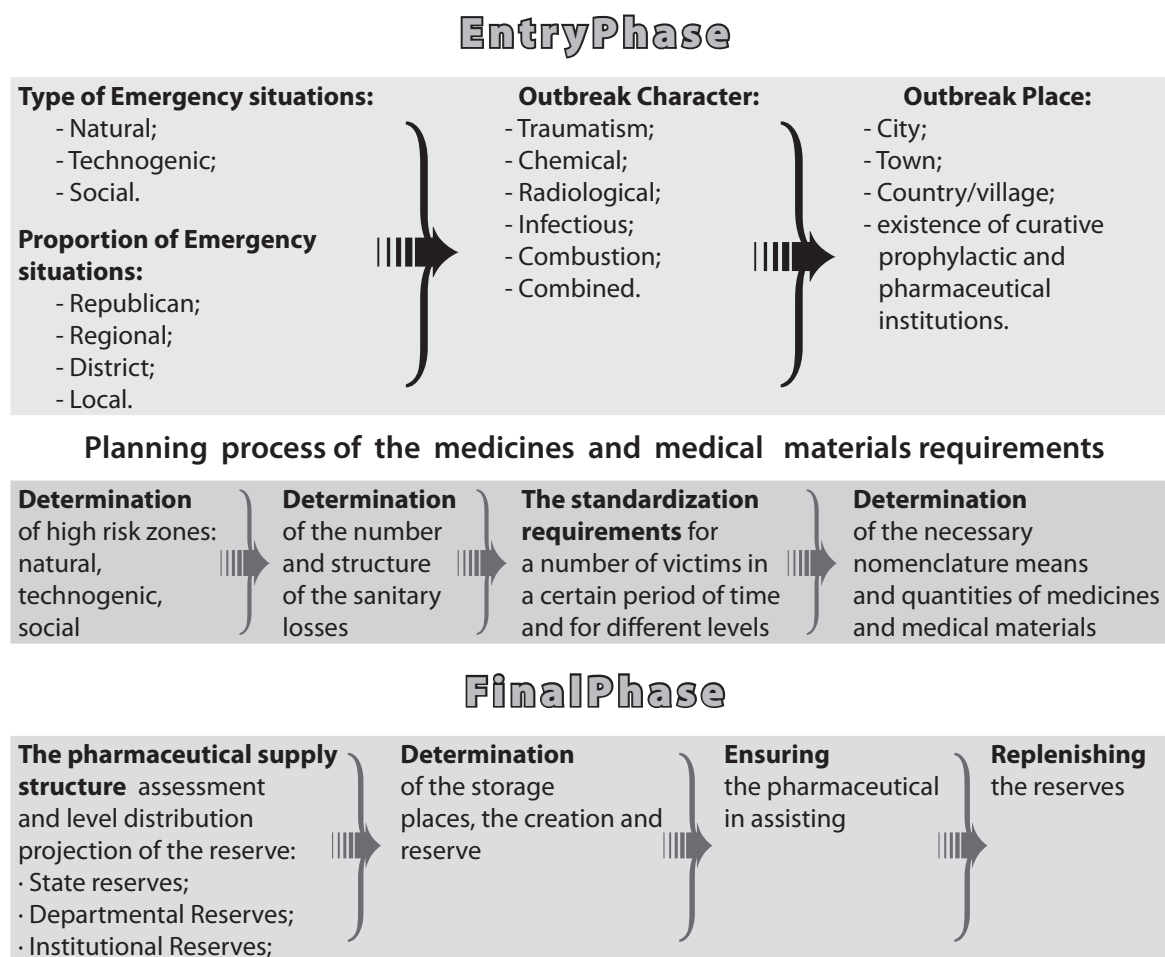


Fig. 2. The main pharmaceutical management schema to ensure and eliminate the emergency situations consequences.

pharmaceutical service missions and regardless the disaster type is based on the following principles:

- pharmacist participation in the analysis of the possible disasters, predicting the probable sanitary losses, assessing the amount of necessary medical assistance;
- the creation of a unique pharmaceutical insurance system for rescue activities at medical evacuation stages, starting from the calamity generator and ending with the hospitals;
- the medicine reserves creation and medical equipment according to calculations and staggering under the volume of care planned for each stage of medical evacuation;
- planning activities related to pharmaceutical supplies in calamities - the daily activity regime, in a state of intensive readiness and in the state of emergency regime;
- development of different strategies for pharmaceutical supply to cover the medical assistance for the possible victims, taking account of the potential consequences that on a particular territory can be triggered by the catastrophe, medico-social and economic characteristics of these areas [12].

4. The forces and the means of the Medical System in the Republic of Moldova to eliminate the calamities' medical consequences

a) For pre-hospital medical assistance (sanitary loss with mild and severe condition):

1. The victims of light injuries in most cases will carry out

the necessary first aid independently or will assist each other. Their number in case of mass sanitary losses could reach up to 500 thousand persons.

2. For victims with average gravity the medical assistance will be organized within the Family Medicine Centers, Medical Centers and Family Medical Offices. This number in case of mass sanitary losses may reach 85 thousand people and in most cases will not require hospitalization.

Today, the Health System has 49 Family Medical Centers, 369 Health Center and 580 Family Medical Offices with the capacity to fit an approximate of 26 000 patients every day (according to the MH report, in 2010, those centers have received around 10 million visitors for the 2010 year). Therefore we can conclude that the health system will cope with 85 000 average gravity sanitary losses within 3-5 days.

3. As intermediaries between outbreaks, the Family Medical Centers and the Hospitals will enable 35 Emergency Medical Aid Stations North, Center and National Center for Emergency Medical Care. The annual demand is about 1 million. Therefore, a maximum of 3 000 applicants can be served daily [13]. The transportation needs for victims from the disaster area to the curative-diagnostic medical sanitary institutions in an earthquake with a magnitude of 8.0 after Richter scale will be from 100 thousand to 150 thousand, which is 30-50 times more than daily accomplished today.

b) For providing hospital care (serious health losses)

The Health System currently has 82 Hospitals consisting from 62 public Hospitals, 10 Departmental Hospitals and 10 Private Hospitals. The total number of beds in public hospitals consists of 20,021 beds [14]. Given the existing number of beds in the first days will be possible to hospitalize about 10-15 thousand sanitary losses with severe gravity.

So, there will be no possibility to hospitalize about 25-45 thousands of sanitary losses with severe gravity, out of the probable 40-60 thousand.

Conclusions on the possibility of partial use of current medical stocks to assist probable sanitary losses can be taken only after determining the medicine needs for medical care of the probable sanitary losses, considering the needs to treat patients that could not be discharged due to the health conditions and comparison with existing drug stocks.

5. Pharmaceutical reserves for the emergency situations

There are three categories of medical reserves depending on the level of management in the Health System: Institutional Departmental and State pharmaceutical reserves.

Given the likely amount of sanitary losses as a consequence of possible emergency situation, the maximum pharmaceutical reserves, which ideally would be necessary to possess the Health System, is for the treatment of about 350-500 thousand people (for which special reserve according to the legislation are not planned). With slight state, about 54-85 thousand the average gravity and an approximate of 38-60 thousand people in serious condition, including the Chisinau municipality: from 4 to 6.5 thousand in serious condition, 6.6 to 10.5 thousand people with average state and around 50-80 thousand light condition. Under the existing norms of drugs for pre-hospital medical care (sanitary losses with average gravity - rule nr. 1) and in-hospital (serious health losses - rule nr. 2) for 100 sanitary losses [15] and their acquisition cost based on the drugs prices for the medical institutions in the current year (2011) the estimated amount for each of the rules has been determined. In order to qualitatively analyze the norms for each group of pharmacotherapeutic, drugs have been determined representative quote of each group in the total. As well, the need of drugs based on the minimum and maximum probable sanitary losses taking into account the se-

Table 2

The prehospital reserves according to the ATC classification in Moldavian leis

Pharmacotherapeutic groups	Minimum	Maximum
A - Alimentary tract and metabolism	5 341 680	8 408 200
B - Blood and blood forming organs	15 388 218	24 222 195
C - Cardiovascular system	461 700	726 750
D - Dermatologicals	1 880 280	2 959 700
G - Genito-urinary system and sex hormones	0	0
H - Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	22 140	34 850
J - Antiinfectives for systemic use	265 140	417 350
L - Antineoplastic and immunomodulating agents	10.368	16 320
M - Musculo-skeletal system	355.320	559 300
N - Nervous system	2 226 852	3 505 230
R - Respiratory system	675 162	1 062 755
V - Various	226 044	355 810
Total	26 852 904	42 268 460

ismic zoning of the Republic of Moldova has been determined. The results are presented in the following figures and tables.

The cost of nr.1 norm for 100 losses with average severity (pre-hospital) is estimated at 60 287 lei of which 49 727 leis are drugs, 6 624 leis are parapharmaceutical and 3 935 lei the

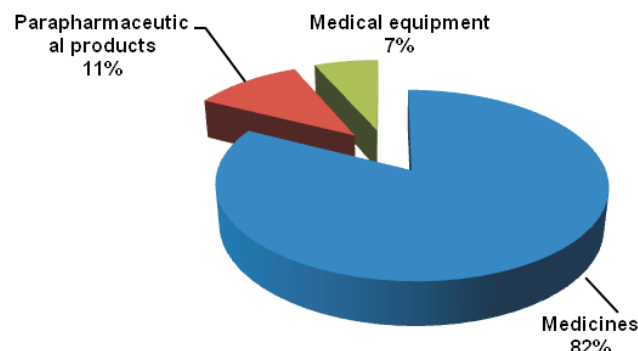


Fig. 3. The percentage of medicines, parapharmaceutical products and medical devices in the cost value of prehospital standard.

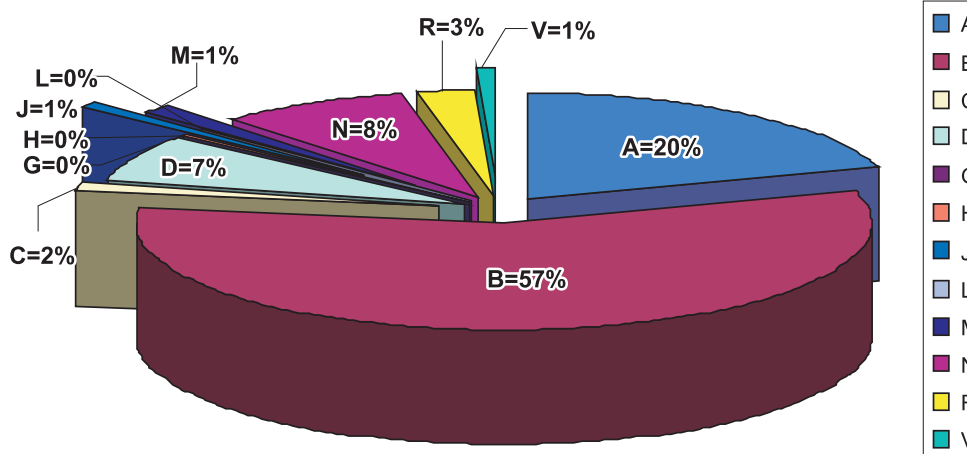


Fig. 4. The prehospital qualitative standards structure according to the ATC classification.

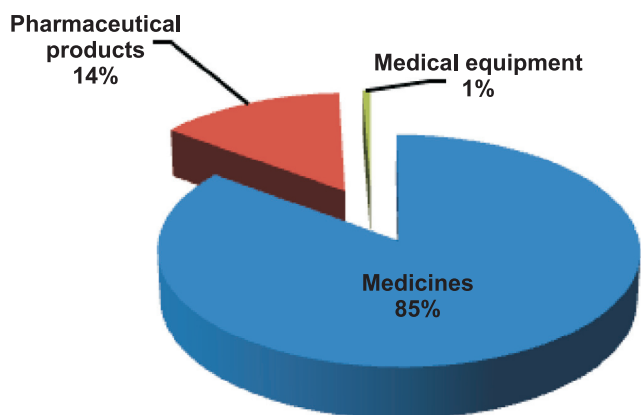


Fig. 5. The percentage of medicinal products, parapharmaceutical and medical devices in the cost value of the hospital standards.

medical devices. In the figure 4 is presented the prehospital qualitative norms according to the ATC classification.

As shown in fig. 1 most representative drugs are the ATC classification group B - blood and hematopoietic elements, A - digestive tract and metabolism, N - central nervous system, D - dermatological drugs. The cost of drugs for 100 sanitary losses with average severity (prehospital) is estimated to 49 727.

In the tab. 2 is foreseen the pre-hospital medications according to the ATC classification in Moldavian leis.

The calculation was made based on the probability of 54 000 minimum and 85 000 maximum of sanitary loss with average condition to be treated in the prehospital institutions. The necessary amounts for these purposes will vary between 27 and 43 million leis.

The cost of nr. 2 norm for 100 serious loss of health (hospital) is estimated at 423 456.5 Moldavian leis out of which 361 106.5 lei are medicines, 59 839 lei - parapharmaceuticals and 2 511 lei medical equipment.

The Hospital drugs' normative is highlighted with higher representation compared to the pre-hospital pharmacotherapeutic groups B - blood and hematopoietic elements, J - systemic use anti-infective and representation of lower use of drugs groups A - digestive tract and metabolism, D - dermatological drugs. The cost of drug for 100 serious

Table 3

The prehospital requirements according to the ATC classification in Moldavian leis

Pharmacotherapeutic groups	Minimum	Maximum
A - Alimentary tract and metabolism	16 023 004	25 299 480
B - Blood and blood forming organs	80 448 128	127 023 360
C - Cardiovascular system	1 889 436	2 983 320
D - Dermatologicals	6 031 360	9 523 200
G - Genito-urinary system and sex hormones	1 276 8	2 016
H - Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	92 378	145 860
J - Antiinfectives for systemic use	12 271 340	19 375 800
L - Antineoplastic and immunomodulating agents	60 838	96 060
M - Musculo-skeletal system	1 835 590	2 898 300
N - Nervous system	8 608 178	13 591 860
R - Respiratory system	3 176 268	5 015 160
V - Various	6 782 658	10 709 460
Total	137 220 455	216 663 876

sanitary losses (hospital) is estimated to 361 106 Moldavian leis. In the table 3 are the hospital medications according to the ATC classification.

The calculation was made based on the probable of a minimum of 38 000 and a maximum of 60 000 in sanitary losses in serious condition which are planned to be treated in hospitals. The necessary amounts for these purposes will vary between 138 and 217 million leis. Therefore, the hospital drugs' needs for the mentioned purposes are more than five times higher than the pre-hospital ones.

Fig. 7 is presents the qualitative structure of the total pre-hospital sum and the hospital ones, but in the table 4 the value indicators of the necessities according to the ATC classification.

The qualitative structure according to the ATC classification of the amount of pre-hospital and hospital procedures will allow the pharmaceutical internal market analysis to compare and acknowledge the reserves possibilities to cover the state needs in order to face and terminate the medical consequences as a result of disasters.

Therefore, the cost sum to cover the pre-hospital and

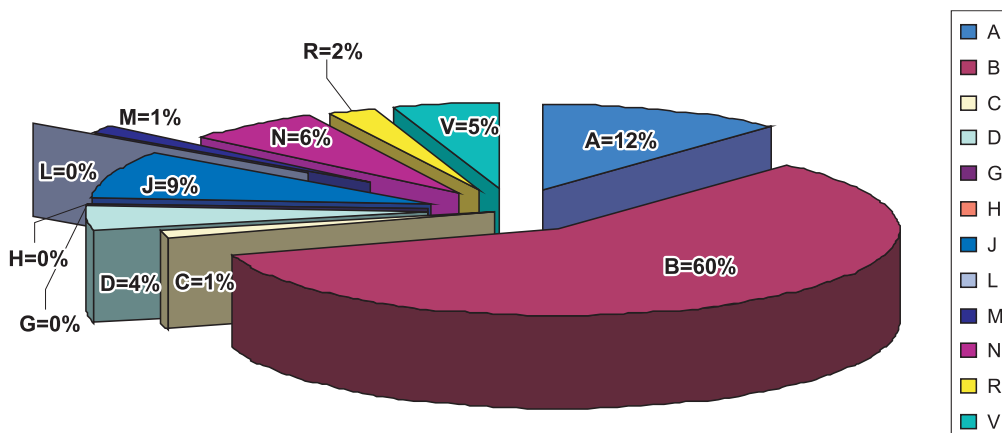


Fig. 6. The prehospital qualitative standards structure according to the ATC classification.

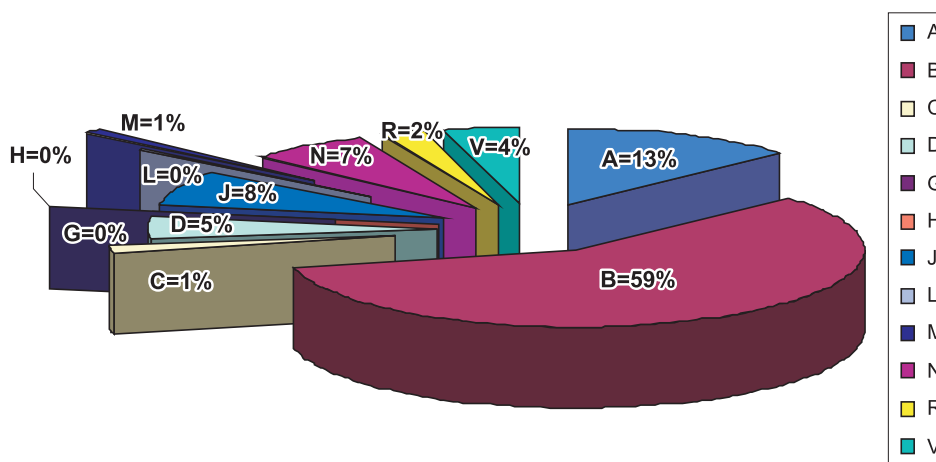


Fig. 7. The amount qualitative structure of the prehospital and hospital standards according to the ATC classification.

Table 4

The prehospital and hospital reserves requirements according to the ATC classification in Moldavian lei

Prehospital and hospital reserves		
Pharmacotherapeutic groups	Minimum	Maximum
A - Alimentary tract and metabolism	21 364 684	33 707 680
B - Blood and blood forming organs	95 836 346	151 245 555
C - Cardiovascular system	2 351 136	3 710 070
D - Dermatologicals	7 911 640	12 482 900
G - Genito-urinary system and sex hormones	12 768	2 016
H - Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins	114 518	180 710
J - Antiinfectives for systemic use	12 536 480	19 793 150
L - Antineoplastic and immunomodulating agents	71 206	112 380
M - Musculo-skeletal system	2 190 910	3 457 600
N - Nervous system	10 835 030	17 097 090
R - Respiratory system	3 851 430	6 077 915
V - Various	7 008 702	11 065 270
Total	164 084 850	258 932 336

Table 5

The prehospital and hospital reserves requirements for medical material resources in Moldavian lei

Medical material resources	Minimum	Maximum
Prehospital reserves		
Medicines	26 852 804	42 268 460
Parapharmaceutical products	3 577 176	5 630 740
Medical equipment	2 124 900	3 344 750
Amount	32 554 980	51 243 950
Hospital reserves		
Medicines	137 220 455	216 633 876
Parapharmaceutical products	22 738 820	35 903 400
Medical equipment	954 180	1 506 600
Amount	160 913 455	254 073 876
Total	193 468 435	305 317 826

hospital medical care is estimated at a minimum 164 million lei and a maximum of 259 million lei. For the municipality of Chisinau this amount, which is included in the total country data, will respectively cover the pre-hospital medical care from 3.3 to 5.2 million leis and hospital from 14.9 to 23.4 million leis. The total amount is estimated to be from 18.2 to 28.6 million. Included in table 5 is the pre-hospital and hospital reserve necessities.

As seen from the results in tab. 5 the requirements in medical material resources for pre-hospital medical care and hospital health care, in case of earthquake losses that would affect the southern districts currently at 8, the Central at 7 and the East at 6 points after the Richter scale, would depend on several factors from 194 up to 305 million Moldavian leis.

Fig. 8 shows a representative share of the main groups pre-hospital and hospital of medical material resources reserve requirements for medical care at the minimum and maximum average sanitary loss severity according to tab. 5.

Taking into account the number of pharmaceutical plants and pharmaceutical wholesalers agents (which in 2010 have commercialized drugs amount to \$140 millions or about 1 milliard 680 million leis), between 164 million leis and 259 million leis medicine necessities, 26 and 42 million leis products and 3 and 5 million leis for the medical devices needed to create necessary reserves from the state budget necessary for the mentioned purposes could have been minimized. For the rhythmic activity the economic agents would need reserves that would satisfy the pharmaceutical market over a period of at least 2.5 to 3 months or reserves amounted to 420 million leis.

The study of current reserves of the pharmaceutical factories and pharmaceutical agents wholesalers with a high probability can result in permanent existence of medicines stocks needed for the emergency situations. The obtained results will serve as a key argument in addressing the state problem of maintaining the medication stocks needed for emergency situations, following the concluded purchase contracts (with payment and delivery only in emergencies situations, corresponding the economic agents and state interests) because the state would have the obligation to pay the storage and re-supplement drugs taxes, but the economic

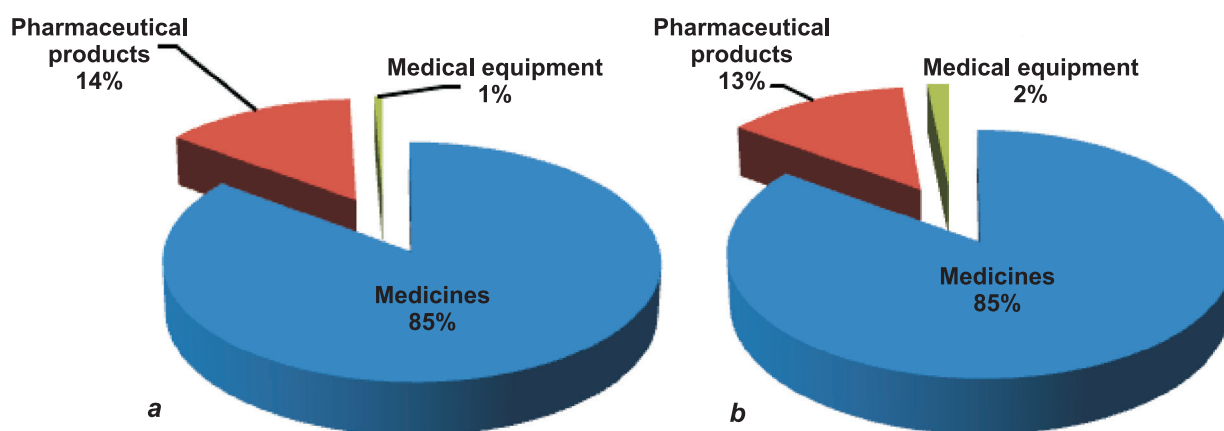


Fig. 8. The share of drugs, medical products and parapharmaceutical products cost value of reserve requirements: a) minimum b) maximum prehospital and hospital.

agents could help the state in case of calamities and will be paid for the delivered medications. At the same time, it will be achieved the decentralization of the reserves as an important factor in emergency situations.

In spite of the fact that it has been approved that volumes of medico-sanitary materials to be kept in mobilization reserves [16] through the Governmental Decision the Nomenclature and there has been a special working group within the MH RM created [17] this problem remains and is still far from being solved completely.

To provide medical assistance in emergency situations that can take place only in certain regions, it is considered optimal that the country's Health System maintains a sufficient amount of drugs for the medical assistance of 10-15% percent out of the maximum number of sanitary losses with average-serious gravity, e.g. for about 10 000 sanitary losses with average severity kept in Family Medical Centers and around 5 000 severe gravity sanitary losses kept mainly in republican hospitals.

Conclusions

1. The missions of the pharmaceutical service regardless of the calamity type in emergency situations is to participate in the assessment of potential disaster situations based on type, proportions, character and outbreak location, predicting the probable sanitary losses, determination and establishment of the medicines reserves, pharmaceutical products and medical material devises, planning activities related to pharmaceutical provision in disaster situations and medical service to provide medical assistance to the probable victims. In the Republic of Moldova it is common to create a centralized system that ensures pharmaceutical assistance in rescue activities at the medical evacuation stages, starting with the calamity outbreak and ending up with hospitals.

2. According to the made forecast, the maximum amount of sanitary losses, in case of a probable earthquake with the 6 to 8.00 magnitude after the Richter scale, for Moldova is estimated at approximate of 435 - 629 000 people, depending on several factors, out of which with medium and serious

injuries 91 000 - 144 000 and light injuries from 344 000 to 485 000 persons.

3. Assessing Health System's landmark health consequences liquidation in the event of emergencies has demonstrated:

a) the systems possibility to cope with the medical assistance for the potential sanitary losses with average and light gravity injuries;

b) a considerable deficit of medical personnel and medical transportation to pre-hospital stage, and a considerable lack of medical personnel and hospital beds to provide treatment for serious sanitary losses.

4. The mass sanitary losses drugs' needed for pre-hospital care is estimated at a minimum of 164 million leis and a maximum of 305 million leis. The reserves and current domestic drug manufacturers and pharmaceutical wholesalers' deposits are at about 25% from the commercialized volume which for 2 010 is approximately 420 million leis. The main drugs demanded according to the main ATC classification constitutes: Group B - blood and hematopoietic elements between 80.5 and 127 million leis, Group A - digestions tract and metabolism between 16.0 and 25.3 million leis, Group J - systemic use anti-infective between 12.3 and 19.4 million leis, N - nervous system between 8.6 and 13.6 million lei, V - varies between 6.8 and 10.7 million leis, D - dermatological drugs between 6.0 and 9.5 million others.

5. Requires strengthening and restructuring of the Pharmaceutical Insurance System involving, if necessary, all forces and means of the domestic pharmaceutical producers and companies with private and state capital, to eliminate the medical consequences in case of the emergency situations; as well as, the legislation that determines the preventive modality of the insurance organization with medical means and supplies and regulation of state interaction with the economical agents to achieve these principle needs for these purposes. Furthermore, is needed to review the principles of the pharmaceutical supply and the reserves staging for the consequences liquidation the medical of disasters.

Recommendations

1. In addressing issues related to state demands to determine, create and maintain inventories of drugs to reduce medical consequences as a result of disasters of different types, requires a decision making process at legislative plan and normative concerning the missions, structure and pharmaceutical system location in case of emergency situations.

2. Based on the data regarding the probable sanitary losses, capacity assessment of the Health System in overcoming the medical consequences in emergency situations, proposals preparation for the adoption of legislative and normative regarding the mobilization training and the country mobilization in case of serious sanitary losses - up to 5 000, 10 000 in case the system would independently cope with the treatment of the potential victims and 10 to 20 thousand and more thousand victims with serious sanitary losses, when the system will confront a greater number of problems to eliminate the medical consequences of the emergency situation.

3. In order to determine the demand of drugs in emergency situations, obtaining a considerable economic effect of considerable financial budget resources, it is necessary to evaluate the current reserves of all state and private owned economical agencies for contracting the Health System necessary medications for the emergency situations. In determining the amount of reserves will take into account the current stock of public medical institutions. Thus, the state will not impose economic burdens to the economic agents, but will be sure in existence of the necessary reserves.

4. To maintain a high degree of readiness for the potential emergency situations, it is important to maintain the pharmaceutical reserves of the Ministry of Health with sufficient quantities of 5-10% to ensure the medical care for the serious gravity sanitary losses, for about 10 000 average gravity sanitary losses and 5 000 severe sanitary losses at the state deposits, Family Medical Centers and Republican Hospitals.

Bibliography

1. Constituția Republicii Moldova. *Monitorul Oficial nr. 1* din 18.08.1994.
2. Bernaz EP. Argumentarea sistemului de aprovizionare farmaceutică a Forțelor Armate ale Republicii Moldova: autoref. tezei de doctor în farmacie. Chișinău, 2007;21.
3. Acord între GRM și ONU cu privire la măsurile de urgentare a importului, exportului și de tranzitare a ajutoarelor umanitare și a averii personalului de acordare a ajutorului în caz de calamități și situații excepționale din 17.09.1999.
4. Acord cu privire la ajutorul reciproc în caz de producere a avariilor și altor situații excepționale la obiectivele electroenergetice ale statelor-membre ale Comunității Statelor Independente din 30.05.2002.
5. Legea cu privire la rezervele materiale de stat și de mobilizare nr.589-XIII din 22.09.95, MO al RM nr.11-12/114 din 22.02.1996, Chișinău, 1996.
6. Ибрагимов ГЯ, Сбоева СГ. Роль провизора в условиях чрезвычайной ситуации. *Фармация*. 2002;2:37.
7. Гончаров СФ, Лобанов ГП, Бобий БВ, и др. Методические рекомендации по определению потребности в медицинских силах и средствах при землетрясениях. Москва: ВЦМК „Защита”, 1999;27.
8. Давыденко АМ, Володин АС, Гришин ВИ. Совершенствование средств и методов прогнозирования санитарных потерь. *Военно-медицинский журнал*. 2002;4:73-76.
9. Assessment of health security and crises management capacity. WHO Regional Office for Europe. Republic of Moldova. Copenhagen, Denmark, 2008;20.
10. [http://ro.wikipedia.org/wiki/Ro.wikipedia.org/Cutremurul_Haiti_\(2010\)](http://ro.wikipedia.org/wiki/Ro.wikipedia.org/Cutremurul_Haiti_(2010)).
11. Жилыев ЕГ, Макаров НВ. Обеспечение медицинским имуществом формирований в чрезвычайных ситуациях мирного времени. *Военно-медицинский журнал*. 1994;2:23.
12. Петров ГВ. Концепция военно-гражданского сотрудничества в осложненных чрезвычайных ситуациях: позиция ОСНА/ИЩН и опыт Всероссийской службы медицины катастроф. *Медицина катастроф*. 2000;4:4-5.
13. Ciobanu Gheorghie. Activitatea serviciului asistență medicală urgentă a MS RM anul 2010 și obiectivele pentru anul 2011. Raport anual. Chișinău, 2011;86.
14. Pîsla M. Evaluarea siguranței spitalelor din R. Moldova”. World Health Organisation, Regional office for Europe. Chișinău, 2010;15.
15. Ord. MS RM nr. 201 din 24.05.2007 „Cu privire la punerea în aplicare a Normelor de calcul al necesităților de medicamente și consumabile parafarmaceutice pentru acordarea ajutorului medical în caz de situații excepționale”. Chișinău, 2007.
16. Hotărârea Guvernului nr 441-11 din 21.03.2008 „Nomenclatorul și volumele de materiale medico-sanitare ce urmează a fi păstrate în rezervele de mobilizare”.
17. Dispoziția MS nr.140d din 08.04.2010 „Cu privire la instituirea grupului de lucru”.



Caracteristica consumului și stocurilor de medicamente în farmaciile spitalicești, suport important în asigurarea calității actului medical

E. Bernaz, Gh. Ciobanu

National Centre of Scientific Practice for Emergency Medicine
1, August 31 Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322237388. E-mail: bernaz_e@yahoo.com

Manuscript received August 15, 2011; revised October 03, 2011

Special analysis of consumption and drug stocks in hospital pharmacies, important support in ensuring the quality of patient's treatment

The study represents a qualitative analysis of drugs consumption and stocks in National Center of Emergency Medicine during 2009-2010 years. The results show a high relatively of line consumption drugs according to classification ATC (Anatomical, Therapeutical, and Chemical). Evaluation of drug stocks has shown some positive and negative deviations from normative stock that were possible to be estimated clearly only from consumption and stocks data analysis according to Pharmacotherapeutic drug groups for a month and year periods, and are argument in determining annual medicine needs and planning the financial allocations, which directly depends on the quality of medical services in medical, paramedical sections, and other subdivisions of public medical institutions.

Key words: drugs, quality, stocks, consumption, normative, hospital, pharmacy.

Качественный анализ расхода и запасов медикаментов в госпитальных аптеках, важный фактор обеспечения качества лечения больных

Данная работа заключается в качественном анализе расхода и запасов медикаментов в Национальном Научно-Практическом Центре Ургентной Медицины в период 2009-2010 годов. Результаты показывают практическое совпадение расхода медикаментов по основным группам анатомической, терапевтической и химической классификационной системы ВОЗ (АТХ классификация). Анализ запасов медикаментов за соответствующий период указывает на некоторые положительные и отрицательные отклонения от расхода за месяц или год, которые удалось выявить более наглядно только при изучении данных запасов по фармакотерапевтическим группам. Полученные результаты вместе с данными о расходе медицинского имущества послужат основанием для качественного расчета годовых потребностей, для планирования финансирования закупок медикаментов и организации текущего снабжения, что в конечном итоге напрямую повлияет на качество оказываемых медицинских услуг в лечебных отделениях и других подразделениях лечебно-санитарных учреждений.

Ключевые слова: медикаменты, качество, запасы, расход, нормативы, больница, аптека.

Întroducere

Evaluarea consumului și stocurilor de medicamente în instituțiile medicale este o verigă importantă în planificarea calitativă a necesităților anuale ale instituțiilor medicale [1]. Pentru excluderea achizițiilor excesive a unor grupe de medicamente în defavoarea altora, este nevoie de o analiză minuțioasă conform grupelor farmacoterapeutice, care va servi totodată drept bază informațională pentru întreg efectivul de medici și farmaciști ai instituției și în rezultat influențează pozitiv organizarea utilizării raționale a acestora, calitatea tratamentului bolnavilor spitalizați.

Obiectivele acestui studiu au fost: analiza calitativă a consumului și stocurilor de medicamente conform clasificării ATC în diferite perioade de timp, în cadrul Centrului Național Științifico-Practic de Medicină de Urgență; determinarea cotelor reprezentative din totalul general al consumului și stocului; elaborarea propunerilor pentru îmbunătățirea calității de asigurare cu medicamente a procesului curativ-diagnostic.

Au fost studiate datele despre consumul și stocurile de medicamente în perioada anilor 2009 și 2010 în CNȘPMU și

efectuată analiza conform clasificării ATC [2]. Au fost utilizate metodele: matematică, analitică, de comparare, logică și descriptivă.

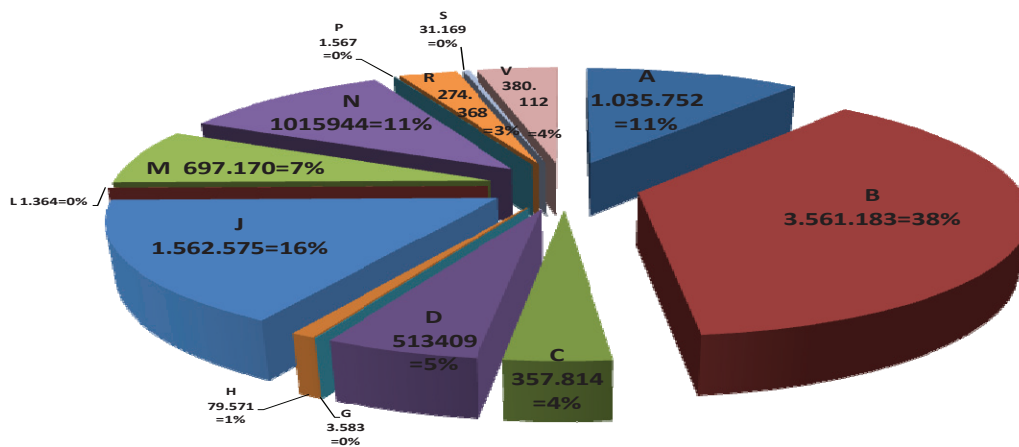
Rezultatele analizei sunt prezentate în figurile ce urmează (fig. 1 și 2).

Grupele de medicamente care solicită un consum mai mult de 0,6 mln. lei constituie suma de 7 872 624 lei sau 87,11% din totalul medicamentelor utilizate. Grupele de medicamente care solicită un consum între 0,1-1 mln. lei constituie suma de 1 525 703 lei sau 16,03% și grupele de medicamente care solicită un consum între 0,01-0,1 mln lei constituie suma de 117 254 lei sau 1,23%.

Grupele de medicamente care solicită un consum mai mare de 1 mln lei constituie suma de 10 265 297 lei sau 84,59% din totalul medicamentelor utilizate. Grupele de medicamente care solicită un consum între 0,1-1 mln lei constituie suma de 1 678 097 lei sau 15,40% și grupele de medicamente care solicită un consum între 0,01-0,1 mln lei constituie suma 191 797 de lei sau 1,58%.

Asigurarea cu medicamente în anul 2009 a fost de 9 515 579 lei, iar în anul 2010 - 12 135 191 lei, ceea ce constituie 128%.

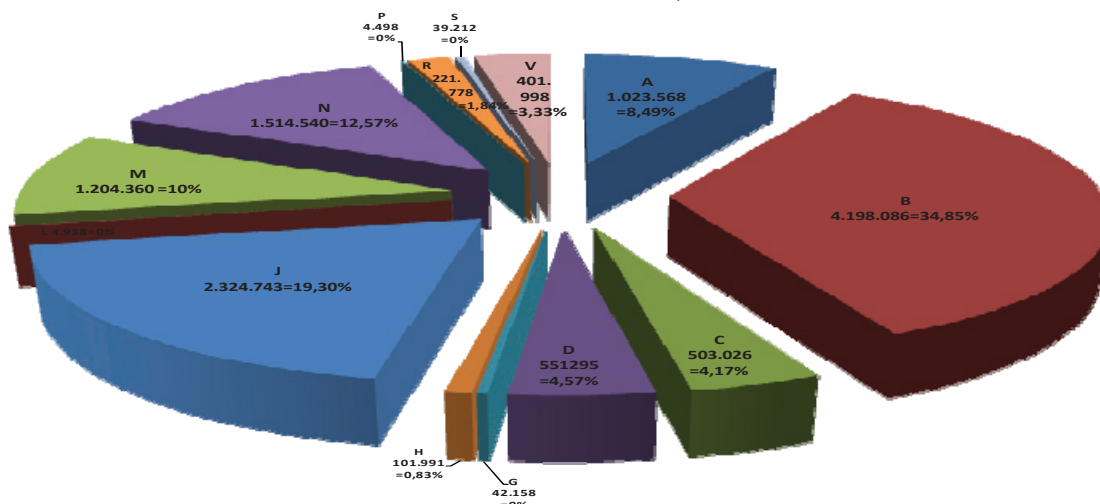
- A TRACTUL DIGESTIV ȘI METABOLISM 1035752=11%
- B SÂNGE ȘI ORGANE HEMATOPOETICE 3561183= 38%
- C SISTEMUL CARDIOVASCULAR 357814=4%
- D REPARATE DERMATOLOGICE 513409 = 5%
- G APARATUL GENITO-URINAR 3583=0%
- H PREPARATE HORMONALE SISTEMICE 79571= 1%
- J ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC 1562575 = 16%
- L ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOMODULATOARE 1364 =0%
- M SISTEMUL MUSCULO-SCHELETIC 697170 = 7%
- N SISTEMUL NERVOS 1015944 = 11%
- P PRODUSE ANTIPARAZITARE 1567 = 0%
- R APARATUL RESPIRATOR 274368 = 3%
- S ORGANE SENZITIVE 31169 = 0%
- V VARIA 380112 =4%



Total: 9.515.581 lei

Fig. 1. Consumul de medicamente conform clasificării ATC în anul 2009.

- A TRACTUL DIGESTIV ȘI METABOLISM 1023568 = 8,49%
- B SÂNGE ȘI ORGANE HEMATOPOETICE 4198086 = 34,85%
- C SISTEMUL CARDIOVASCULAR 503026 = 4,17%
- D REPARATE DERMATOLOGICE 551295 = 4,57%
- G APARATUL GENITO-URINAR 42158 = 0%
- H PREPARATE HORMONALE SISTEMICE 100991 = 0,83%
- J ANTIINFECȚIOASE DE UZ SISTEMIC 2324743 19,30% =
- L ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOMODULATOARE 4938 = 0%
- M SISTEMUL MUSCULO-SCHELETIC 1204360 = 9,99%
- N SISTEMUL NERVOS 1514540 = 12,57%
- P PRODUSE ANTIPARAZITARE 4498 = 0%
- R APARATUL RESPIRATOR 221778 = 1,84%
- S ORGANE SENZITIVE 39212 = 0%
- V VARIA 401998 = 3,33%



Total: 12.135.191 lei

Fig. 2. Consumul de medicamente conform clasificării ATC în anul 2010.

Consumul principal atât în anul 2009, cât și în anul 2010 îl constituie grupele farmacoterapeutice: sânge și organe hematopoetice, antiinfecțioase de uz sistemic, sistemul nervos central, sistemul muscular-scheletic, tractul digestiv și metabolism cu media de 85%. Grupele care indică un consum mediu sunt reprezentate de medicamentele sistemului cardio-vascular, aparatul respirator, dermatologice și varia cu media de 15,71%. Iar medicamentele care indică cel mai

mic consum fac parte din grupele: produse antiparazitare, insecticide și repelente, antineoplazice și imunomodulatoare, hormoni sexuali, preparate hormonale sistemice cu media de 1,44%. Așadar, diferențele de 0,41 – 2,11% (85-84,59 = 0,41; 85-87,11 = 2,11) dintre procentajul mediu și cota reprezentativă pentru anii 2009 și 2010 pentru grupele de medicamente care indică un consum de mai mult de 1 mln lei, de 0,32 – 0,31% (15,71-16,03 = 0,32; 15,71-15,4 =

Tabelul 1

Consumul de medicamente conform clasificării ATC

Nr.de ordine	Grupele farmacoterapeutice (ATC)	Anul 2009		Anul 2010		Procent mediu
		Suma/lei	Procent	Suma/lei	Procent	
1.	A - Tractul digestiv	1 035 752	10,89%	1 023 568	8,43%	9,51%
2.	B - Sânge și organe hematopoetice	3 561 183	37,43%	4 198 086	34,59%	35,83%
3.	C - Sistemul cardiovascular	357 814	3,77%	503 026	4,14%	3,97%
4.	D - Preparate dermatologice	513 409	5,40%	551 295	4,54%	4,91%
5.	J - Antiinfecțioase	1 562 575	16,43%	2 324 743	19,15%	17,95%
6.	M - Sistemul muscular-scheletic	697 170	7,33%	1 204 360	9,92%	8,78%
7.	N - Sistemul nervos	1 015 944	10,68%	1 514 540	12,48%	11,68%
8.	R - Aparatul respirator	274 368	2,84%	221 778	1,82%	2,29%
9.	V - Varia	380 112	3,99%	401 998	3,35%	3,66%
10.	Alte grupe de medicamente	117 243	1,24%	191 797	1,58%	1,42%

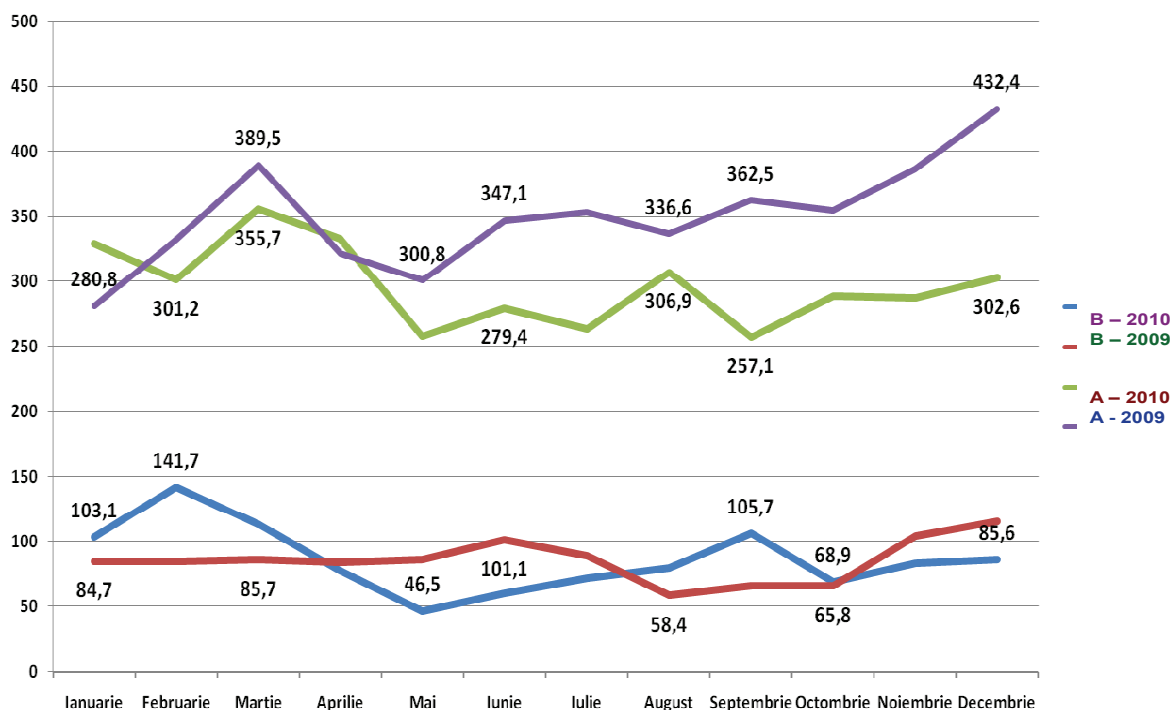


Fig. 3. Consumul lunar de medicamente conform clasificării ATC: B - sânge și organe hematopoetice, A - tractul digestiv și metabolism în anii 2009 și 2010.

0,31) pentru grupele de medicamente care indică un consum mediu și de 0,14 - 0,20% (1,44-1,24 = 0,2; 1,44-1,58 = 0,14), consumând până la 0,1 mln lei denotă faptul că procentajul mediu reprezentativ pentru toate grupele de medicamente este unul aproape stabil (tab. 1).

Pentru obținerea datelor în diferite perioade de timp a fost studiat consumul lunar de medicamente în dinamică conform clasificării ATC. În fig. 3 sunt prezentate datele consumului pentru grupele de medicamente B - sânge și organe hematopoetice și A - tractul digestiv și metabolism.

Media lunară a consumului pentru medicamentele gr. B în anul 2009 constituie 300, iar în anul 2010 - 350 mii lei. Pentru gr. A, respectiv, 86,3 și 85,3 de mii lei. Analizele respective s-au efectuat pentru toate cele 14 grupe principale de medicamente conform clasificării ATC, care în comparație

cu datele analogice ale stocurilor lunare de medicamente vor permite analiza calitativă a acestora.

Consumul lunar de medicamente, numărul pacienților și media costului cazului tratat în CNȘPMU în anii 2009-2010 sunt prezentate în fig. 4.

Din fig. 3 rezultă faptul că consumul de medicamente este în directă dependență de numărul pacienților tratați, iar majorarea costului cazului tratat se argumentează prin excluderea maximală a utilizării unor preparate ieftine (cum ar fi metamazolul ș. a.), dar care au înregistrat un număr mare de reacții adverse și toxicitate înaltă prin înlocuirea acestora cu alte preparate medicamentoase mai efective, dar cu mult mai costisitoare (cum ar fi ketoprofenul, dexketoprofenul, plenalgina, tramadolul ș. a.), precum și alte măsuri legate de creșterea calității serviciilor medicale prestate de instituție.

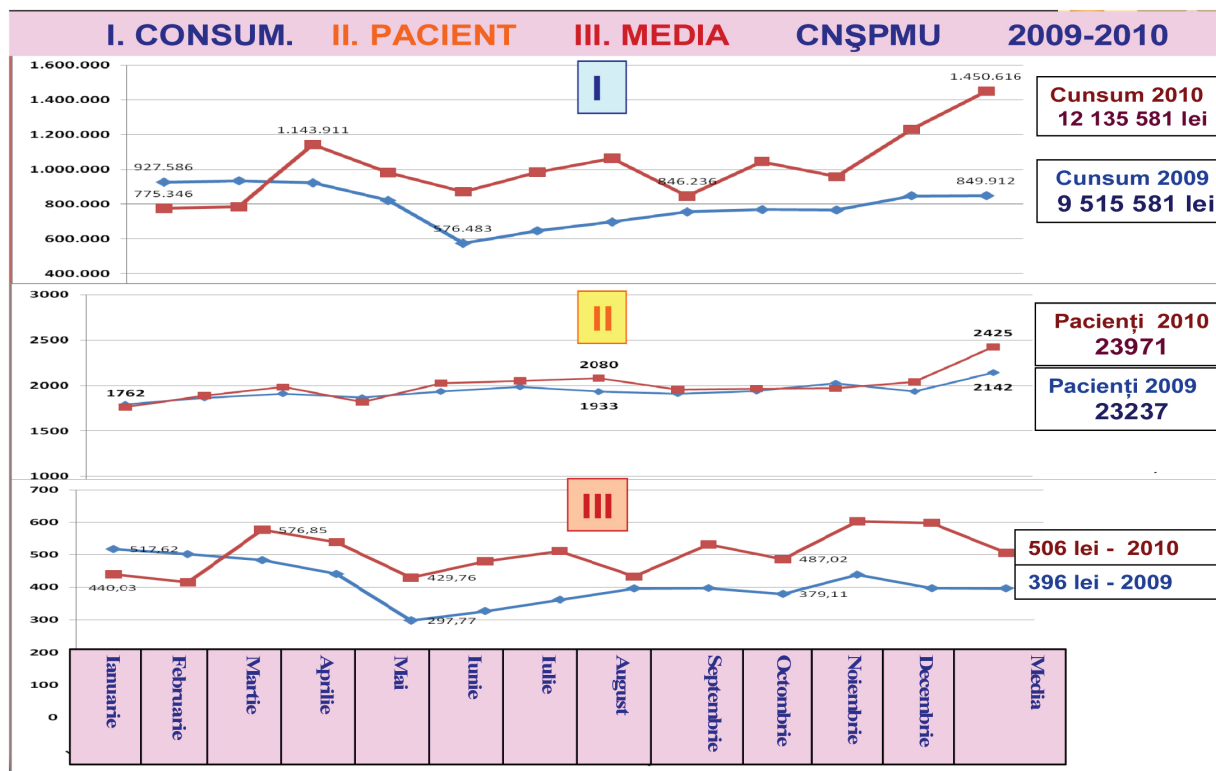


Fig. 4. Dinamica consumului lunar de medicamente, numărului de pacienți tratați și costului cazului tratat în CNȘPMU în anii 2009–2010.

O altă parte componentă a procesului de asigurare cu medicamente și, prin urmare, și a calității serviciilor medicale prestate o constituie nivelul rezervelor curente sau propriu-zis capacitatea farmaciei de a asigura la timp și calitativ procesul curativ-diagnostic curent în cadrul secțiilor medicale și paramedicale. În prezent sunt stabilite normative de păstrare a rezervelor în farmaciile instituțiilor medico-sanitare publice [3].

Pentru analiza calității stocurilor de medicamente s-a efectuat:

La prima etapă, cu scopul obținerii datelor generale despre balanța între stocul și consumul lunar, s-a determinat mărimea lunară generală a acestora pentru anii 2009 și 2010.

La etapa a doua, cu scopul analizei specifice de medicamente s-a determinat stocul lunar de medicamente conform principalelor grupe (14) ale clasificării ATC.

La etapa a treia, cu scopul comparării stocului și consumului lunar, s-a determinat diferența dintre acestea pentru fiecare grupă principală ATC.

La etapa a patra, cu scopul obținerii mediilor lunare ale datelor referitoare la diferențele dintre stoc și consum, s-a determinat:

a) suma datelor stocurilor mai mari decât consumul și mai mici decât consumul pentru fiecare din cele 14 grupe principale ATC;

b) datele finale care reflectă calitatea stocurilor sumare sunt prezentate în tab. 2.

Grupele principale de medicamente, la care s-au înregistrat atât în anul 2009 cât și în anul 2010 stocuri mai mari decât consumul lunar sunt grupul „C” – sistemul cardiovascular;

„G” – aparatul genito-urinar și hormonii sexuali; „N” – sistemul nervos ș. a., iar grupele principale de medicamente la care s-au înregistrat stocuri mai mici decât consumul lunar sunt grupul „M” – sistemul muscular-scheletic; grupul „A” – tractul digestiv și metabolism; grupul „D” – preparatele dermatologice; grupul „B” – sânge și organe hematopoetice; „J” – antiinfecțioase de uz sistemic ș.a.

Stocurile de medicamente pentru grupele farmaceutice mai mari decât consumul lunar în anii 2009-2010 au constituit de la 11,2% până la 35,4% și 40% (în luna decembrie în perioada creării rezervelor pentru primele 1-2 luni ale anului viitor), media pentru anii respectivi fiind de 25,6%.

Stocurile de medicamente din grupele farmaceutice mai mici decât consumul lunar în anii 2009-2010 au constituit de la 15,9% până la 63,5% și până la 4,8-5,9% (pentru luna decembrie în perioada creării rezervelor), media pentru anii respectivi fiind de 31%.

Tabelul 2

Diferența procentuală dintre stocuri și consum în anii 2009-2010

Stoc/consum	Stoc lunar mai mare decât consumul		Stoc lunar mai mic decât consumul	
	Anul 2009	Anul 2010	Anul 2009	Anul 2010
Date generale sumare	5,8%	7,2%	16,2%	13%
Date generale sumare conform clasificării ATC	25%	26,2%	32%	30%

Așadar, analiza calitativă a stocurilor s-a soldat cu date care demonstrează că diferența între media anilor 2009-2010 a datelor generale sumare și datelor generale sumare conform grupelor farmacoterapeutice este pentru stocul mai mare cu 19,10%, iar a stocului mai mic - cu 16,40% respectiv. Rezultatele obținute denotă importanța analizei atât a consumului cât și a stocurilor de medicamente în conformitate cu grupele farmacoterapeutice, date care necesită a fi luate în considerație atât în cazul determinării necesităților anuale cât și a planificării aprovizionării farmaceutice curente.

Nivelul optimal al stocului de medicamente în farmaciile spitalicești depinde de mai mulți factori importanți cum ar fi specializarea instituției medicale, numărul și gravitatea pacienților tratați în diferite perioade de timp, structura nozologică a maladiilor, posibilitățile financiare, numărul specialiștilor și gradul de calificare a acestora, nivelul de asigurare cu aparataj și utilaj medical ș.a. [6], totodată menținerea unui nivel determinat ca optimal este strâns legat de timpul limită pentru achiziționarea loturilor de medicamente necesare. Conform actelor legislative și normative în vigoare [4] organizarea achizițiilor anuale ale instituției durează de la 40 până la 45 de zile. Iar petrecerea achizițiilor prin oferta de preț cu publicație și doar prin invitația agenților economici (formă de achiziționare care soluționează majoritatea problemelor în asigurarea cu medicamente apărute din diferite cauze după petrecerea achizițiilor anuale) durează de la 25 până la 30 de zile. Așadar, nivelul limită minim în stoc de medicamente conform grupelor principale ATC și alte materiale medicale consumabile în farmaciile instituționale poate fi considerat satisfăcător pentru asigurarea procesului curativ-diagnostic de 30-35 de zile.

Pe parcursul anilor 2009-2010 mai frecvent au fost semnalizate probleme referitoare la asigurarea cu medicamente din grupele farmacoterapeutice cu stocuri normative mai mici decât media consumului lunar, care au variat între 80-90% din numărul celor expuse la tematica dată. Majoritatea problemelor au fost legate de posibilitățile limitate ale agenților economici în îndeplinirea obligațiilor contractuale, printre care durata îndelungată a analizei medicamentelor, de aprobare a prețurilor producătorului, planul de producere al uzinei producătoare, legate de cerințele țării importatoare, durata transportării, posibilitățile financiare limitate ale furnizorului, legate de creditare și posibilitățile financiare limitate ale instituției de a achita în prealabil medicamentele prevăzute în contract ș. a.

Stabilirea volumului de păstrare a stocurilor curente pentru principalele grupe de medicamente conform clasificării ATC nu mai mic decât media consumului lunar în CNȘPMU pentru anul 2011 a micșorat considerabil defectura și diferența dintre maximumul și minimumul de consum lunar al medicamentelor.

Determinarea necesităților anuale de medicamente cu aplicarea în practică a metodologiei ABC/VEN [5, 6] ca metodă de bază recomandată de MS RM pentru instituțiile medicale, asigurarea cerințelor referitoare la optimizarea utilizării raționale a medicamentelor [7], nomenclaturii de

medicamente conform Listei medicamentelor esențiale [8] ce se referă la specificul de activitate a instituției se completează în cadrul CNȘPMU cu evaluarea acestora în cadrul secțiilor medicale și paramedicale și analiza consum/stoc (lunar/anual) a medicamentelor conform grupelor farmacoterapeutice.

Concluzii

1. În urma analizei consumului și stocurilor de medicamente conform grupelor farmacoterapeutice anuale și lunare în anii 2009 și 2010 în cadrul CNȘPMU s-a determinat:

a) o pondere aproape constantă a consumului de medicamente pentru aceleași grupe farmacoterapeutice, indiferent de volumul anual de medicamente utilizat, ceea ce confirmă diferențele de la 0,41 - 2,11% între procentajul mediu și cota reprezentativă pentru anii 2009 și 2010 pentru grupele de medicamente cu consumul de mai mult de 1 mln lei, de la 0,32-0,31% pentru grupele de medicamente cu consumul între 0,1 și 1 mln, iar de la 0,14-0,20% cu consumul de până la 0,1 mln lei;

b) diferența între media anilor 2009-2010 a datelor generale sumare și datelor generale sumare conform grupelor farmacoterapeutice este pentru stocul mai mare decât consumul de 19,10%, iar a stocului mai mic de 16,40% respectiv.

2. S-a evidențiat importanța:

a) analizei calitative a circulației medicamentelor conform clasificării ATC pentru determinarea, planificarea necesităților anuale și asigurarea calitativă a aprovizionării curente;

b) menținerii specificate a stocurilor minime lunare;

c) bazei informaționale avansate despre prezența medicamentelor pentru întreg personalul medical și farmaciști.

Propuneri practice

1. Elaborarea unui program unic pentru toate instituțiile medico-sanitare publice ale Sistemului de Sănătate cu scopul analizei calitative a circulației medicamentelor (intrărilor, ieșirilor, stocurilor) conform grupelor ATC și altor clasificări ale medicamentelor în cadrul programului existent „HIPOCRATE”, care totodată va servi drept bază informațională pentru întreg personalul medical referitor la asigurarea curentă cu medicamente.

2. Cu scopul asigurării calității procesului curativ-diagnostic, concomitent cu îndeplinirea cerințelor normative ale stocurilor de valori materiale, elaborarea proiectului de ordin al MS RM pentru punerea în aplicare în cadrul instituțiilor medico-sanitare publice a normativelor minime (pentru o lună) de stocuri conform cotei reprezentative a consumului anual de medicamente conform clasificării ATC.

3. Elaborarea planurilor instituționale de aprovizionare cu medicamente în baza analizelor dinamice ale consumului și stocurilor de medicamente, care vor servi drept argumentare a graficelor de îndeplinire a contractelor de achiziționare a medicamentelor de către agenții economici.

4. Includerea pentru studenții USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul programului de învățământ a întrebărilor ce țin de analiza consumului (farmacii și secții medicale) și stocurilor de medicamente conform clasificării ATC, importanța menținerii acestora la nivel optimal în farmacii ca unul din

factorii importanți în asigurarea calității serviciilor medicale prestate și a asigurării instituțiilor medico-sanitare publice cu medicamente.

Bibliografie

1. Safta VN. Studiu în vederea perfecționării sistemului farmaceutic în perioada de tranziție la relațiile economice de piață: Teză pentru conferirea titlului științific de doctor habilitat în științe farmaceutice. Chișinău, 1999;56-76.
2. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, Classification System WHO. [http://en.wikipedia.org/wiki/ 27.06.11](http://en.wikipedia.org/wiki/27.06.11).
3. Ordinul comun al MS RM și CNAM nr.857/241-A din 27 decembrie 2010 „Cu privire la aprobarea normativelor stocurilor de valori materiale”.
4. LEGEA privind achizițiile publice nr.96-XVI din 13.04.2007. *Monitorul Oficial al RM* nr.107-111/470 din 27.07.2007.
5. Ordinul comun al MS RM nr.393 din 13.05.2011 „Privind rezultatele achizițiilor publice de medicamente și alte produse de uz medical pentru anul 2011”.
6. Procopișin V, Safta V, Brumărel M. Bazele activității farmaceutice. Chișinău: Tipografia Centrală, 2003;270-275.
7. Ordinul MS RM nr.287 din 12.07.2006 „Cu privire la utilizarea rațională a medicamentelor”.
8. Ordinul Ministerului Sănătății nr.144 din 28.02.2011 „Despre modificarea anexei nr.2 la ordinul MS RM nr.162 din 23 aprilie 2007 „Cu privire la aprobarea Regulamentului și Listei medicamentelor esențiale”.

Evoluția investigațiilor imagistice și endoscopice ale tubului digestiv în Republica Moldova în 2001-2010

*A. Roșca, V. Stanchevici

Radiology Security Department of the Republican Medical Diagnostic Center
30, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37322852124. E-mail: cimrms@gmail.com
Manuscript received July 13, 2011; revised October 03, 2011

The evolution of imaging and endoscopic investigations of the digestive tract in the Republic of Moldova in 2001-2010

The paper analyzed the development of imaging and endoscopic trac in public health institutions of the Ministry of population. The main indicators of the medical imaging and endoscopic service is due increasing the addressability of population and unreasonable prescriptions of investigations of the digestive tract. The paper analyzed the development of imaging and endoscopic trac in public health institutions of the Ministry of population. The main indicators of the medical imaging and endoscopic service is due increasing the addressability of population and unreasonable prescriptions of investigations of the digestive tract. The paper analyzed the development of imaging and endoscopic trac in public health institutions of the Ministry of population. The main indicators of the medical imaging and endoscopic service is due increasing the addressability of population and unreasonable prescriptions of investigations of the digestive tract.

Key works: digestive tract, imaging investigations, radiology, endoscopy, ultrasound.

Эволюция лучевых и эндоскопических методов исследования желудочно-кишечного тракта в Республике Молдова в 2001-2010 гг

В работе проанализирована эволюция лучевых и эндоскопических методов исследования органов желудочно-кишечного тракта в публичных лечебно-профилактических учреждениях Министерства Здравоохранения Республики Молдова в 2001-2010 гг. Отдельное место в исследовании занимает иерархизация радиационных и нерадиационных методов исследования. Использование эхографического и эндоскопического методов исследования привело к снижению коллективной дозы радиации населения. Увеличение основных показателей деятельности служб лучевой и эндоскопической диагностики в исследовании желудочно-кишечного тракта произошло за счет роста обращаемости в лечебные учреждения и частичной необоснованности их назначения.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, лучевые методы исследования, рентгенодиагностика, эндоскопия, эхография.

Introducere

Actualmente serviciul de imagistică medicală (SIM) din Republica Moldova include radiodiagnosticul (RD), medicina nucleară, ecografia, rezonanța magnetică și termografia [3]. După apariția altor metode de diagnostic, mulți specialiști preziceau dispariția RD, oferindu-i doar încă 2-3 ani de existență,

favorizând ecografia și endoscopia [2]. Până în prezent RD își menține locul binemeritat în depistarea maladiilor tubului digestiv (TD) [1, 5].

Endoscopia (E) este considerată frecvent un substituitor definitiv al examenului de RD al TD [2, 5]. Medicii japonezi, cu vasta lor experiență, utilizează la valoarea reală investigația

de RD a TD, considerând-o de perspectivă [2]. În ultimele decenii a apărut necesitatea ierarhizării tuturor metodelor de examinare a TD. În 1990 Centrul Radiologic al Ministerului Sănătății și Secția de Endoscopie a Spitalului Clinic Republican au elaborat scrisoarea nr.01-08/117 din 24.07.1990, în care a fost ierarhizată și gradată valoarea examinărilor imagistice și endoscopice ale TD [4].

Material și metode

Au fost analizate rapoartele statistice anuale (f. nr.30-san) ale instituțiilor medico-sanitare publice ale Ministerului Sănătății din Republica Moldova (IMSP MS RM), utilizând metodele: documentară, statistică și de analiză comparativă.

Rezultate și discuții

O importanță deosebită în activitatea SIM o are starea tehnică a dispozitivelor de radiodiagnostic (DRD), cu cea mai mare pondere. Structura și numărul dispozitivelor RD, inclusiv și a celor depășite moral și fizic, sunt incluse în tab. 1.

Ponderea majoră (91,6% în 2005) a DRD depășite moral și fizic a influențat negativ calitatea asistenței de RD.

Dinamica investigațiilor de RD din IMSP MS RM în examinarea TD în 2001-2010 este inclusă în tab. 2.

Numărul total al investigațiilor de RD a sporit de la 386746 în 2003 până la 1 009 080 în 2009 (de 2,6 ori), în 2010 fiind de 1 000 565.

Concomitent s-a majorat de la 22 289 în 2003 până la 35 624 în 2008 (de 1,6 ori) și numărul investigațiilor de RD ale TD (în 2010 – 31 610), ponderea acestora în numărul total al investigațiilor de RD micșorându-se de la 5,7% în 2003 până la circa 3,0% în 2009-2010 (de 1,9 ori), iar la 100 000 populație acest indicator s-a majorat de la 615,3 în 2003 până la 996,0 în 2008 (de 1,6 ori), în 2010 - 886,5.

În pofida aplicării E în examinarea TD până în prezent radiosopia (RS) este utilizată în investigarea TD (1,5). Evoluția radioscopiilor TD în IMSP MS RM în 2001-2010 este inclusă în tab. 3.

Numărul RS a diminuat de la 52 818 în 2001 până la 38 611 în 2004 (de 0,7 ori), ulterior majorându-se până la circa 49 000 în 2008, în 2009-2010 constituind circa 43 000 RS anual. Concomitent, ponderea RS în numărul total al investigațiilor

Tabelul 1

Structura și starea tehnică a dispozitivelor de radiodiagnostic din IMSP MS RM în 2005-2010

Tipul dispozitivelor	Numărul dispozitivelor de RD (abs.)		Numărul dispozitivelor depășite moral și fizic (abs.)		Ponderea dispozitivelor depășite moral și fizic (%)	
	2005	2010	2005	2010	2005	2010
Dispozitive de RD total	632	572	572	472	90,5	82,5
Fixe	293	271	258	258	88,0	95,2
De salon	174	167	164	128	94,2	76,6
Mamografe	25	19	17	10	68,0	52,6
Dentare	140	115	133	76	95,0	66,0
Dispozitive de RF total	111	92	109	92	98,1	100,0
Fixe	91	80	90	80	98,9	100,0
Mobile	20	12	19	12	95,0	100,0
Numărul total de dispozitive (RD+RF)	743	664	681	564	91,6	84,9

Tabelul 2

Dinamica investigațiilor de radiodiagnostic ale tubului digestiv în IMSP MS RM în 2001-2010

Anii	Număr total populație (abs.)	Număr total investigații de RD	I n c l u s i v		
			Investigații de radiodiagnostic tub digestiv (abs)	În % față de numărul total investigații de RD	Investigații tub digestiv la 100000 populație (%000)
2001	3 669 000	530775	25878	4,9	705,3
2002	3 630 850	594368	24787	4,1	682,7
2003	3622450	386746	22289	5,7	615,3
2004	3612250	622274	22872	3,6	633,2
2005	3603300	680567	28712	4,2	796,8
2006	3594550	780359	30468	3,9	847,6
2007	3585200	853690	29052	3,4	810,3
2008	3576900	952347	35624	3,7	996,0
2009	3570108	1009080	30752	3,0	861,4
2010	3565604	1000565	31610	3,1	886,5

Tabelul 3

Evoluția radioscoپیilor tubului digestiv în IMSP MS RM în 2001-2010

Anii	Număr total investigații de RD	Număr total investigații de RD tub digestiv (abs.)	Efectuat total radioscoپیii (abs.)	În % față de numărul total investigații de RD	Radioscoپیi ale tubului digestiv (abs.)	În % față de numărul total de radioscoپیi	Număr radioscoپیi tub digestiv la 100000 populație (%000)
2001	530775	25878	52818	10,0	23358	44,2	636,6
2002	594368	24787	50501	8,5	23109	45,7	636,5
2003	386746	22289	44394	11,5	20483	46,1	565,4
2004	622274	22872	38611	6,2	19544	50,6	541,0
2005	680567	28712	41961	6,1	25339	60,4	703,2
2006	780359	30468	42689	6,0	28453	66,6	790,4
2007	853690	29052	44127	5,1	26028	69,0	726,0
2008	952347	35624	48927	5,1	30335	62,0	848,1
2009	1009080	30752	43586	4,3	27010	61,9	756,5
2010	1000565	31610	43644	4,3	26914	61,7	754,8

Tabelul 4

Dinamica radiografiilor la examinarea tubului digestiv în IMSP MS RM 2001-2010

Anii	Număr total investigații de RD	Număr total investigații de RD tub digestiv (abs.)	Efectuat total radiografii (abs.)	În % față de numărul total investigații de RD	Radiografiile ale tubului digestiv (abs.)	În % față de numărul total de radiografii	Număr radiografii tub digestiv la 100.000 populație (%000)
2001	530775	25878	673396	126,8	47855	7,1	1304,3
2002	594368	24787	750988	126,3	41046	5,4	1130,5
2003	386746	22289	804641	208,0	42899	5,2	1184,2
2004	622274	22872	880413	141,4	50782	5,7	1405,8
2005	680567	28712	965134	141,8	60847	6,3	1688,6
2006	780359	30468	1119883	143,5	68877	6,1	1916,1
2007	853690	29052	1201164	140,7	62209	5,2	1735,2
2008	952347	35624	1353842	142,1	79721	5,9	2228,2
2009	1009080	30752	1440943	142,7	67390	4,4	1887,6
2010	1000565	31610	1431711	143,0	74577	5,2	2091,6

de RD a diminuat de la 11,5% în 2003 până la 4,3% în anii 2009-2010 (de 2,6 ori). În perioada evaluată numărul RS TD s-a majorat de la 19 544 în 2004 până la 30.335 în 2008 (de 1,5 ori), în 2009-2010 fiind de circa 27 000 anual. Concomitent a sporit de la 44,2% în 2001 până la 69,0% în 2007 și ponderea RS TD în numărul total de radioscoپیi, iar indicatorul RS TD, raportate la 100 000 populație, s-a majorat de la 541,0 în 2004 până la 848,1 în 2008 (de 1,5 ori).

Majorarea tuturor indicatorilor de utilizare a RS în investigația TD, metodă însoțită de o doză sporită de iradiere a pacientului, se explică prin prescrierea nejustificată a acestor investigații de către medicii clinicieni și aplicarea insuficientă a E TD (esofag, stomac și intestine). În același timp, RS cu posibilitățile sale rezultative în investigația tubului digestiv, în special, în gastrochirurgie, necesită o utilizare în continuare, în pofida afirmațiilor unor specialiști de a o substitui cu radiografia tubului digestiv.

Un aport esențial în examinarea corectă de RD a TD îl are completarea acesteia cu RGR. Dinamica RGR la examinarea TD în IMSP ale MS RM în 2001-2010 este redată în tab. 4.

Numărul total al RGR s-a majorat de la 673 396 în 2001 până la 1 440 943 (de 2,1 ori), în 2010 - 1 431 711, ponderea acestora în numărul total al investigațiilor de RD majorându-se de la 126,0% în 2001-2002 până la 208,0% în 2003 (cu 1,1%), în anii următori stabilizându-se la 140-143%.

Numărul RGR TD a sporit de la 41046 în 2002, până la 79 721 în 2008 (de 1,9 ori), în 2010 constituind 74 577 (de 1,8 ori, comparativ cu 2002), ponderea acestora în numărul total de RGR diminuând de la 7,1% în 2001 până la 4,4% în 2009 (de 1,6 ori), iar numărul RGR TD la 100 000 populație s-a majorat de la 1130,5%000 în 2002 până la 2228,2%000 (în 2008 de circa 2,0 ori), în 2010 - 2091,6 %000. Raportând numărul RGR TD la numărul RS, s-a stabilit că la efectuarea unei RS a TD au fost realizate doar câte 2-3 RGR pentru obiectivizarea (documentarea) tabloului radioscopic, în special, în cadrul RS stomacului, duodenului etc. Această modalitate poate provoca excluderea unor patologii în stadii precoce, imperceptibile ochiului examinatorului.

Pentru investigația TD au fost utilizate și metode speciale de radiodiagnostic (MS RD), date incluse în tab. 5.

Tabelul 5

Gradul de utilizare a investigațiilor speciale de radiodiagnostic la examinarea tubului digestiv în IMSP MS RM (2001-2010)

Anii	Număr total investigații de RD	Număr total investigații de RD tub digestiv (abs.)	Efectuat total metode speciale de RD (abs.)	În % față de numărul total investigații de RD	Efectuat metode speciale de RD tub digestiv (abs.)	În % față de numărul total investigații de RD	Număr metode speciale tub digestiv la 100.000 populație (%000)
2001	530775	25878	40661	7,6	-	-	-
2002	594368	24787	34046	5,7	1464	4,3	40,3
2003	386746	22289	39258	10,1	5072	12,9	140,0
2004	622274	22872	37341	6,0	5406	14,5	149,6
2005	680567	28712	41115	6,0	5844	14,2	162,2
2006	780359	30468	38599	4,9	5854	15,2	162,8
2007	853690	29052	44766	5,2	4343	9,7	121,1
2008	952347	35624	46925	5,2	6828	14,5	190,9
2009	1009080	30752	57216	5,6	5522	9,6	154,7
2010	1000565	31610	53143	5,3	5655	10,6	158,6

Tabelul 6

Dinamica investigațiilor ecografice ale organelor cavității abdominale și retroperitoneale în IMSP MS RM 2001-2010 (la 100.000 populație)

Anii	Număr total populație (abs.)	Număr total investigații (abs.)	%000	I n c l u s i v					
				Număr populație matură (abs.)	Investigații maturi (abs.)	%000	Număr populație 0-17 ani (abs.)	Investigații copii (abs.)	%000
2001	3669000	179547	4893,6	2816600	152120	5400,8	852400	27427	3217,6
2002	3630850	271998	7491,3	2974050	214676	7218,3	656800	45004	6852,0
2003	3622450	233768	6453,3	3006250	184503	6137,3	616200	49266	7995,1
2004	3612250	226854	6280,1	2699150	187103	6931,9	913100	39751	4553,4
2005	3603300	282065	7827,9	2724600	237062	8700,8	878700	45003	5121,2
2006	3594550	271832	7562,3	2748450	225143	8191,6	846100	46689	5518,1
2007	3585200	337753	9420,7	2771000	283063	10215,9	814200	54690	6717,0
2008	3576900	311573	9269,8	2794000	288013	10308,3	782900	43560	5563,2
2009	3570108	369921	10361,6	2783102	303151	10892,5	787006	66770	8484,0
2010	3565604	380023	10658,0	2816205	301985	10723,2	749399	78038	10413,4

În perioada 2001-2010 am constatat majorarea de la 34 046 în 2002 până la 57 216 în 2009 (de circa 1,7 ori) a numărului total al MS RD, ponderea MS RD în numărul total al examinărilor de RD diminuând de la 10,1% în 2003 până la 4,9% în 2006 (de 2,9 ori), în 2010-5,3%. Au fost efectuate de la 1464 MS RD ale TD în 2002 până la 6828 în 2008, stabilind o majorare de 4,6 ori a numărului acestora în 2008 (în 2010 - 5655 investigații). Ponderea MS RD ale TD în numărul total de MS RD s-a majorat de la 4,3% în 2002 până la 15,2% în 2006 (de 3,5 ori), în 2010 fiind de 10,6%. La 100 000 populație MS RD ale TD au sporit de la 40,3 în 2002 până la 190,9 în 2008 (de 4,7 ori), în 2010 fiind de 158,6 sau de 3,9 ori, comparativ cu 2002.

Utilizarea MS RD ale TD este însoțită de o doză sporită de iradiere ionizantă, acestea, ca și RS, necesitând o argumentare temeinică și obligatorie în fiecare caz aparte cu înregistrarea respectivă în actele medicale. Investigarea TD a fost efectuată și prin intermediul EG, informație inclusă în tab. 6.

Au fost efectuate examinările de ansamblu EG ale cavității abdominale și ale spațiului retroperitoneal. Dinamica investigațiilor EG ale organelor cavității abdominale și retroperitoneale în IMSP MS RM în 2001-2010 este pozitivă. Numărul total al acestor investigații a sporit de la 179 547 în 2001 până la 380 023 - în 2010 (de 2,1 ori), indicatorul utilizării acestei metode la 100 000 populație, majorându-se de la 4893,6 - în 2001, până la 10658,0 - în 2010 (2,1 ori). Similar s-a majorat și numărul investigațiilor EG la maturi, acestea constituind 152 120 în 2001, 303 151 - în 2009 și 301 985 în 2010, iar indicatorul utilizării metodei în cauză la 100 000 populație matură s-a majorat de la 5400,8 în 2001 până la 10892,5 în 2009 (de 2,0 ori).

Metoda EG a fost aplicată la copii și adolescenți (vârsta 0-17 ani), numărul investigațiilor sporind de la 27 427 în 2001 (3217,6%000) până la 78 038 (10413,4%000) în 2010, ambii indicatori majorându-se respectiv de 2,8 și 3,2 ori. Investiga-

Tabelul 7

Dinamica investigațiilor endoscopice ale tubului digestiv în IMSP MS RM (2001-2010)

Anii	Număr total populație	Efectuat total investigații (de diagnostic, curative, chirurgicale)	%000	I n c l u s i v			
				Cu scop diagnostic (abs.)	%000	Cu scop de tratament (curative + chirurgicale)	%000
2001	3669000	46458	1266,2	43303	1180,2	3155	86,0
2002	3630850	53321	1469,0	50407	1388,3	2914	80,2
2003	3622450	47391	1308,2	45112	1254,3	2279	62,9
2004	3612250	43542	1205,4	40150	1111,5	3392	93,3
2005	3603300	48293	1340,2	45595	1265,4	2698	74,9
2006	3594550	58460	1626,3	55143	1534,0	3317	92,3
2007	3585200	64723	1805,3	61120	1707,3	3513	98,0
2008	3576900	69344	1938,7	65202	1822,9	4143	115,8
2009	3570108	69372	1943,1	64963	1819,6	4409	123,5
2010	3565604	68265	1914,5	63429	1778,9	4838	135,7

țiile E au fost utilizate în examinarea TD, date incluse în tab. 7.

Numărul total al investigațiilor E (de diagnostic, curative și chirurgicale) ale TD (esofagogastroduodenoscopia, laparoscopia, pancreatocolangiografia retrogradă, colonoscopia, rectoromanoscopia) s-a majorat de la 43 542 (1205,4%000) în 2004 până la 69 372 (1943,1%000) în 2009.

Concluzii

1. Optimizarea investigațiilor imagistice ale TD necesită prelungire și diversificare.

2. Radiografia pentru examinarea tubului digestiv trebuie aplicată în continuare, conform unor indicații stabilite corect. În scopul evaluării complete a tabloului RS și a excluderii unor posibile patologii TD în stadii precoce, recomandăm executarea numărului optim de RGR (în dependență de caz).

3. MS RD ale TD necesită aplicare numai după epuizarea metodelor neionizante de examinare (dacă starea pacientului permite), susținând o discuție preliminară obligatorie cu medicul imagist radiolog și o argumentare temeinică.

4. Examinările E și EG ale organelor cavității abdominale și ale spațiului retroperitoneal, în special, ale copiilor și adolescenților, în locul examenelor de RD, trebuie efectuate în debutul procesului de diagnostic imagistic.

5. Utilizarea mai frecventă a E și a EG a contribuit la ameliorarea diagnosticului imagistic al maladiilor TD, diminuarea dozei colective de iradiere și la ameliorarea radioprotecției și securității radiationale a populației Republicii Moldova. Rezultatul negativ al E în cazul existenței semiologiei clinice ale unei maladii impune aplicarea metodelor de radiodiagnostic.

Bibliografie

1. Buruiian M. Radiodiagnosticul tubului digestiv. Radiologie (manual practic). Oradea, 1988;199-307.
2. Ordeanu A, Sas N. Cancerul. Tehnica radiodiagnosticului. Cluj-Napoca, 1987;18:17-21.
3. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 18.11.99 nr.270 „Despre reforma serviciului de imagistică”. (p.1.1.). Chișinău, 1999;1.
4. Roșca A, Ețco C, Cebotari Angela A. Evoluția managementului imagisticii medicale și al terapiei cu radiații ionizante în Republica Moldova. Chișinău, 2003;23-24.
5. Холгер Петтерсон. Желудочно-кишечный тракт. Общее руководство по радиологии. 1995;891-1109.



Синдром эмоционального выгорания в профессиональной деятельности медицинских работников сельской акушерско-гинекологической службы

Н. П. Соломон, П. Н. Большакова*, Н. А. Константинова

Slobozia Central District Hospital 1,
Hospital Side Street, Slobozia, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37353389734. E-mail: pima.73@mail.ru
Manuscript received July 21, 2011; revised October 03, 2011

Burnout syndrome in professional activity of rural medical workers of obstetric-gynecological service

Burnout syndrome is a prolonged response to chronic emotional and interpersonal stress at work. The study investigates the influence of various social and psychological factors on the syndrome formation within obstetric and gynecological staff in the rural area. According to the authors, the problem deserves special attention due to the necessity of its prevention and correction. Both qualitative and quantitative representativeness of the selection was provided. To test the hypothesis on the relationship between the signs we used the criterion χ^2 of Pearson, while the type and strength of the relationship were studied using the contingency coefficient. The multivariate analysis showed ($p < 0.05$) that the deviations in health are strongly connected with a mix of professional and social factors. Thus, among all the studied social and professional factors the latter ones represent the largest number.

Key words: burnout syndrome, medical workers, obstetrical and gynecological services, professional exhaustion, chronic emotional stress.

Реферат

Синдром эмоционального выгорания – затянувшийся ответ на хронические эмоциональные и межличностные стрессы в работе. Исследование посвящено изучению влияния различных социально-психологических факторов на формирование этого синдрома у сотрудников акушерско-гинекологического отделения в сельской местности. Данная проблема, по мнению авторов, заслуживает особого внимания в связи с необходимостью её предотвращения и коррекции. Были обеспечены качественная и количественная репрезентативность выборки. Для проверки гипотезы о связи между признаками применялся критерий χ^2 Пирсона, а вид и силу связи изучали с помощью коэффициента контингенции. Многофакторный анализ показал значимую связь ($p < 0,05$) отклонений в здоровье и комплекса профессионально-социальных факторов. Таким образом, среди всех изученных нами социально-профессиональных факторов наибольшее количество приходится на профессиональные факторы.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, медицинские работники, акушерско-гинекологическая служба, профессиональное истощение, хронический эмоциональный стресс.

Введение

В современных условиях социально-экономической нестабильности и социальных стрессов важнейшей составляющей качества и доступности медицинской помощи в сельской местности является наличие квалифицированных кадров. Повышенная интенсивность деятельности, требования качества оказываемых услуг, при недостаточной системе финансового обеспечения, обуславливают их текучесть. Одной из причин является утрата эффективной трудовой мотивации, основанной на возможности трудом обеспечить основные жизненные потребности себе и своей семье, что обуславливает профессиональную зависимость социального стресса. Характерной его особенностью является максимальное воздействие социального стресса на лиц трудоспособного возраста [6].

Под воздействием систематических психотравмирующих ситуаций, длительного напряжения и физической усталости, у врачей и сестринского персонала возникают проблемы со здоровьем психологического и физического характера, что отрицательно сказывается как на

личности, так и на эффективности профессиональной деятельности. В результате, возможна профессиональная деформация личности, описанная в отечественной и зарубежной литературе как «синдром эмоционального выгорания» [2, 5, 9]. Этот процесс представляет собой выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия, приобретенный стереотип эмоционального, чаще всего профессионального поведения, удостоенный диагностического статуса в МКБ - 10: Z73 – проблемы, связанные с трудностями управления своей жизнью [5, 8, 10].

Актуальность данного исследования обусловлена отсутствием в отечественной литературе комплексных исследований состояния здоровья и факторов, влияющих на него, качества жизни и психологических особенностей медицинских работников в сельской местности.

Цель – анализ влияния различных социально-психологических факторов в профессиональной деятельности, связанной с оказанием медицинской помощи

женщинам сельской местности, на личность врача и медицинских сестёр акушерско-гинекологического отделения.

Материал и методы

Исследование проведено на базе акушерско-гинекологического отделения ЦРБ г. Слобозия Республики Молдова в 2010-2011 гг. Материал был собран на основе данных анонимного анкетирования по специально разработанной комплексной анкете, включавшей 81 вопрос. Анкета состояла из блоков вопросов, содержащих следующие разделы: социально-демографическая характеристика, доходы, жилищно-бытовые условия, алкогольное поведение, самооценка состояния здоровья и медицинская активность, характерные психоэмоциональные состояния и др. В исследование включено 16 профессионалов, проработавших в данной сфере от 1 до 39 лет. Произведена оценка количественной репрезентативности выборочной совокупности по формуле А. М. Меркова (1962) с коррекцией для малых генеральных совокупностей. Расчет по данной формуле составил 16 анкет (при доверительной вероятности $p = 0,95$) и подтвердил репрезентативность выборочной совокупности. Качественная репрезентативность выборочной совокупности была обеспечена различными атрибутивными признаками единицы наблюдения: возрастно-половой, профессиональной и другими характеристиками, внесенными в анкету.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ Microsoft Office 2007 и специально разработанного программного обеспечения. Рассчитывались обобщающие показатели, проводилась оценка достоверности результатов исследования и многофакторный анализ. Для проверки гипотезы о связи между признаками применялся критерий χ^2 Пирсона, вид и силу связи изучали с помощью коэффициента контингенции [7]. Достоверность результатов исследования обеспечена применением комплекса математико-статистических методов, репрезентативностью выборки.

Результаты и обсуждение

В условиях медицинской деятельности личность медработника подвергается постоянному давлению со стороны психотравмирующих обстоятельств – характера организации труда, психологического давления со стороны пациентов и их родственников, коллег, администрации [10]. По мнению ряда исследователей, развитию «выгорания» более подвержены начинающие и молодые работники, а с возрастом вероятность развития этого синдрома уменьшается. Доказана большая предрасположенность к этому синдрому женщин, что обусловлено их большей склонностью к депрессии. Однако, возраст, пол, стаж работы и другие социально-демографические характеристики напрямую не связаны с профессиональным «выгоранием» [3, 4].

Результаты анкетного опроса показали, что средний возраст медицинских работников акушерско-гинекологической службы составил $38,9 \pm 2,6$ лет. Высшее

образование имели 43,8% респондентов, у 56,3% опрошенных – среднее образование. Преобладали женщины – 93,8%, что в целом воспроизводит российскую специфику распределения по полу у медицинских работников [10]. Установлено, что 81,3% респондентов состояли в браке. Две трети – 62,5% имели детей, все проживали в отдельных квартирах (домах) со средней численностью семьи в 3,3 человека. Изучение психологического климата и материального положения семьи выявило, что большинство (около 93,8%) считает его благоприятным.

Большая часть медицинских работников длительно работали в отделении: 56,3% – в течение 10 лет и более; до 5 лет – 37,5% респондентов. Финансовым источником более 93,8% респондентов являлась заработная плата на основной работе. 43,8% сотрудников совмещали свою основную работу с дополнительной работой, при этом преимущественно в учреждении по основному месту работы (25%). На вопрос анкеты о степени удовлетворенности размером заработной платы ответы распределились следующим образом. Из опрошенных нет таких, кто полностью и в основном удовлетворен размером заработной платы; отчасти удовлетворены – 50%; совершенно не удовлетворены – 43,8% респондентов; затруднились ответить – 6,2% принявших участие в опросе сотрудников. Ни один из опрошенных не считал свой уровень материальной обеспеченности высоким. По данным опроса среднемесячный доход на одного члена семьи до 1500 рублей отметило 56,3% сотрудников, все опрошенные имели значительно меньший денежный доход, чем средний показатель доходов населения региона в 2010-2011 году.

Из числа специалистов, принявших участие в исследовании: 12,5% вполне удовлетворены условиями труда, 6,25% – в основном удовлетворены и затруднились ответить; 62,5% – отчасти удовлетворены и 12,5% респондентов совершенно не удовлетворены условиями труда. Около половины респондентов продолжали выполнять профессиональные функции дома. Не выявлено значимой связи между общим стажем работы, стажем работы в отделении и удовлетворенностью работой, наличием профессиональных симптомов, хроническими заболеваниями. Найдена значимая связь между работой с внешними организациями и хроническими болезнями ($p < 0,05$). Наши результаты сравниваются с исследованиями в других странах [1, 2, 10].

На первом месте по приоритетам трудовой деятельности стоят: «получение большого заработка», далее – «приобретение знаний и навыков работы по специальности» и «приобретение трудового стажа, опыта работы». Большая часть респондентов, в основном – 56,3%, вполне – 18,7% и отчасти 12,5% удовлетворены отношениями с администрацией и 12,5% затруднились ответить. При анализе ответов на вопрос анкеты о степени удовлетворенности специалистов во взаимоотношениях с коллегами по работе были получены следующие результаты: 50% опрошенных вполне удовлетворены; 31,3% – в основном

удовлетворены и 18,8% отчасти удовлетворены этими отношениями.

Медицинские работники акушерско-гинекологического профиля наиболее часто отмечали следующие неблагоприятные факторы нарушения здоровья: стресс (81,3 на 100 опрошенных респондентов) и перегруженность в работе и быту (37,5 на 100 опрошенных).

Три четверти опрошенных (75%) имели хронические заболевания, но только 18,8% состояли на диспансерном учете; 37,5% при обострении хронического заболевания занимались самолечением; 25% обращались к знакомому врачу; 43,8% сотрудников ежегодно не обращались к врачу за медицинской помощью.

Медработники наиболее часто отмечали к концу рабочей недели: тяжесть в ногах (1 место), раздражительность (2 место), подавленное настроение и неприятные ощущения в глазах (3 место), что связано с неблагоприятными профессиональными факторами.

У 81,3% респондентов родители не были медицинскими работниками. 75% опрошенных не хотели бы, чтобы их дети нашли своё будущее в медицине. При анализе ответов на анкету о предполагаемой возможности выбора специальности, лишь 56,3% опрошенных выбрали бы ту же профессию, затруднились ответить 43,75% респондентов.

Многофакторным анализом выделены профессиональные факторы, существенно влияющие на здоровье сотрудников акушерско-гинекологического отделения (таб. 1).

Таблица 1

Значимая (достоверная) связь между изучаемыми признаками, характеризующими здоровье и профессиональными факторами ($p < 0,05$)

Отклонения в здоровье	Связь с профессиональными факторами
Вялость	Нагрузка в отделении по общению с больными, трудовой стаж
Подавленное настроение - депрессия	Общественная деятельность, трудовой стаж
Раздражительность	Участие в совещаниях, конференциях, реализация способностей и профессиональных желаний
Головная боль	Возможность установить контакты, связи
Боль в области сердца	Продолжительность ночного сна, реализация способностей и профессиональных желаний
Тяжесть в ногах	Нагрузка при работе с документацией, общественной деятельностью
Неприятные ощущения в глазах	Нагрузка при участии в совещаниях, реализация способностей и профессиональных желаний
Осиплость голоса	Нагрузка при участии в совещаниях, общественная деятельность

Таким образом, среди всех изученных нами причин развития „синдрома профессионального выгорания”,

наибольшее количество из них приходится на социально-профессиональные факторы.

Выводы

1. Средний возраст сотрудников акушерско-гинекологического отделения составил $38,9 \pm 2,6$ лет, преобладали женщины - 93,8% и 81,3% респондентов состояли в браке. Все обеспечены отдельным жильём, средняя численность семьи составила 3,3 человека.

2. Основным источником доходов 93,8% сотрудников являлась заработная плата, среднемесячный доход значительно ниже средней заработной платы населения в регионе. Большинство респондентов отчасти удовлетворены или совершенно не удовлетворены размером заработной платы. Однако, 53,8% опрошенных выбрали бы ту же профессию, а 76,9% не хотели бы, чтобы их дети нашли своё будущее в медицине.

3. 75% опрошенных имели хронические заболевания, но только 18,8% состояли на диспансерном учете; 37,5% при обострении хронического заболевания занимались самолечением; 25% обращались к знакомому врачу; 43,8% сотрудников ежегодно не обращались к врачу за медицинской помощью.

4. Наиболее часто к концу рабочей недели респонденты отмечали: тяжесть в ногах (1 место), раздражительность (2 место), подавленное настроение и неприятные ощущения в глазах (3 место), что связано с неблагоприятными профессиональными факторами.

5. Многофакторный анализ показал значимую связь отклонений в здоровье медработников с комплексом профессионально-социальных факторов, среди которых преобладали факторы специфики, условий и организации труда. Мероприятия, направленные на нивелирование негативных факторов, будут способствовать повышению эффективности профессиональной деятельности.

Литература

- Balgiu Beatrice. Sindromul Burnout ca funcție a personalității și creativității. *Rev. Psih.* 2010;56(1-2):21-31.
- Castelo-Branco C, Figueras F, Eixarch E, et al. Stress symptoms and burnout in obstetric and gynecology residents. *BJOG.* 2000;114:94-8.
- Gabbe SG, Melville J, Mandel L, et al. Burnout in chairs of obstetrics and gynecology: diagnosis, treatment, and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):601-12.
- Khalil A, Maya R, Umayya M, et al. Prevalence of burnout syndrome among medical residents: experience of a developing country. *Postgrad Med J.* 2010;86:266-271.
- Maslach C, Leiter MP. Early predictors of job burnout and engagement. *Journal of Applied Psychology.* 2008;93:498-512.
- Величковский БТ. Жизнеспособность нации. Особая роль трудовой мотивации и социального стресса. *Экология человека.* 2008;10:3-8.
- Долгов ЮА. Статистическое моделирование. Учебник для ВУЗов. Тирасполь: РИО ПГУ. 2002;280.
- Лэнгле А. Эмоциональное выгорание с позиций экзистенциального анализа. *Вопросы психологии.* 2008;2:3-17.
- Рыбина ОВ. Психологические характеристики врачей в состоянии профессионального стресса: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2005;22.
- Удалова ОН. Здоровье и жизнедеятельность медицинских работников психиатрических учреждений Кабардино-Балкарской Республики: Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2011;25.

ANNIVERSARIES



Născută la 1 octombrie 1926 la Chișinău, urmează să învețe la liceul „Principesa Dadiani”, Chișinău. După absolvirea liceului este admisă fără examene la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC) la facultatea Medicină generală, pe care o absolvă cu mențiune în 1950. Inițial tânărul medic Valentina Halitov a activat în calitate de medic oftalmolog în or. Leova, unde a tratat bolnavi cu trahomă, apoi din 1951 a studiat în secundariatul clinic la Catedra Boli infecțioase ISMC, condusă de către distinsul profesor Isaac Drobinski, care mai apoi i-a fost și conducător la teza de doctor în științe pe care a susținut-o cu succes în 1962.

Îndată după susținerea tezei a înființat cursul de boli infecțioase la copii, ulterior transformat în catedră, pe care a condus-o aproape 4 decenii cu multă abnegație și talent. În 1979 a susținut teza de doctor habilitat la Institutul Central de Epidemiologie din Moscova. Rezultatele cercetărilor științifice le-a expus de nenumărate ori în rapoarte la conferințe republicane, unionale, internaționale și în publicații periodice. Sub conducerea dumneai au fost pregătite și susținute 7 teze de doctor în medicină.

Pe parcursul a peste 50 de ani a ținut cursuri, seminare, a petrecut dezbateri clinice și vizite a pacienților micuți, a contribuit la pregătirea multor generații de medici din Moldova, a pregătit specialiști în domeniu, inclusiv 12 secundari clinici.

De nenumărate ori a fost președinte al Societății infecționiștilor din Republica Moldova și președinte al Consiliilor

științifice specializate pentru conferirea gradelor științifice de doctor și doctor habilitat.

Dna profesor Halitov, de rând cu lucrul la catedră, a activat în calitate de prorector pentru știință al facultății, decan. În postura de infecționist principal al Ministerului Sănătății RM a înființat serviciul de pediatrie infecțioasă în republică, a participat la eradicarea multiplelor epidemii și focare epidemice de boli infecțioase, inclusiv de holeră, febră tifoidă, hepatite virale, toxiinfecții alimentare ș. a., salvând viața copiilor.

Pentru succesele în munca de combatere a holerei și altor boli infecțioase a fost decorată cu Ordinul „Insigna de onoare” și „Ordinul Republicii”.

Medicul Valentina Halitov este mereu la datorie. Actualmente activează în calitate de profesor - consultant la catedră, venind cu sfaturi privind lucrul științific, metodic și instructiv-educativ.

Doamna Profesor Halitov a demonstrat și demonstrează o capacitate de muncă și de viață de invidiat, bunătate, generozitate, gătința de a se implica în problemele colegilor de la catedră și a prietenilor, ajutându-i, dorința de a cunoaște viața societății noastre. Nu pierde legătura cu foștii ei colegi de facultate și cu discipolii ei din țară și de peste hotare.

În aceste timpuri, când se face tot mai simțit deficitul de bunăvoință, așa oameni ca doamna profesor Valentina Halitov cu o bunătate înăscută, cu sentimentul sincer de dragoste față de semeni, pe care este gata oricând să-i ajute, susțin echilibrul de moralitate în societate.

Mai multe generații de studenți Vă păstrează în suflete pline de recunoștință profundă pentru cunoștințele, pe care le-ați altoit, pentru experiența profesională pe care ați împărtășit-o cu generozitate, pentru susținerea pe care le-ați acordat-o la momentul oportun.

În legătură cu acest eveniment important din viață, stimată Doamnă profesor Valentina Halitov, Vă dorim din toată inima să aveți multă sănătate, să fiți mulți ani alături de noi și să Vă bucurați de viață.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
 Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Distinsul medic-savant, pedagog și om cu mare cuget sufletesc s-a născut pe 2 octombrie 1936 la Slobozia-Bălți, într-o familie de harnici gospodari, în care se muncea și se respectau frumoasele tradiții strămoșești. De mic copil a cunoscut grozăviile războiului, povara foamei, deportările și lupta pentru supraviețuire din anii postbelici. Spre regret, și mai târziu greutățile s-au ținut lanț de el. Cunoaștem faptul că a luptat cu înverșunare, și-a păstrat verticalitatea, trecând cu demnitate obstacolele impuse de momentele vieții zbuciumate.

Domnul Gheorghe Baciu își începe activitatea pe tărâmul medicinei 57 de ani de ani în urmă, în calitate de șef al punctului medical din raionul Râșcani, imediat după absolvirea Școlii de Felceri și Moașe din orașul natal (1954). După exercitarea serviciului militar, absolvește cu mențiune Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (1963). În anii de studenție a lucrat în calitate de asistent medical în secția traumatologie a SCR. După finalizarea studiilor la facultate, își continuă studiile postuniversitare prin doctorat la catedra Medicină legală și în 1967 susține teza de doctor în științe medicale. Manifestând interes pentru cercetările științifice, este remarcat de profesorul moscovit A. Gromov și inclus în componența unei echipe de specialiști din URSS (1968), care urma să cerceteze o problemă complexă, la comanda de stat. Investigațiile efectuate pe parcursul multor ani au fost puse la baza tezei de doctor habilitat în științe medicale, pe care a susținut-o în 1983 la Institutul de cercetări științifice în domeniul Medicinii legale din Moscova.

Un deosebit aport și-a adus Gheorghe Baciu la cercetările traumei închise ale toracelui. Au fost propuse criterii optime de diagnosticare și un sistem de indici informativi ai leziunilor obținute în condiții concrete experimentale de traumatism. Pentru prima dată în lume Domnia Sa a demonstrat (1972) posibilitatea formării postume a măștii echimotice la compresiunea toracelui, fenomen, care anterior se considera drept efect al acțiunii intravitale. Această invenție a fost denumită meritat de specialiști în cinstea autorului. Ulterior dumnealui devine fondatorul unei metode experimentale originale de cercetare a leziunilor produse prin aplicarea forței compresionale dozate.

În anii de activitate dumnealui a publicat peste 500 de lucrări științifice și didactice, dintre ele zeci de monografii și compendii, este deținător a 12 brevete de invenții. Valoarea lor științifică a fost recunoscută în cadrul numeroaselor discuții la Congrese, Simpozioane și Conferințe naționale și internaționale. Unele dintre lucrări au fost decorate cu premii speciale. În premieră a fost organizatorul a 3 Congrese și Conferințe internaționale ale medicilor legiști din Republica Moldova, cu editarea a 2 monografii și 3 culegeri de lucrări cu acest prilej.

Sub bagheta dumnealui s-au susținut 7 teze de doctor și doctor habilitat în medicină.

Activitatea pedagogică dintotdeauna a constituit pentru Gheorghe Baciu ocupația de bază. Circa 40 de ani (1963-1985 și din 1994 până în prezent) a activat la catedra Medicină legală a USMF „Nicolae Testemițanu” și 9 ani (1985-1994) a condus catedra disciplinelor medico-biologice la Universitatea Pedagogică „I. Creangă” și INEFS. Mai mult de 25 de ani (până în 2003) a ținut cursul de Medicină legală la facultatea de Drept a USM, iar din 2009 - la Institutul Național de Justiție.

Dumnealui este lector de o înaltă ținută profesională. Măiestria sa de excelent pedagog și orator a fost apreciată de mai multe generații de medici, juriști, sportivi și viitori pedagogi. Un număr mare de miniștri, viceministri, procurori generali, avocați și conducători ai instituțiilor medico-sanitare din țară au fost la diferite etape elevi ai profesorului Gheorghe Baciu la disciplina medicină legală și care cu mândrie îi poartă respectul cuvenit.

Domnul Gheorghe Baciu îmbină armonios activitatea pedagogică și de cercetare științifică cu practica medico-legală. Mai mult de 30 de ani a activat prin cumul în calitate de medic-legalist, practicant, iar în anii 1997-2008 a exercitat funcția de director al Centrului de Medicină Legală. Itinerarul biografic cuprinde și alte forme de activități: secretar responsabil al comisiei de admitere la Institutul Pedagogic „Ion Creangă” (1986-1987); secretar științific al Secției Medicale a AȘM (1993-1997); specialist principal al MS în domeniul medicinei legale (1998-2006); membru și președinte al Consiliilor Științifice specializate pe lângă INEFS, USM și USMF „Nicolae Testemițanu”; membru al Academiei Balcanice de Medicină Legală și multe alte funcții obștești.

Cu ocazia decernării dlui Gheorghe Baciu a titlului onorific „Avocat al Poporului,” (2006), Maria Hadârcă, redactor șef al unei reviste cunoscute, foarte corect l-a caracterizat: „Locul domnului Gheorghe Baciu în Republica Moldova este unul aparte, inconfundabil. Spirit eminentamente independent, lucid și avid de cunoștințe, persoană care a devenit expresia emblematică a întregii societăți profesionale, expresie care se regăsește în conștiințele și viața spirituală a tuturor generațiilor de medici și juriști”.

Ajuns la apogeul maturității creative, păstrând tempoul inspirațiilor de muncă de altă dată, dl Gheorghe Baciu continuă să ne bucure cu productivitatea sa științifică impunătoare, iar în ultimii ani și cu cea scriitoricească. De amintit doar de voluminoasele sale cărți cu conținut istoric „O viață de zbucium” (2009) și „Orașul Bălți și oamenii lui” (2011), înalt apreciate de societate.

Cu siguranță se poate confirma faptul că domnul Gheorghe Baciu este o persoană împlinită, întruchipând frumoase calități, om cu reputație ireproșabilă, pedagog, savant talentat și educator iscusit. Este un exemplu de slujire societății, științei, un adevărat model de existență și vocație pentru tineret.

Cu prilejul aniversării a 75 de ani de la naștere, întreaga comunitate academică a USMF „Nicolae Testemițanu”, colegii și discipolii îl felicită cordial și îi urează sănătate, longevitate creativă pentru prosperarea științei și culturii naționale.

La mulți ani plini de realizări frumoase!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



Filip
Gornea

70 de ani

Filip Gornea este un nume de referință a Ortopediei și Traumatologiei autohtone, profesor care peste 40 de ani de viață și i-a consacrat traumatologiei naționale și educației multor generații de medici ortopezi traumatologi.

La mijloc de noiembrie, Dlui rotunjește o vârstă onorabilă, o vârstă a împlinirilor la care poți privi în urmă cu demnitate și poți să faci niște constatări asupra realizărilor vieții, vârstă la care poți să te mândrești cu unele succese importante, și niște rezultate de totalizare a unei activități științifico-practice și didactice remarcabile.

Născut la 17 noiembrie 1941, în comuna Bulboci, județul Soroca, în familia lui Ion și Maria Gornea, țărani bine așezați și gospodari, care au contribuit enorm la formarea caracterului feciorului. De mic copil a cunoscut ororile războiului. Tatăl său, participant la cel de-al doilea război mondial, de mai multe ori a fost rănit în lupte. Războiul, dar și anii grei care au urmat, i-au furat copilăria dar i-au hotărât și soarta. Tatăl său i-a insuflat o atitudine deosebită pentru profesia medicală, cu toate că și el purta un mare respect pentru persoanele în halate albe.

După absolvirea școlii medii, alegerea viitoarei profesii nu a fost o dilemă. Din 1958 până în 1960 studiază la școala medicală din Soroca, pe care o absolvete cu succes. Ulterior își face serviciul militar în Armata Sovietică în calitate de felcer. Așa se face că numai în anul 1963, la vârsta de 22 de ani, Filip Gornea susține reușit examenele de admitere la facultatea Medicină Generală a Institutului de Medicină din Chișinău. Aici începe frumosul său vis de a deveni medic. A studiat cu multă tenacitate și abnegație, astfel încât în 1969, absolvete facultatea cu mențiune.

Tânărul medic Filip Gornea urmează internatura timp de un an la chirurgia generală, după care activează timp de doi ani în spitalul din Criuleni în calitate de medic ortoped-traumatolog, momente de răscruce ale vieții care au servit drept punct de plecare în lumea mare și profundă a științei Ortopediei și Traumatologiei.

Pasionat de știință, remarcat pentru capacitatea de a munci cu râvnă și talentul deosebit, în 1972, Filip Gornea devine doctorand la Institutul Central de Ortopedie și Traumatologie

„N. Priorov” din Moscova – prestigioasă instituție științifică cu renume mondial. Are onoarea, dar și norocul să aibă în calitate de dascăli pe academicianul M. Volkov, profesorul I. Șepeleova, V. Semeonov, A. Kaplan, Gh. Ter-Egiazarov, V. Melnikova – mari personalități în specialitatea aleasă, care i-au determinat zborul în lumea medicală. Muncind cu dăruire și acumulând o experiență bogată, în 1975 susține cu succes teza de doctor în medicină, consacrată studierii posibilităților de osteosinteză adezivă cu ultrasunet în fracturile deschise ale aparatului locomotor. Anume aici, tânărul cercetător elaborează primele inovații, invenții consacrate noilor metode de tratament traumatologic.

Din 1975 activează în cadrul Spitalului Republican de Ortopedie și Traumatologie, iar din 1978 la Catedra Ortopedie, Traumatologie și Medicina calamităților. De aici a început să urce cu hărnicie scara ierarhică didactico-științifică, activând inițial în calitate de asistent universitar, și din 1988 – conferențiar. Continuând cu perseverență munca științifică, în 1992 susține cu succes teza de doctor habilitat, consacrată tratamentului complex al leziunilor grave ale articulației cotului. Devine profesor universitar în 1994. Fiind responsabil și înzestrat cu înalte aptitudini pedagogice precum și cu deosebite calități manageriale, în 1998 Domnia sa devine șef al Catedrei Ortopedie Traumatologie și Chirurgie de campanie.

Bilanțul activității științifice a profesorului Filip Gornea se reflectă în numeroase lucrări științifice. Este autor al 270 de publicații științifice de valoare, 32 de invenții, 96 de inovații, prin care a contribuit enorm la perfecționarea procedurilor, metodelor de diagnostic și tratament al traumatismelor și maladiilor aparatului locomotor. Cu mult har pedagogic, în calitate de profesor universitar a contribuit la formarea noilor generații de medici ortopezi-traumatologi, a împărtășit generos abilitățile sale și cunoștințele în domeniu. Așa se face că, sub îndrumarea și susținerea Dlui au fost elaborate și susținute 7 teze de doctor în medicină și 3 teze de doctor habilitat în medicină. Actualmente este conducătorul științific a trei doctoranzi și consultant științific la o teză de doctor habilitat.

Pentru activitatea multilaterală didactică, științifică și curativă, în 2005, prin decretul Președintelui țării, Domnia sa a primit titlul onorific de Om Emerit al Republicii Moldova.

Filip Gornea, la onorabila vârstă de 70 ani, este un profesionist excepțional, profesor remarcabil, dascăl minunat, familist de excepție, om de o mare modestie.

Cu ocazia jubileului, colectivul catedrei Vă dorește mulți ani, realizări frumoase, multă sănătate, optimism, energie întru realizarea scopurilor propuse. Fie ca încă multe generații de medici ortopezi traumatologi să profite de posibilitatea de a Vă avea în calitate de mentor.

La mulți ani!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”



În această toamnă superbă, imagistica medicală națională marchează un jubileu semnificativ și un nume sonor al acestei ramuri important al medicinei. La 24 noiembrie 2011, doctorul habilitat în medicină, profesorul universitar, dl Andrei Roșca împlinește 70 de ani de la naștere.

Andrei Roșca s-a născut în comuna Bursuceni, județul Bălți, în familia unor oameni onești și harnici. În 1955 termină școala de 7 clase din satul natal, iar în 1958 - școala medie din satul Flămânzeni, raionul Sângerei, urmând apoi în iunie 1960 studiile la Școala Medicală de Bază din Chișinău.

În 1963-1969 își continuă studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, facultatea Medicină Generală, urmând apoi un an de internatură în radiodiagnostic.

Ulterior, în iulie 1970 - februarie 1976 activează în calitate de medic imagist radiolog la spitalul din Lazo, raionul Lazo, apoi, până în iunie 1979 lucrează în aceeași calitate de medic angajat civil la spitalul militar din Chișinău.

Din iulie 1979 și până în prezent activează la Centrul de Securitate Radiologică, manifestându-se plenar ca un dirijor iscusit al imagisticii medicale.

A depus o muncă asiduă în vederea perfecționării managementului serviciului radiologic din republică: optimizarea evidenței personale a populației, perfecționarea formularelor de evidență a activității radio(foto)grafice, elaborarea ghidurilor de verificare a acestei activități, pregătirea materialelor pentru ședințele Consiliului Colegial al Ministerului Sănătății, etc.

Din 1989 este șef al Centrului de Securitate Radiologică al Centrului Republican de Diagnostic Medical.

Grație acumulării unui bogat material în paralel cu activitatea practică, în perioada 1986-1991 elaborează teza de doctor în medicină în cadrul Institutului de Perfecționare a Medicilor din or. Leningrad cu tema: „Пути совершенствования работы рентгено-диагностических кабинетов медицинских учреждений в сельской местности (по материалам ССР Молдова)”, pe care o susține cu succes în 1991 în cadrul Institutului Central de Röntgeno-Radiologie din același oraș. În 1999 susține cu brio teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Reforma serviciului radiologic din Republica Moldova în condițiile economice noi și în perspectivă” în cadrul Consiliului Științific al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele tezei au stat la baza aprobării de către MS RM a ordinului Nr.270 din 18.11.99 „Despre reforma serviciului de

imagistică”, ceea ce a permis elaborarea și implementarea politicii Ministerului Sănătății în domeniul imagisticii medicale, iar dl Andrei Roșca a fost recunoscut de societatea medicală drept manager abilitat în acest domeniu.

Concomitent cu activitatea cotidiană Andrei Roșca, a consultat o teză de doctor habilitat în medicină și trei teze de doctor în medicină, devenind în 2009 profesor universitar la Universitatea Tehnică a Moldovei, în cadrul căreia participă din 2002 la pregătirea inginerilor pentru instituțiile medico-sanitare publice din Republica Moldova.

Profesorul Andrei Roșca are publicate circa 150 de lucrări științifice cu diverse aspecte: managementul și istoricul imagisticii medicale din Republica Moldova, diagnosticul tuberculozei și al cancerului bronhopulmonar prin intermediul radiodiagnosticului în condițiile economice noi, optimizarea radioprotecției și securității radiaționale, deontologia imagisticii medicale, spiritualitatea și ecologia morală, armonizarea legislației Republicii Moldova vizând dispozitivele medicale, utilitatea tehnologiilor digitale moderne în radiodiagnosticul medical din Republica Moldova, etc.

A publicat două monografii, manualul „Imagistica Medicală și Radioterapia pentru bioingineri” și 4 indicații metodice.

Din 2000 și până în prezent profesorul universitar Andrei Roșca este Președinte al Societății Medicilor Imagiști Radiologi din Republica Moldova, din 2004 - academician al Academiei Internaționale de Științe în Ecologie și Securitate a Activității Vitale pe lângă Organizația Națiunilor Unite. Este decorat cu medaliile Legasov V. A. (2005), „Steaua Savantului” (2005) și „Hipocrate” (2006), fiind posesorul titlului onorific „Om Emerit în Știință” (2005), oferite de academia sus-menționată.

Profesorul universitar Andrei Roșca este cofondatorul Societății Medicilor Imagiști Radiologi și al Societății Bioinginerilor din Republica Moldova, a participat activ la elaborarea numeroaselor ordine ale Ministerului Sănătății în cei 32 de ani de activitate în Centrul de Securitate Radiologică, la elaborarea Normelor Fundamentale de Radioprotecție ale Republicii Moldova (NFRP-2000), etc.

Concomitent cu activitatea profesională prodigioasă profesorul Andrei Roșca este și un medic-poet. Scrie versuri din 1958, publicând până în prezent două plachete de poezii: „Remediu pentru suflet” (2003) și „Amarul vesel” (2009), iar actualmente are în editură „Enciclopedia năravurilor umane”, care include circa 2600 de catrene și epigrame și 1550 de sinonime ale majorității năravurilor omenești. Este autorul „Imnului Medicilor”.

În ajunul aniversării a 70 de ani de la naștere Ministerul Sănătății, colegii, discipolii și subalternii îl felicită cordial pe dl profesor universitar Andrei Roșca cu această fericită și unică sărbătoare, dorindu-i multă sănătate, vigurozitate, viață îndelungată, succese remarcabile și notabile în activitatea sa nobilă în calitățile de manager și profesor universitar, noi realizări și o prodigioasă activitate profesională și poetică.

Gheorghe Țurcanu, Viceministru al Sănătății



Profesorul Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat în medicină, specialist principal al MS în medicina de urgență, a împlinit zilele acesteia respectabila vârstă de 60 de ani, un frumos prilej de a puncta rezumativ cele mai frumoase realizări din noianul activităților sale medicale, didactico-științifice, pedagogice și manageriale.

Savantul Gheorghe Ciobanu a parcurs un drum marcat de căutări și împliniri profesionale. Primii 30 de ani și i-a consacrat sieși, pregătindu-și minuțios sculele de muncă și identitatea intelectuală, ca mai apoi Eu-l și talentul său de medic cercetător să le pună nerezervat tot restul vieții în slujba sănătății omului.

Prima lecție de trudă, cumsecădenie și bun simț profesorul Gheorghe Ciobanu a luat-o, firește, de acasă, de la tata și mama, ambii înfrățiti cu glia, care considerau munca drept mijlocul principal de educație și bunăstare în familie. Atmosfera lucrativă din familie a fost acel catalizator, care l-a ajutat să termine cu succes în 1966 școala de 8 ani din satul de baștină Hâncești, raionul Fălești, apoi în 1968 - cea medie din Călinești, același raion. În 1968 Gheorghe Ciobanu este înmatriculat la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Medicină generală, pe care îl va absolvi în 1974. De aici încolo pentru el cerințele patriarhului medicinei Hipocrate au devenit, dacă se poate spune așa, icoana vieții sale.

Tot ce a urmat după aceasta, stagierea de medic intern chirurg urolog în Spitalul republican din or. Bălți, ipostaza de medic-șef al Spitalelor de circumscripție Catranâc și Glinjeni din raionul Fălești, ordinatura clinică și aspirantura – toate i-au marcat profund creșterea profesională, științifică și managerială. În 1979 Gheorghe Ciobanu este înmatriculat la Institutul de Medicină din or. Harkov, Ucraina pentru a face ordinatură clinică și aspirantură. Din luna septembrie 1979 până în septembrie 1981 este ordinator clinic special al catedrei de chirurgie de spital a Institutului de Medicină din or. Harkov, unde își face și doctorantura între anii 1981-1984. La 13 octombrie 1983 susține teza de doctor în medicină cu tema „Dinamica indicilor reactivității imunologice la bolnavii cu peritonită în dependență de gradul de răspândire a procesului în cavitatea peritoneală și faza maladiei”. În 1984 este numit medic-șef al Spitalului Clinic Orășnesc nr. 11 din or. Harkov și va deține această funcție până în 1991. Concomitent absolvește în 1990 Masteratul în medicina socială și sănătatea publică, OMS, or. Moscova, apoi studii postuniversitare de asistență medicală urgentă în Mineapolis, Virginia, Massa-

chusetts, Boston (SUA), cursuri de gestionare a riscurilor în sistemul de sănătate sub egida OMS la Tirana (Albania), management financiar în sectorul sănătății publice în or. Shefy, Israel. Cu aceasta, prima etapă a vieții sale profesionale și științifice se încheie și începe cea de a doua, mult mai dificilă și mai responsabilă - slujirea științei medicale acasă în Moldova.

În această perioadă, noul stat Republica Moldova, care tocmai își declarase suveranitatea, se adresează printr-o hotărâre de guvern specialiștilor moldoveni din spațiul postsovietic cu îndemnul de a reveni în patrie, asigurându-i cu locuri de muncă. Gheorghe Ciobanu dă curs acestei invitații și sosește la Chișinău, unde la 7 iulie 1991 Ministerul Sănătății Republicii Moldova îl desemnează în funcția de director general al Centrului Național Științifico-Practic Medicina de Urgență. În primii ani de activitate, noul director Gheorghe Ciobanu își concentrează eforturile pentru rezolvarea a 2 probleme esențiale: specializarea treptată a serviciului prespitalicesc și dezvoltarea durabilă a procesului de formare profesională a cadrelor din domeniu. În 1993 este creată Catedra de medicină urgentă în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. Cu timpul, la catedră erau instruiți și studenții anului 6 al facultății de Medicină generală. La ora actuală, din numărul total de medici 74,4% au grade de calificare profesională, iar în rândul felcerilor acest indicator atinge cifra de 83,5%.

Ghidat de practica acumulată și experiențele țărilor europene, domnia sa de comun acord cu Ministerul Sănătății elaborează și implementează două programe de dezvoltare și fortificare a serviciului de urgență din RM cu separarea de spital a serviciului de asistență medicală urgentă în toate județele din țară. Principiul regionalizării deservirii medicale la nivel de prespital s-a păstrat și după împărțirea teritorial-administrativă în 2001 a republicii pe raioane. Concomitent, au fost introduse numărul unic de urgență medical pe țară „903” și semnul „Crucea vieții” în locul semnului „Crucea Roșie”, iar personalul medical, echipamentele utilizate în serviciu au trecut la culorile internaționale ale serviciului albastru-oranj, vizând vestimentația și marcajul. Serviciul prespitalicesc de AMU conform principiilor de organizare se încadrează perfect în strategiile de dezvoltare ale sistemului de sănătate din RM, stipulate în strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017.

Între anii 1991-2001 în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă au fost deschise o serie de subdiviziuni noi: substația AMU Ciocana, puncte de asistență medicală Cricova, Trușeni, Sângera și Băcioi. Nevoia de acoperire cât mai urgentă a necesităților medicale ale locuitorilor a condiționat crearea în cadrul secției operative AMU a Serviciului „Sfatul medicului”, care oferă consultații medicale, în scopul utilizării eficiente a capacităților serviciului.

Timp de 10 ani, în cadrul instituției au fost organizate servicii de imagistică și secția de management al calității (pentru prima oară în republică). Au fost deschise secțiile de diagnostic funcțional și de endoscopie, cabinetul de tomografie computerizată, secția de neurologie, boli cerebrovasculare

cu unitate de Stroke, de hemodializă și de oftalmologie. Capacitatea spitalului a crescut de la 467 la 600 de paturi. Implicit, subdiviziunile Centrului întruneau toate componentele tehnice, ce asigură procesul de examinare paraclinică și tratare a maladiilor. În baza lor au fost amplasate un șir de catedre ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicoale Testemițanu” și de laboratoare științifice, care elaborează diverse metode și programe pentru asigurarea dezvoltării medicinei de urgență.

În anul 2001 susține teza de doctor habilitat în științe medicale pe o temă din oficiu, în care și-au găsit reflectare și observările sale practice pe post de savant și manager al unei din cele mai mari instituții curativ-sanitare: Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă. Tema doctoratului vizează evoluția clinico-epidemiologică și managementul strategiilor urgențelor medico-chirurgicale din Republica Moldova.

Distincții și activități afiliate. Din 1985 până în 1990 a fost deputat al sovietului raional Cervonousvodschi, or. Harkov, Ucraina. În 1990 este decorat cu insigna „Eminent al Ocrotirii Sănătății URSS”. Din 1991 până în prezent este președinte în exercițiu al Societății Științifico-Practice de Medicină Urgentă și Catastrofe din Republica Moldova și Specialist principal al Ministerului Sănătății în medicina de urgență. În anii 1991-2008 a fost președinte al Comisiei de Atestare a medicilor de urgență din Republica Moldova, iar din 1996 până în prezent este președinte al Filialei moldovenești a Uniunii Medicale Balcanice. În 1999 profesorul Gheorghe Ciobanu elaborează Programul Național de dezvoltare a asistenței medicale de urgență din Republica Moldova pe anii 1999-2003 (HG RM nr.689 din 23.07.1999). În 2001-2002 a exercitat funcția de președinte al Săptămânii XXVII a Uniunii Medicale Balcanice, desfășurată la Chișinău în iunie 2002. În 2006 este autorul Programului de stat privind dezvoltarea Serviciului de Asistență Medicală Urgentă pe anii 2006-2010 (HG RM nr.564 din 22.05.2006). În 2007-2008 dânsul conduce în calitate de președinte UMB și Săptămâna a XXX a Uniunii Medicale Balcanice și președinte al Primului Congres în Medicina de Urgență a Republicii Moldova, ambele evenimente desfășurate în septembrie 2008. Tot în anul 2007 devine membru de onoare al Consiliului Național

Român de Resuscitare.

Cunoscând bine limbile franceză și engleză, el a participat la organizarea edițiilor din Bulgaria, Franța, Grecia, România, prezintă frecvent referate la diverse conferințe științifice internaționale. Pentru merite deosebite a fost decernat cu medalia de aur a Academiei Franceze de medicină și numeroase diplome și medalii la saloane de inventică naționale și internaționale.

Trăinicia vocațională și morală a dlui Ciobanu provine din credința, că în tot acest răstimp a făcut ceea ce a trebuit să facă, ce i-a dictat conștiința de medic. Mereu grijuliu, omenos, atent, corect, generos, mărinimos, el poate să producă stabilitate și siguranță în viața omului. Aceste calități le-a altoit și celor de acasă, și celor de la serviciu. Cât de ocupat ar fi, încearcă să te asculte și să te ajute în problema pe care o revendici, iar dacă la moment este cu neputință a o rezolva, nu-ți promite, dar îți amintește peste un timp, despre ce ai discutat și ce a reușit să facă pentru tine.

Visul lui de a crea o instituție medico-sanitară, în care lucrătorii medicali să poată beneficia de cele mai performante tehnologii de investigare și tratament al bolnavilor, să fie apreciați și stimați, a devenit realitate.

Omul care seamănă lumină, lumină culege. Vorba ceea: ești ceea ce dăruiești. La acești frumoși și bogați ani cu drum în toamnă și semne argintii pe la tâmpile, profesorul Gheorghe Ciobanu trăiește și sentimentul unui părinte împlinit și fericit. Cele două fiice ale sale, Laura și Cristina, doctori prin vocație și ele, duc mai departe tradiția de cercetător în științele medicinale. Cea mai mare este specialist - reumatolog și activează la Clinica de reumatologie și nefrologie a USMF „Nicoale Testemițanu”, condusă de prof. Liliana Groppa, cea mai mică a absolvit de curând rezidențiatul și se află la început de carieră profesională.

La “a doua Dlui tinerețe” venim cu nețărmita noastră prețuire pentru tot ce dânsul a reușit să realizeze în domeniul medicinei, științei medicale, în sistemul de sănătate publică și în viața de zi cu zi, dorindu-i multă vigoare, elan tinerec, o viață frumoasă și fericită și tradiționalul, la mulți ani trăiască!

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”





Știința Patologiei moderne în Republica Moldova avansează preponderent datorită entuziasmului profesioniștilor de excepție, înzestrați de la natură cu har, apți de a percepe corect preceptele Filozofiei și ale aplicativității medicinei. Un exponent al acestora ar fi fondatorul Centrului de patologie al CNȘP Medicină de urgență, eminentul absolvent 1974 al *Alma Mater*, Ilie Țiple, care a reușit să promoveze substanțial performanța în integra sa activitate.

Născut la 7 iunie 1951 în Slatina (România). În 1968 este admis la Facultatea Curativă a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, absolvind-o cu brio în 1974.

Ilie Țiple, în cadrul catedrei de Anatomie Patologică a ISMC, susține doctorantura și activează în calitate de asistent, lector superior, conferențiar universitar, șef al Cursului de perfecționare a medicilor morfopatologi. Inventivitatea și pasiunea, calități ce-i aparțin, îi facilitează intuiția de a inova și selecta metodologii și metode moderne (imunomorfologia, imunohistochimie, analiza fluorescentă și ultravioletă, etc), reușind să descifreze patobiologia miocardului "intact", descoperind leziunile intime mascate ale infarctului miocardic. De o inapreciabilă utilitate în Patologia legală sunt indicii în diagnosticul diferențial – aprecierea duratei infarctului. De facto, fenomenele patobiologice din disertația Dumnealui (susținută la Universitatea Liberă Internațională, Moscova) sunt vast solicitate pe mapamond și prezentate la 14 Congrese europene și mondiale în domeniul Patologiei, Cardiologiei

și Gerontologiei (Tokio, Moscova, Berlin, Budapesta, Nice (Franța), Madeira (Spania), Amsterdam, Paris, Copenhaga, Athena, Florența (2009), integrând circa 120 de publicații de circuit internațional. Prezidiul AȘM, la 2 aprilie 1991, prin Hotărârea nr. 44 a legiferat Centrul de Patologie al AȘM, ulterior – Centrul Științific de Patobiologie și Patologie "BIOPAT" (1982), la sugestia celebrului savant elino-american Paris Constantinides, fondatorul recenteii științe, "Ultrastructural pathobiology" și colegul lui Vasile Anestiadis.

E de admirat tentativa doctorului Ilie Țiple de a implementa patologia moleculară. Patologul practitioner Lilian Bârzoii asigură funcționalitatea "BIOPAT", probând insistent modelul londonez "AUTOPSY PATHOLOGY", inspirat de ilustrul său mentor Pavel Ionesi. Aportul doctorului Țiple este apreciat de AȘM, conferindu-i repetat Diploma de Onoare. De facto, la noua bază academico-universitară s-au format ulterior, au avansat, prin perfecționare multe contingente de profesioniști în domeniul ocrotirii sănătății.

Între timp dr. Țiple, activând în calitate de medic șef-adjunct pe probleme curative în cadrul CNȘPMU a implementat principiile fundamentale de evaluare adecvată IAP.

Dr. Țiple, în rol de Șef al Diasporei Maramureșului istoric, a mobilizat confrății, zidind biserica "Sfântul Ioan cel Nou de la Suceava", azi o comoară de tezaur – sursă de patrimoniu autentic național în Republica Moldova.

Section of International Academy of Pathology of Hungary (President, Prof. Anna Kadar) și Secția Academiei Internaționale de Patologie din România (Președinte, Prof. Dr. Florin Hălălău) în 2003 l-au promovat pe doctorul patologist Ilie Țiple în componența acestui suprem for mondial – INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY – "Member".

LONGE VITY!!!

Vasile Anestiadis, Univ. Prof., MD, Ph.D.
*Exponent of International Academy of Pathology
 Academician Academia de Științe a Moldovei*





Medicina autohtonă cunoaște nume tot mai sonore și mai prezente în cardiologie, care atestă multe și importante realizări în implementarea a tot ce e nou în acest domeniu. Unul dintre aceste somități este reputatul cardiolog și profesor universitar Liviu Grib, născut la 12 iulie 1961, în satul Mihoreni, raionul Herța, regiunea Cernăuți, Bucovina, într-o familie de slujbași inteligenți – profesori la școala din satul natal.

Itinerarul său biografic începe în anii 1968-1976, când urmează școala primară din satul natal, Mihoreni. În anul 1978, după absolvirea școlii medii din satul Horbova, raionul Herța, se înscrie la Facultatea de medicină generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, pe care o absolveste cu succes în 1984, obținând Diplomă cu mențiune.

Imediat după absolvirea facultății, Liviu Grib începe să desfășoare o bogată și susținută activitate profesională, atât în domeniul medicinei, cât și în cel științific, dar și pedagogic. Astfel, în anii 1984-1985 își începe cariera de medic internist la Spitalul Orășenesc și la Stația de Urgență din Tiraspol. Apoi, în perioada 1985-1988, în baza îndreptării de la Ministerul Sănătății din RM, în conformitate cu Programul de Stat obligatoriu pentru tinerii specialiști de minim 3 ani, își continuă activitatea la Spitalul de circumscriptie, secția terapie, din s. Lăpușna, raionul Hâncești, în calitate de medic internist.

Din 1988 Liviu Grib își continuă activitatea și în aspect științifico-pedagogic, fiind înscris prin concurs pe post de doctorand în cardiologie la catedra de Medicină internă nr. 2 a Facultății de Perfecționare a Medicilor (FPM), a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din RM, cu baza clinică la Spitalul Clinic Republican (SCR-1), secția Cardiologie și între 1988-1991 își elaborează teza de Doctor în științe medicale, cu cifrurile 14.00.06 – Cardiologie, și 14.00.36 – Imunologie și alergologie, pe care o susține cu succes la Institutul de Cardiologie din Harkov, Ucraina (28 mai, 1992).

Astfel, la vârsta de 30 ani, dl Liviu Grib devine doctor în științe medicale. Acest titlu îi este conferit prin decizia Consiliului Științific Specializat (Președinte – academician Liubovi T. Malaia) al Institutului de Cardiologie din Harkov, Ucraina, și confirmat ulterior de Comisia Superioară de Atestare a Consiliului de Miniștri din Moscova, Federația Rusă, în baza susținerii tezei cu tema: “Influența efortului psihoemoțional asupra sistemelor imun și simpatico-adrenal la bolnavii cu cardiopatie ischemică și angină pectorală”.

Între anii 1991-1995 își continuă activitatea clinică și pedagogică, în calitate de asistent universitar la catedra Medicina internă nr. 5 a Facultății Medicină Generală, la baza SCR-1, apoi este transferat la Catedra Medicină internă nr. 2 FPM de la baza Clinicii Institutului de Cardiologie, la început, în calitate de conferențiar universitar-interimar, iar din 1997 obține titlul didactic de Conferențiar universitar (Docent) la Catedra de Medicină internă nr. 2 FPM (care din 2003 devine catedra Cardiologie), conferit prin decizia Comisiei Superioare de Atestare a Republicii Moldova.

Între anii 1993-1998, doctorul Liviu Grib deține și funcția de Secretar științific în cadrul Comisiei Republicane științifico-metodice de profil «Medicină Internă» a Ministerului Sănătății din Republica Moldova. Din 1995 și până în prezent deține și funcția de prodecan al Facultății Rezidențiat și Secundariat Clinic (FRSC) a USMF, periodic și cu funcție de secretar responsabil al Comisiei de admitere în rezidențiat la USMF.

O etapă importantă a activității sale au constituit-o cei peste 10 ani de lucru asupra tezei de doctor habilitat (1999-2010) cu o perioadă de postdoctoratură la catedra Cardiologie a FRSC a USMF “Nicolae Testemițanu” (2008 – 2010), finalizată prin susținerea cu succes a tezei de doctor habilitat în științe medicale, cu cifrul 14.00.05 – Boli interne. Acest titlu îi este conferit prin decizia Consiliului Științific Specializat DH 50. 14.00.05 - 23 din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” și confirmat de Consiliul Național de Acreditare și Atestare al RM la 6 octombrie 2010 în baza susținerii tezei cu tema: „Sindromul metabolic: considerații etiopatogenetice, clinice, diagnostice și terapeutice” (9 iulie 2010), recunoscută apoi printre cele trei teze de excelență ale anului respectiv. Teza de doctor habilitat a dlui profesor Liviu Grib a fost apoi înalt apreciată prin avizele trimise de savanții cu renume mondial: profesorii Sawa Kostin și Mihai Todiraș din Germania, profesorii Mircea Cintează și Grigore Tinica din România, profesorul Eleonora Vataman și academicianul Boris Melnic din R. Moldova, etc.

În calitate de medic specialist cardiolog de categorie superioară, în perioada 1991-2010, Liviu Grib activează la Clinica Institutului de Cardiologie, secția a V-a «Cardiopatie ischemică», iar din noiembrie 2010 – la SCM nr. 3 ”Sfânta Treime”, secțiile cardiologice (cardioterapie, urgențe cardiace, cardiorecuperare), în calitate de șef clinică și titular de curs pentru studenți la Disciplina Cardiologie a Departamentului de Medicină internă (nou format) al USMF “Nicolae Testemițanu”.

Din 2010, este numit Președinte al Comisiei de calificare universitară (profilul internist) pentru promovarea candidaților la titluri științifice și științifico-didactice în cadrul USMF “Nicolae Testemițanu”, iar în iunie 2011 - în funcția de Profesor universitar la Disciplina Cardiologie (Clinica medicală nr. 3), Departamentul Medicină internă al USMF “Nicolae Testemițanu”.

Pe tot parcursul carierei sale, începând din 1984 și până în prezent, dl Liviu Grib a urmat diverse stagieri și perfecționări la instituții profesionale din Republica Moldova, Ucraina, România și Federația Rusă. În decursul acestei perioade devine

membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova și al Societății Europene de Cardiologie.

Începând cu anul 1989 și până în prezent, profesorul universitar Liviu Grib a elaborat și publicat un număr impunător de lucrări științifice, printre care o monografie și aproape o sută de articole și comunicări, apărute în revistele de specialitate sau prezentate la diverse conferințe, congrese și alte întruniri republicane și internaționale. În toți acești ani de muncă profesională și științifică, Liviu Grib a participat la diverse foruri științifice naționale și internaționale.

În perioada 2006-2009, printr-o colaborare comună, a fost antrenat în realizarea și implementarea unor ample Proiecte științifice naționale și internaționale (granturi): "Metabolismul lipidic și glucidic la bolnavii cu insulinorezistență" (cu Federația Rusă, Sankt-Petersburg, 2006-2007); și: "Mecanismele patofiziologice ale insulinorezistenței și tulburărilor fluxului coronarian la pacienții cu sindrom metabolic" (cu Belarus, Minsk, 2008 - 2009). Actualmente, își mai continuă activitatea în astfel de proiecte noi și studii clinice.

Prin urmare, la cei 50 de ani ai săi, dl Liviu Grib, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef clinică și titular de curs la disciplina Cardiologie, Departamentul de Medicină internă, prodecan al Facultății Rezidențiat și Secundariat Clinic a USMF, membru al Societății Cardiologilor din Republica Moldova și al Societății Europene de Cardiologie

este un medic iscusit, pedagog cu experiență și savant activ, generator de idei constructive, prietenos și colegial, respectuos și responsabil, așa cum îl cunoaștem cu toții.

Aflat la vârsta primelor bilanțuri, profesorul Liviu Grib este un nume consacrat în cardiologia din Republica Moldova, un reper profesional și moral atât pentru studenți, rezidenți, doctoranzi, cât și pentru colegii de breaslă. Acest statut și l-a dobândit grație unei vaste și intense activități de medic, la începuturi - ca și asistent universitar, apoi conferențiar, profesor universitar și om de știință - dimensiuni ce se află într-o continuă, perfectă sincronizare și armonie. Aceste componente i-au format arcul existențial, îl disting și îl singularizează în lumea medicală de la noi ca pe o personalitate inconfundabilă, harismatică. Blazonul său de noblețe a fost și rămâne dragostea pentru profesia aleasă, seriozitatea și punctualitatea, grija pentru sănătatea și fericirea semenilor noștri.

Acum, la ceas aniversar, îi dorim distinsului medic și profesor multă sănătate și noi împliniri profesionale. Fie ca fluxul creator al impresionantei sale activități să nu scadă nicicând din ritm și intensitate, iar în anii care vin să trăiască bucuria de a-și vedea duse la bun sfârșit proiectele sale de anvergură.

La mulți ani sub semnul împlinirilor!

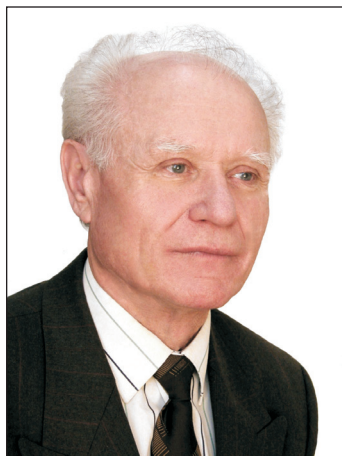
Valeriu Revenco, dr. h., profesor
Șef de catedră Cardiologie
USMF "Nicolae Testemițanu"



Ion Podubnî

06.08.1932 – 09.08.2011

Au trecut trei luni de când l-am pe-trecut în ultimul drum pe cel care a fost Ion Podubnî – doctor în medicină, profesor universitar, fost șef catedră Chirurgie Operatorie și Anatomie Topografică, Om Emerit, cavaler al ordinului „Gloria Muncii”. Este foarte regretabil faptul că dintre noi pleacă persoane apropiate, cu care am lucrat cot la cot zile, ani, decenii la rând, cu care am împărțit și bucuria realizărilor, dar și amărăciunea insucceselor. Anume în acest context și-au exprimat, la cea ultimă despărțire, regretele academicienii Gheorghe Ghidirim, Gheorghe Palade, profesorii Ion Marin, Gheorghe Baci, Boris Topor, conferențiarul Emil Onea, atâția alți cunoscuți și prieteni ai celui plecat pe calea neîntoarcerii.



Pedagog de vocație și talentat manager al învățământului medical, profesorul Ion Podubnî a activat un timp și în calitate de prodecan al facultății Medicină Generală.

În anul 1965 susține cu succes teza de doctor în științe medicale. În 1967 i s-a conferit titlul științifico-didactic de conferențiar, iar în 1993 – cel de profesor universitar. A publicat peste 150 de lucrări științifico-didactice, inclusiv manuale, monografii, articole, lucrări metodice pentru studenți și masteranzi. Rezultatele investigațiilor științifice ale savantului, profesorului Ion Podubnî au fost prezentate la numeroase congrese și simpozioane naționale și internaționale. A fost îndrumător la elaborarea tezelor de doctorat și postdoctorat în

domeniu. Un moment de referință în activitatea profesorului Ion Podubnî este evoluția lui multidimensională în calitatea sa de curator de grupă, președinte al Comisiei metodice de profil, membru al organelor centrale și orășenești ale tineretului ș.a. Peste două decenii a fost membru al Sfatului Controlului Popular din capitală, fiind responsabil de problemele de învățământ superior, medicină, etc.

Profesorul Ion Podubnî a fost unul dintre camarazii de idei ai profesorului Nicolae Testemițanu.

Împreună cu profesorii Natalia Cherdivarenco, Pavel Bătă, Filip Ambros, Ștefan Plugaru a participat activ la alcătuirea și editarea monografiei, consacrată aniversării a 60-a de la fondarea *Alma Mater*, fiind coordonatorul echipei de lucru.

Pentru toate acestea cadrul profesoral-didactic, tineretul studios, întreaga comunitate îi vor rămâne mereu recunoscători.

Erudiția, tactul de pedagog și educator înnăscut, atitudinea exigentă și omenească față de discipoli și subalterni, verticalitatea lui legendară au constituit în sumă virtuți pe care nu le vom uita. Om de o rară cumsecădenie, profesorul Ion Podubnî a fost mereu stimat, iubit și înalt apreciat de toți acei, care l-au cunoscut. Deaceea, în acest cuvânt de durută memorie față de înaintaș, ținem să punctăm că vom păstra cu profund respect și deosebită recunoștință amintirile calde și luminoase despre colegul și prietenul nostru Ion Podubnî.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

Traectoria destinului multregretatului profesor Ion Podubnî începe la 6 august 1932 în satul Drăgănești, Sângerei, într-o familie de agricultori.

După absolvirea școlii generale din satul natal și a Colegiului de Felceri și Moașe din or. Bălți, în 1951 devine student al Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău, de care nu s-a mai despărțit întreaga sa viață, trăind cu grijile și bucuriile instituției noastre, emanând energie și căldură, luminând și ghidând calea profesională a multor generații de viitori medici.

Fiu al unor adevărați gospodari, a primit cele mai valoroase lecții de muncă și comportament exemplar în cadrul familiei, urmând apoi școala aspră a vieții. Trebuie de accentuat că acest fecior de răzeși, Ion Podubnî, timp de șase decenii s-a consacrat slujirii cu devotament și sacrificiu USMF „Nicolae Testemițanu”, parcurgând cu brio treaptă cu treaptă traseul lung și anevoios al însușirii profesiei – de la student eminent, lider al tineretului studios, ulterior laborant superior, asistent al catedrei Chirurgie operatorie și Anatomie topografică – până la conferențiar, profesor universitar, șef catedră, prodecan.

Pentru noi toți, dar și pentru multe generații de specialiști în medicină este binecunoscută contribuția substanțială a profesorului Ion Podubnî la:

- Perfecționarea continuă a procesului de învățământ.
- Utilizarea celor mai moderne metode de instruire și cercetare.
- Creșterea cadrelor tinere și consolidarea bazei tehnico-materiale a catedrei, în cadrul căreia a exercitat funcția de șef de studii, ulterior pe parcursul a 11 ani – cea de șef catedră.

Vasile Andrieș

03.01.1938 – 17.08.2011

La 17 august 2011 s-a stins din viață dr. habilitat, profesorul universitar, Omul emerit în știință Vasile N. Andrieș. A fost omul care a acumulat în sine prin hărnicie și devotament mai multe valori.

S-a născut la 3 ianuarie 1938 în cel mai de sud sat al Moldovei, Giurgiulești, localitate aflată la intersecția a două mari fluvii, Prut și Dunărea. A venit în marea medicină după absolvirea în anul 1956 a școlii medii din or. Reni (Ukraina).

Începând cu anul I de studii a activat la spitalul de urgență mai întâi ca sanitar, iar apoi, o perioadă de 3 ani – în calitate de felcer.

După anul II de studii s-a înscris la cercul științific al catedrei de Anatomie, unde a activat cu seriozitate și abnegație, prezentând în fiecare an rezultatele cercetărilor la diferite reuniuni științifice.

După absolvire, deși preconizase să plece medic în armată, conducerea institutului i-a propus să rămână la doctoratură pe lângă catedra, la care își aducea aportul.

Astfel destinul l-a adus la catedra de Anatomie, condusă de profesorul Boris Z. Perlin - mare somitate în domeniu, avându-l concomitent ca îndrumător în activitatea de cercetare pe academicianul Vasile V. Kuprianov.

În anul 1971, la Kiev susține cu succes teza de doctor în medicină cu tema „Inervația formațiunilor capsulo-ligamentare ale articulației coxofemorale”. Ulterior, teza de doctor habilitat în medicină, cu tema „Contribuția comunicațiilor nervoase interorganice la inervația bronhiilor și vaselor circulației pulmonare” (conducător științific acad. V.V. Kuprianov) a susținut-o la Moscova în anul 1989.

O parte din preparatele macro-microscopice, referitoare la inervația plămânilor și-au găsit locul binemeritat în atlasul „Sistemul nervos vegetativ” de P. I. Lobko (Minsk, 1988) și în atlasul „Anatomia omului” de R. D. Sinelnikov et al. (Moscova, 1994), ambele traduse în mai multe limbi de pe mapamond.

În 1990, Dlui Vasile Andrieș i s-a conferit titlul didactic-științific de profesor universitar, fiind numit în același timp și șef al catedrei Anatomia Omului a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Catedra condusă de dumnealui a activat în cadrul facultăților de Stomatologie, Farmacie și Medicină Preventivă. Din 2006 această catedră fuzionează cu catedra de profil de la facultatea Medicină generală, profesorul Vasile Andrieș devenind șef de disciplină pentru facultățile, la care a predat anterior.

În acest răstimp, dl profesor Vasile Andrieș editează peste 250 de lucrări științifice apreciate în țară și peste hotare, toate fiind destinate studierii problemelor inervației formațiunilor de țesut conjunctiv și a vaselor sanguine.



Sub conducerea sa au fost susținute 3 teze de doctor în medicină, la doi competitori li s-au confirmat temele pentru tezele de doctor habilitat.

Un mare interes pentru studenții și medicii stomatologi prezintă manualele „Anatomia Omului” și „Anatomia capului și a gâtului”, editate în colaborare cu eminenți savanți de la universitățile de profil din orașele Oradea și Timișoara (România). Manualele respective includ noțiuni strict necesare de anatomie sistemică, urmate de prezentarea pe larg a celor de anatomie clinică și aplicată.

Sunt frecvent solicitate de studenții și specialiștii în domeniu manualele „Vascularizația și inervația scheletului omului”, „Vascularizația și inervația articulațiilor” etc., editate de profesor împreună cu un grup de coautori.

Concomitent cu publicarea numeroaselor lucrări, domnia sa a participat cu rapoarte la conferințe și congrese ale anatomiştilor, histologilor și embriologilor din Bielorusia, Cehia, România, Slovacia.

Profesorul Vasile Andrieș a participat în viața de zi cu zi a universității; a fost vicedecan la anul IV, membru al consiliului științific specializat și al Senatului Universității.

În anul 1998 profesorul Vasile Andrieș devine membru corespondent al Academiei Internaționale de Ecologie și Protecție a Mediului și al Academiei Internaționale de informatică din Sankt-Petersburg.

Relațiile binevoitoare avute cu tineretul studios, activează spiritul său dinamic și optimist, găsind timp și pentru muzică. Având îndemnul și concursul compozitorilor Gheorghe Mustea și Dumitru Chițenco pe parcurs a compus mai multe melodii, lansând în 2005 și culegerea „Eminescu și muzica”.

Astfel, profesorul Vasile Andrieș a devenit un exemplu elocvent al tuturor celor care au crescut și s-au realizat din punct de vedere profesional în cadrul *Alma Mater*.

Să trudești în știință și pedagogie fără cruțare peste 40 de ani, să atingi niște culmi onorabile în medicină autohtonă, înseamnă mult pentru o viață de om, care s-a curmat în acea zi nefericită de 17 august 2011.

E trist, atunci când te întorci la început de an de studii și lipsește cineva din colectiv, acest sentiment de profundă tristețe l-am avut și noi cei, care am activat împreună cu Domnul profesor universitar Vasile Andrieș.

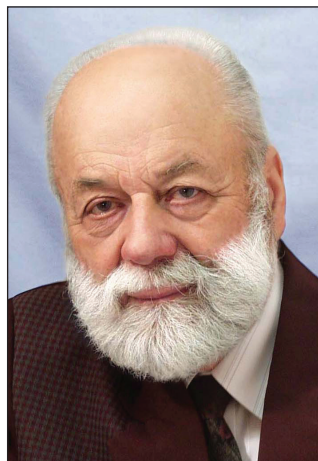
Viața și activitatea lui este un bun exemplu pentru viitoarele promoții de medici, iar „felul de a fi” al său va rămâne în memoria celor care l-au cunoscut și cu care a muncit cot la cot.

Ion Ababii, dr. h., profesor, academician
Rector al USMF „Nicolae Testemițanu”

Петр Иосифович Лобко

12.07.1929 – 22.08.2011

22 августа 2011 года ушел из жизни Петр Иосифович Лобко, член-корреспондент АМН Республики Беларусь, академик Международной Академии интегративной антропологии, академик Белорусской Академии экологической антропологии, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии Республики Беларусь, член президиума координационного Совета ассоциации морфологов СНГ, председатель Белорусского республиканского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, почётный член общества анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов Украины, доктор медицинских наук, профессор, талантливый ученый; эрудированный и опытный педагог, воспитатель, специалист-анатом, чьи научные изыскания составляют золотые страницы науки.



Петр Иосифович Лобко родился 12 июля 1929 года в деревне Кухчицы, Клецкого района, Минской области.

Вся жизнь и научная деятельность Петра Иосифовича связана с кафедрой нормальной анатомии Минского государственного медицинского института, после окончания которого, в 1951 году был зачислен в аспирантуру при кафедре анатомии.

Молодой талантливый ученый прошел путь от аспиранта (1951-1954) до заведующего кафедрой (1975-1996 гг.).

В 1955 г. блестяще защитил кандидатскую диссертацию, посвященную путям перекрестной афферентной иннервации надпочечных желез, а в 1966 г. утвержден в ученом звании доцента.

В ноябре 1967 г. Петр Иосифович Лобко защитил докторскую диссертацию, в которой экспериментально-морфологически исследованы особенности строения чревного сплетения и его связей у млекопитающих животных и человека, а в 1968 г. утвержден в звании профессора.

Приняв кафедру от академика Д. М. Голуба, он не только сохранил все, что было создано им и основоположником кафедры профессором С. И. Лебедкиным, но и значительно развил и приумножил научные и педагогические традиции. Пополнилась эмбриологическая коллекция, являющаяся одной из лучших в бывшем СССР и за рубежом, созданы оригинальные направления в науке, много нового внедрено в педагогический процесс.

Важное место в научной работе П. И. Лобко занимали научные связи с зарубежными морфологами. Хорошо владея испанским, английским, польским языками, П. И. Лобко много сделал для установления научных и педагогических связей с зарубежными морфологами. Он

дважды выезжал в Республику Куба, где в качестве профессора-консультанта основал морфологическую школу.

Имя П. И. Лобко широко известно среди морфологов стран СНГ и дальнего зарубежья. Им опубликовано более 400 научных работ, в том числе 8 монографий, одна из которых «Вегетативная нервная система. Атлас» удостоена Государственной премии Республики Беларусь, и 14 монотематических сборников научных работ.

Подготовил около 50 кандидатов и докторов медицинских наук. Ученики Петра Иосифовича трудятся, продолжая развивать его научные идеи в Республике Беларусь, России, Молдове, Вьетнаме, Кубе, Никарагуа и Чехии.

Петр Иосифович Лобко был председателем Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при Минском медицинском институте, членом редколлегии журналов «Морфология» (Санкт-Петербург, Россия), «Здравоохранение Беларуси» и «Клиническая анатомия и оперативная хирургия» (Черновцы, Украина).

За заслуги перед отечественной наукой и высшей школой П. И. Лобко удостоен ряда правительственных наград. Среди них Почетная Грамота Верховного Совета БССР (1979 г.), орден «Дружбы народов» (1986 г.), «Отличник здравоохранения» (1978 г.), юбилейная медаль «За доблестный труд», медаль «Ветеран труда» и др.

С уходом из жизни Петра Иосифовича, мы лишились надежного и верного друга, который внес огромный вклад в подготовку научных, научно-педагогических и медицинских кадров для нашего Университета и для Республики Молдова. Для всех нас это невосполнимая утрата. Мы глубоко скорбим и разделяем бесконечную боль безвозвратного расставания.

Выражаем искренние слова соболезнования родным, близким, соратникам, всем специалистам врачам-анатомам Беларуси.

И. М. Катеренюк, д.м.н., профессор

Н. В. Кердиваренко, д.м.н., з.д.н., профессор

В. Т. Жица, д.м.н., з.д.н., профессор

М. И. Штефанец, д.м.н., з.д.н., профессор

А. А. Дарий, к.м.н., доцент

О. В. Белик, к.м.н., доцент

Г. Н. Чертан, к.м.н., доцент

Кишинёвский Государственный Медицинский и Фармацевтический Университет
имени Н. А. Тестемичану
Республика Молдова

GHID PENTRU AUTORI

* **Articolele vor fi prezentate în** formatul A4, Times New Roman 12, în Microsoft Word la intervalul 1,5 și cu marginile 2 cm.

* **Articolele** se publică în limba prezentată.

Articolele trebuie să respecte următoarea structură:

1. **Foaia de titlu** va conține prenumele și numele autorilor, titlul/gradul științific, instituția, numărul de telefon, adresa electronică.

2. **Rezumatele** vor fi prezentate consecutiv, inclusiv cuvinte-cheie, de la 3 până la 6.

3. **Textul articolelor** clinice, experimentale (până la 15 pagini) și al publicațiilor scurte va cuprinde: introducere, materiale și metode, rezultate obținute, discuții, concluzii și bibliografie până la 10 referințe. Altă structură se va accepta, dacă aceasta va corespunde conținutului materialului.

Atriclele de sinteză nu vor depăși 20 de pagini, bibliografia până la 20 surse.

4. **Tabelele și figurile** să fie enumerate și însoțite de legendă. Figurile color se vor publica din sursele autorului.

5. **Bibliografia** în ordinea referinței în text, care va corespunde cerințelor International Committee of Medical Journal Editors pentru publicațiile medico-biologice.

* **Lucrările vor fi prezentate** în 3 exemplare și pe suport electronic.

* **Scrisoarea de însoțire.** Articolele vor fi însoțite de o scrisoare în adresa redactorului-șef Boris Topor, dr.h., prof., din partea autorului, responsabil pentru corespondență.

Scrisoarea va confirma, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și, că articolul dat nu a fost publicat anterior.

Bd. Ștefan cel Mare, 192
MD-2004, Chișinău,
Republica Moldova
Telefon: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ АВТОРОВ

* **Статью печатают** на бумаге формата А4, через 1,5 интервала, с полями в 2,0 см, шрифтом 12 Times New Roman, в Microsoft Word.

* **Статьи** публикуются на языке оригинала.

Все статьи должны быть оформлены следующим образом:

1. **Титульный лист** включает имя и фамилию авторов, их степени и звания, название учреждения, из которого работа выходит, номер телефона, электронный адрес.

2. **Рефераты** печатают, начиная на титульном. В конце рефератов приводят ключевые слова, от 3 до 6.

3. **Текст статей** клинического и экспериментального плана (до 15 страниц) должен состоять из: введения, материала и методов, результатов, обсуждения, выводов и библиографии не более 10 источников. Иное изложение допустимо, если оно соответствует содержанию.

Обзорные статьи не должны превышать 20 страниц и включать более 20 источников.

4. **Таблицы и рисунки** нумеруют и сопровождают пояснениями. Цветные фото печатаются из средств авторов.

5. **Список литературы** печатают в порядке появления в тексте ссылок и в соответствии с требованиями, предъявляемыми к медико-биологическим статьям Международным комитетом издателей медицинских журналов.

* **Статью подают** в 3-х экземплярах и в электронной форме.

* **Сопроводительное письмо.** Статью сопровождают письмом от имени автора, ответственного за переписку, на имя главного редактора, д.м.н., проф. Б. М. Топор. Письмо должно также содержать подтверждение, что все авторы согласны с содержанием и представленные материалы прежде не публиковались.

Пр. Стефана Великого, 192,
MD-2004 Кишинёв,
Республика Молдова
Телефон: (+37322) 222715
Факс: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md

GUIDE FOR AUTHORS

* **Manuscripts should be typed** on one side only of A4, 1.5-spaced throughout, with 2.0 margins, printing-type 12 Times New Roman, in Microsoft Word.

* **Articles** are published in the original language.

All papers have to be executed in the following manner:

1. **The title page** includes the first and last names of all authors, highest academic degrees, the name of the department and institution from which the work originated, phone number, e-mail.

2. **The abstract** should be of 8-12 lines in the original language and in English. It ends with key words, 3 to 6.

3. **The text of articles** for clinical, experimental (till 15 pages) and brief reports should consist of: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Conclusions and no more than 10 references.

Review articles must not exceed 20 pages or contain more than 20 references.

4. **Tables and figures** type, numbering consecutively with explanatory matter.

Color illustration will be reproduced at the Author's expense.

5. **References** are listed in order of appearance in the text, and the appropriate numbers are inserted in the text in superscript at the proper places. References must follow the general arrangement outlined in International Committee of Medical Journal Editors requirements for manuscripts submitted to biomedical articles.

* **Submit three hard copies of article and one electronic copy.**

* **Cover letter** must be written to Editor-in-Chief Boris Topor, M.D., Ph.D., Profesor, from the author who is responsible for correspondence. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

192, Bd. Stefan cel Mare
Chisinau, MD-2004,
Republic of Moldova, Europe
Telephone: (+37322) 222715
Fax: (+37322) 295384
www.usmf.md
e-mail: curiermed@usmf.md