

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare

La data: _____

AVIZAT

Secția AȘM _____

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL **privind executarea proiectului de cercetări științifice** **pentru Tineri Cercetător, pentru anii 2018 – 2019**

Proiectul (titlul) **„Rolul trombofiliei ereditare la femei cu complicații obstetrice în anamneză”**

Cifra Proiectului **18.80012.80.09A**

Direcția Strategică **80.07** „Sănătate și Biomedicină”

termen de executare: 31 decembrie 2019

Conducătorul proiectului	Șalaru Virginia	_____
--------------------------	------------------------	-------

Rectorul IP USMF „Nicolae Testemițanu” dr.hab.șt.med., prof.univ.	Ceban Emil	_____
--	-------------------	-------

Președintele Senatului IP USMF „Nicolae Testemițanu” dr.hab.șt.med., prof.univ.	Ceban Emil	_____
---	-------------------	-------

L.Ș.

CHIȘINĂU 2019

CUPRINS:

CUPRINS

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului.
2. Rezultatele științifice obținute în cadrul proiectului.
3. Cele mai relevante realizări obținute în cadrul proiectului (până la 100 cuvinte).
4. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, COST...), inclusiv propunerile înaintate/proiecte câștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangența la tematica proiectului.
5. Colaborări științifice internaționale/naționale.
6. Vizite ale cercetătorilor științifici din străinătate.
7. Teze de doctorat/postdoctorat susținute pe parcursul realizării proiectului.
8. Manifestări științifice organizate la nivel național/internațional.
9. Aprecierea activității științifice promovate la executarea proiectului (premii, medalii, diplome etc.).
10. Rezumatul raportului cu evidențierea rezultatului, impactului, implementărilor, recomandărilor.
11. Concluzii.
12. Bugetul proiectului, lista executorilor, lista tinerilor cercetători, doctoranzilor (conform anexei nr.1)
13. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (conform anexei nr.2)
14. Participări la manifestări științifice naționale/internaționale (conform anexei nr.3)

Conducătorul proiectului _____
(nume, prenume, grad, titlu științific) (semnătura)

1. Scopul și obiectivele propuse spre realizare în cadrul proiectului.

TROMBOSCREEN este un proiect de colaborare între Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacia "Nicolae Testemițanu", Departamentul de Obstetrică și Ginecologie și Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul de Genetică condus de dna Sacară Victoria. Este destinat unor cercetări fundamentale cu valoare aplicativă înaltă, având drept obiectiv central: Evaluarea rolului trombofiliei ereditare la femei cu complicații obstetrice în anamneză și impactul acesta asupra sănătății reproductive, care până în prezent nu a fost cercetat în Republica Moldova. Acest proiect are o abordare integrativă clinico-fiziopatologico-genetico-moleculară implicând atât medici clinicieni cât și biologi, geneticieni, accentuând astfel abordarea problemelor populației dintr-un aspect mai complex și contribuind la evidențierea rolului genomului uman și necesitatea studierii lui mai în detaliat. Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele obiective de explorare:

1. Studiarea spectrului diferitor forme de trombofilie ereditară la femeile cu complicații obstetrice grave în anamneză.
2. Efectuarea analizei caracteristicilor medico-sociale ale femeilor cu trombofilie congenitală și complicații obstetrice grave în anamneză.
3. Estimarea riscurilor și perfecționarea principiilor de diagnostic ale diferitor forme de trombofilie la femei cu anamneză obstetricală agravată.
4. Corelarea statutului polimorfismelor genelor procoagulante și elaborarea unui algoritm de diagnostic cu valoare predictivă a sarcinii la femeile cu trombofilie ereditară și complicații obstetrice grave în anamneză.

Durata integrală a proiectului este de 2 ani de zile. În mod practic a fost divizat în 3 perioade.

Prima perioadă a inclus 3 etape:

1. Elaborarea chestionarelor și a setului de acte pentru Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”;
2. Perfectarea și înaintarea actelor pentru achiziționarea chiturilor de cercetare pentru laboratorul de genetică umană din cadrul Centrului de planificare a familiei;
3. Obținerea avizului pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Perioada a doua:

1. Elaborarea materialelor pentru instruirea medicilor obstetricieni ginecologi, în vederea pregătirii acestora pentru recrutarea pacienților din grupul de risc;
2. Instruirea a 50 de medici obstetricieni ginecologi și sensibilizarea acestora pentru identificarea femeilor din grupul de risc;
3. Achiziționarea infrastructurii de cercetare necesare desfășurării proiectului;
4. Recrutarea femeilor care au avut în anamneză complicații obstetrice severe: avorturi spontane repetate în primul și al 2-lea trimestru, moarte antenatală a fătului, decolarea prematură de placentă normală;
5. Completarea fișelor de evaluare a pacienților;
6. Colectarea probelor de sânge de la pacientele care corespund criteriilor de includere;

Perioada a treia:

1. Analiza rezultatelor obținute.

2. Rezultatele științifice obținute în cadrul proiectului.

Trombophilia ereditară ocupă un loc special printre factorii de risc tromboembolic. Studiul lor s-a extins de la testele comune sau sofisticate ale cercetării cascadei coagulării, la cercetări de biologie moleculară. Sub aspect practic, amploarea implicării fiecărui factor trombofilic în riscul trombotic și mijloacele de tromboprofilaxie și tratament, au constituit direcțiile de cercetare clinică.

Studiul prezent a inclus 214 femei în vârstă de 21-42 de ani (în medie $31,09 \pm 0,5$ ani) cu complicații obstetricale ale sarcinii în antecedente de etiologie necunoscută: pierderea precoce a sarcinii – la 137 (64,0%) de femei, pierderea tardivă a sarcinii – la 37 (17,3%) de femei, deces antenatal – la 19 (8,8%) femei, sarcină stagnată – la 15 (7,0%) femei, preeclampsie – la 2 (0,9%) femeie, eclampsie – la 2 (0,9%) femeie, RDIUF sever – la 2 (0,9%) femeie. La toate femeile din studiul nostru au fost constatate de la 1 până la 6 forme de TE: o mutație trombofilică a fost determinată la 7 (3,3%) femei, 2 mutații trombofilice – la 24 (11,2%) femei, 3 și mai multe mutații trombofilice – la 183 (85,5%) de femei.

Prezentăm frecvența formelor de TE la femeile cu complicații obstetricale ale sarcinii în ordine descrescândă. PAI-1 4G/5G a fost determinată la 161 (75,2%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 98 – 45,8% de femei și de tip homozigot la 64 – 30,0% de femei), MTRR A66G – la 158 (73,8%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 137 – 64,0% de femei și de tip homozigot la 21 – 9,8% femei), MTHFR A1298C – la 139 (65,0%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 116 – 54,2% de femei și de tip homozigot la 22 – 10,3% femei), MTHFR C677T – la 101 (47,2%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 98 – 45,8% de femei și de tip homozigot la 7 – 3,3% femei), MTR A2756G – la 100 (46,7%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 81 – 37,8% de femei și de tip homozigot la 19 – 8,9% femei), factorul XIII G103T – la 94 (43,9%) de femei (inclusiv de tip heterozigot la 77 – 36,0% de femei și de tip homozigot la 17 – 7,9% femei), FVL G1691A – la 24 (11,2%) femei (de tip heterozigot) și factorul II G20210A – la 4 (1,9%) femei (de tip heterozigot).

Evaluarea anamnezei personale în lotul nostru de studiu a constatat factori nocivi la 69 (32,2%) de femei (tabagism au menționat 4 – 1,9% femei și mediu de lucru nociv – 66 – 30,8% de femei), afecțiuni concomitente (endocrine, vasculare) – la 6 (2,8%) femei și varice voluminoase – la 9 (4,2%) femei. Statutul obstetrical a evidențiat de la 0 până la 10 sarcini anterioare (în medie $2,4 \pm 0,2$ sarcini), nașteri cu copii vii la 52 (24,3%) de femei, inclusiv 1 copil viu în 45 (21,0%) de cazuri, 2 copii vii în 7 (3,2%) cazuri și 3 copii vii în 2 (0,9%) caz. Nașterile au fost la termen la 49 (22,9%) de femei și premature la 6 (2,8%) femei. Decese fetale anterioare după 10 săptămâni de gestație au menționat 62 (29,0%) de femei, inclusiv 1 deces în 45 (21,0%) de cazuri, 2 decese în 9 (4,2%) cazuri și 3 decese în 2 (0,9%) caz. Câte 1 avort medical au consemnat 6 (2,8%) femei. În studiul nostru, paciente cu complicații obstetricale severe ale sarcinii au menționat semnificativ mai multe pierderi recurente de sarcină: în total 202 (94,4%) femei, inclusiv 1 pierdere a sarcinii în 75 (35,0%) de cazuri, 2 pierderi ale sarcinii în 83 (38,8%) de cazuri, 3 și mai multe pierderi ale sarcinii în 45 (26,0%) de cazuri. Valoarea medie a vârstei gestaționale a primei PRS a constituit în medie $8,7 \pm 0,6$ săptămâni, a PRS a doua – $8,72 \pm 0,7$ săptămâni, a PRS a treia – $8,64 \pm 1,3$ săptămâni și a PRS a patra – $8,0 \pm 1,9$ săptămâni. Anamneza ginecologică a evidențiat infertilitate la 15 (7,0%) femei și eșec a fertilizării precedente in vitro la 26 (12,1%) femei. În sarcinile anterioare au administrat acid folic 154 (72,0%) de femei.

3. Cele mai relevante realizări obținute în cadrul proiectului.

Trombofilie ereditară la femeile cu complicații obstetrice ale sarcinii sunt determinate frecvent: PAI-1 4G/5G a fost determinată la 161 (75,2%) de femei, MTRR A66G – la 158 (73,8%) de femei, MTHFR A1298C – la 139 (65,0%) de femei, MTHFR C677T – la 101 (47,2%) de femei, MTR A2756G – la 100 (46,7%) de femei, factorul XIII G103T – la 94 (43,9%) de femei, FVL G1691A – la 24 (11,2%) femei și factorul II G20210A – la 4 (1,9%) femei.

La toate femeile din studiul nostru au fost constatate de la 1 până la 6 forme de TE: o mutație trombofiliacă a fost determinată la 7 (3,3%) femei, 2 mutații trombofilice – la 24 (11,2%) femei, 3 și mai multe mutații trombofilice – la 183 (85,5%) de femei.

4. Participarea în programe și proiecte internaționale, inclusiv propunerile înaintate/proiecte câștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangența la tematica proiectului.

Nu au fost realizate în cadrul proiectului.

5. Colaborări științifice internaționale/naționale.

Nu au fost realizate în cadrul proiectului.

6. Vizite ale cercetătorilor științifici din străinătate.

Nu au fost realizate în cadrul proiectului.

7. Teze de doctorat/postdoctorat susținute pe parcursul realizării proiectului.

În cadrul proiectului se realizează o teză de doctorat cu titlul „ Profilaxia complicațiilor recurente ale sarcinii la femeile cu trombofilie ereditară”, cifrul Obstetrică și ginecologie 321.15, autor Diana Mitiruc, conducător științific Friptu Valentin prof. univ. dr. hab.șt.med,conducător prin co-tutelă Alexander Makatsaria, Academician al Academiei de Științe din Moscova, dr.hab.șt.med., prof. univ. Teza se află la etapa de analiză a datelor și pregătirea de prezentare a rezultatelor la catedră.

8. Manifestări științifice organizate la nivel național/internațional.

Nu au fost realizate în cadrul proiectului.

9. Aprecierea activității științifice promovate la executarea proiectului.

Nu au fost obținute pe parcursul realizării proiectului.

10. Rezumatul raportului cu evidențierea rezultatului, impactului, implementărilor, recomandărilor.

Studiul prezent a inclus 214 femei în vârstă de 21-42 de ani (în medie 31,09±0,5 ani) cu complicații obstetrice ale sarcinii în antecedente de etiologie necunoscută: pierderea precoce a sarcinii – la 137 (64,0%) de femei, pierderea tardivă a sarcinii – la 37 (17,3%) de femei, deces antenatal – la 19 (8,8%) femei, sarcină stagnată – la 15 (7,0%) femei, preeclampsie – la 2 (0,9%) femeie, eclampsie – la 2

(0,9%) femeie, RDIUF sever – la 2 (0,9%) femeie. La toate femeile din studiul nostru au fost constatate de la 1 până la 6 forme de TE: o mutație trombofiliică a fost determinată la 7 (3,3%) femei, 2 mutații trombofilice – la 24 (11,2%) femei, 3 și mai multe mutații trombofilice – la 183 (85,5%) de femei.

Trombofilie ereditară la femeile cu complicații obstetricale ale sarcinii sunt determinate frecvent: PAI-1 4G/5G a fost determinată la 161 (75,2%) de femei, MTRR A66G – la 158 (73,8%) de femei, MTHFR A1298C – la 139 (65,0%) de femei, MTHFR C677T – la 101 (47,2%) de femei, MTR A2756G – la 100 (46,7%) de femei, factorul XIII G103T – la 94 (43,9%) de femei, FVL G1691A – la 24 (11,2%) femei și factorul II G20210A – la 4 (1,9%) femei.

La toate femeile din studiul nostru au fost constatate de la 1 până la 6 forme de TE: o mutație trombofiliică a fost determinată la 7 (3,3%) femei, 2 mutații trombofilice – la 24 (11,2%) femei, 3 și mai multe mutații trombofilice – la 183 (85,5%) de femei.

Rezultatele obținute, ne orientează să abordăm complicațiile obstetricale frecvent întâlnite, deseori neglijate sau considerate o cazuistică, din altă perspectivă. Până la moment cauzele complicațiilor erau axate pe diagnosticul infecțiilor, anomaliilor cromozomiale sau patologia anexelor fetale. Ca urmare a acestui proiect, se deschid noi orizonturi și argumentări din punct de vedere practic necesității de a diagnostica aceste paciente și evaluarea polimorfismelor genetice ce codifică factorii de coagulare. La paciente cu anamneză obstetricală după cum urmează: două sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în primul trimestru de sarcină (până la 11 săptămâni de gestație plus 6 zile), unu sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în al doilea trimestru de sarcină (de la 12 până la 21 de săptămâni de gestație plus 6 zile), moarte fetală intrauterină sau nașterea unui copil mort fără cauze identificabile, se recomandă investigarea genetică la prezența polimorfismelor genelor implicate în patogenia trombofiliei ereditare (PAI-1 4G/5G, MTRR A66G, MTHFR A1298C, MTHFR C677T, MTR A2756G, factorul XIII G103T, FVL G1691A și factorul II G20210A).

11. Concluzii.

În studiul nostru efectuat în perioada anilor 2018-2019, au fost recrutate conform criteriile de includere 214 paciente cu anamneză obstetricală complicată. Mutația genelor ce codifică genele factorilor procoagulant și anticoagulant în lotul nostru de studiu au fost determinate astfel: PAI-1 4G/5G a fost determinată la 161 (75,2%) de femei, MTRR A66G – la 158 (73,8%) de femei, MTHFR A1298C – la 139 (65,0%) de femei, MTHFR C677T – la 101 (47,2%) de femei, MTR A2756G – la 100 (46,7%) de femei, factorul XIII G103T – la 94 (43,9%) de femei, FVL G1691A – la 24 (11,2%) femei și factorul II G20210A – la 4 (1,9%) femei. La toate femeile din studiul nostru au fost constatate de la 1 până la 6 forme de TE: o mutație trombofiliică a fost determinată la 7 (3,3%) femei, 2 mutații trombofilice – la 24 (11,2%) femei, 3 și mai multe mutații trombofilice – la 183 (85,5%) de femei. Deși, conform datelor literaturii de specialitate, cele mai răspândite anomalii genetice, despre care se știe că predispun la tromboza venoasă, sunt mutațiile genelor FVL G1691A, MTHFR C677T și factorului II G20210A, în studiul nostru cele mai frecvente sunt mutațiile genelor PAI-1 4G/5G (75,2%), MTRR A66G (73,8%), MTHFR A1298C (65,0%), MTHFR C677T (47,2%), MTR A2756G (46,7%) și factorului XIII G103T. Prevalența anomaliilor genetice FVL G1691A (11,4%) și factorului II G20210A (1,8%) sunt semnificativ mai mici. Datorită acestei discrepante între datele literaturii și rezultatele studiului nostru, apare ideea ce argumentează rolul altor gene în patogenia pierderilor de sarcină și complicațiilor ulterioare de sarcină.

Cele mai frecvente forme de TE sunt rezultatul transmiterii unei gene anormale de la unul dintre părinți (mutație heterozigotă) și mai rar de la ambii părinți (mutație homozigotă). Ceea ce presupune rolul materialului genetic patern în etiopatogenia complicațiilor sarcinii. Rămâne un domeniu neinvestigat care merită studiată în viitor.

Volumul total al finanțării (mii lei) (pe ani)

Anul	Planificat	Executat	Cofinanțare
2018	120,0 mii lei	120,0 mii lei	20,0 mii lei
2019	120,0 mii lei	120,0 mii lei	20,0 mii lei

Lista executorilor (funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura)

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	Șalaru Virginia	1983	Conf. univ., dr.șt.med	Director	
2.	Mitriuc Diana	1986		Cercetător	
3.	Sagaidac Irina	1985	Dr.șt.med	Cercetător	
4.	Visternicean Elena	1986	Dr.șt.med	Cercetător	
5.	Catrinici Rodica	1980	Conf. univ., dr.șt.med	Cercetător	
6.	Hlistun Victoria	1990		Cercetător	
7.	Becciev Parascovia	1955		Contabil	

Lista tinerilor cercetători

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului
1.	Sagaidac Irina	1985	Dr.șt.med	Cercetător
2.	Visternicean Elena	1987	Dr.șt.med	Cercetător

Lista doctoranzilor

Nr d/o	Numele/Prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului
1.	Mitriuc Diana	1986		Cercetător

Conducătorul proiectului _____
 (nume, prenume, grad, titlu științific) (semnătura)

LISTA
lucrărilor publicate

– **articole din alte reviste editate în străinătate,**

1. MITRIUC D., POPUȘOI O., CATRINICI R., FRIPTU V., The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2019, Vol. 92 / No. 2, 106 – 110. ISSN 2602-0807.

– **articole din reviste naționale:**

• **categoria B,**

1. MITRIUC D., POPUȘOI O., CATRINICI R., FRIPTU V., Pierderea recurentă de sarcină și trombofilie în Buletin de Perinatologie Nr.5(81)/2018/ ISSN 1810-5289.

– **materiale ale conferințelor (naționale / internaționale)**

1. MITRIUC, D.; *Trombofilia ereditară și avortul spontan*. Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Rep. Moldova; Chișinău: CEP "Medicina", 2018., p.168.
2. MITRIUC, D.; *Pierderea recurentă de sarcină și trombofilia ereditară la femei în Republica Moldova*. Programul-invitație la Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 15-19 octombrie 2018. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Rep. Moldova; Chișinău: CEP "Medicina", 2018., p.43.

• Comunicări orale

1. MITRIUC, D.; *Screening-ul unor forme de trombofilie ereditare la femei cu anamneză obstetricală complicată*. Lucrările celui VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională, 13-15 septembrie 2018.
2. MITRIUC, D.; *Pierderea recurentă de sarcină la femei cu diferite forme de trombofilie ereditară*. Lucrările celui VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională, 13-15 septembrie 2018.
3. MITRIUC D.; *Pierderea recurentă de sarcină și trombofilia ereditară la femei în Republica Moldova*. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, 18.10.2018. Chișinău, Republica Moldova.
4. MITRIUC D., POPUȘOI O., SACARA V., CATRINICI R., VOLOCEAI V., *The significance of hereditary thrombophilia in the reproductive dysfunction of women from the Republic of Moldova*, la cel de-al 2-lea Congres Mondial a Medicinii Materno-Fetale, 6 aprilie 2019, Londra, Marea Britanie.
5. MITRIUC D.; *Profilaxia complicațiilor obstetricale la femei cu diferite forme de trombofilie*. Probleme actuale ale obstetricii și ginecologiei. Departamentul Obstetrică și Ginecologie (Disciplinele de obstetrică, ginecologie și reproducere umană; obstetrică și ginecologie). Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, 17.10.2019. Chișinău, Republica Moldova.

Conducătorul proiectului _____
(nume, prenume, grad, titlu științific) (semnătura)

Participări la manifestări științifice naționale/internaționale

Participări la manifestări științifice naționale:

1. Mitriuc Diana. Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională, 13-15 septembrie 2018. Chișinău, Republica Moldova.
Titlul comunicării: Screening-ul unor forme de trombofilie ereditare la femei cu anamneză obstetricală complicată.
2. Mitriuc Diana. Al VI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie cu participare internațională, 13-15 septembrie 2018. Chișinău, Republica Moldova.
Titlul comunicării: Pierderea recurentă de sarcină la femei cu diferite forme de trombofilie ereditară.
3. Mitriuc Diana. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, 18.10.2018. Chișinău, Republica Moldova.
Titlul comunicării: Pierderea recurentă de sarcină și trombofilia ereditară la femei în Republica Moldova.
4. Mitriuc Diana. Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, 17.10.2019. Chișinău, Republica Moldova.
Titlul comunicării: Profilaxia complicațiilor obstetricale la femei cu diferite forme de trombofilie.

Participări la manifestări științifice internaționale

1. Mitriuc Diana. Al II-lea Congres Mondial a Medicinii Materno-Fetale, 4-6 aprilie 2019, Londra, Marea Britanie.
Titlul comunicării: The significance of hereditary thrombophilia in the reproductive dysfunction of women from the Republic of Moldova

Conducătorul proiectului _____
(nume, prenume, grad, titlu științific) (semnătura)