

Natalia Uşurelu  
**ERA ERORILOR ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM ÎN MOLDOVA**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

**SUMMARY**

**INBORN ERRORS OF METABOLISM ERA IN MOLDOVA**

*Inborn errors of metabolism (IEM) are a phenotypically and genetically heterogeneous group of disorders caused by a defect in a metabolic pathway, leading to malfunctioning metabolism and/or the accumulation of toxic intermediate metabolites. Currently there are over 6,000 known rare diseases, of which more than 1,000 are IEM, which most often affects children. A third of affected children die by the age of 1 year; often by sudden death, another third survive only up to 5 years.*

*The main objective of IEM diagnosis is to administer effective treatment as early as possible. A lot of IEM currently diagnosing by neonatal screening tests, especially by mean of mass spectrometry method. A revolutionary technology performed in developed countries considering the gas chromatography coupled with mass spectrometry, which allow identifying more than 100 neonatal IEM. In the last 60 years of IEM screening methods have evolved dramatically, reaching actually to the methods of "untargeted metabolic screening next generation".*

*In Moldova we do not have a system of diagnostic, monitoring and registration of IEM. Currently, we diagnose only one metabolic pathology - Phenylketonuria, its prevalence is 1: 7997 births. In this regard, we created a multicenter research Network of IEM diagnosis with different countries having the necessary techniques for diagnosis of IEM.*

*It is necessary to develop a system for early diagnosis and monitoring of IEM in Republic of Moldova. International cooperation contributes to the development of diagnostic Regional Network of IEM and creating the Consortia of multicenter research of IEM.*

**РЕЗЮМЕ**

**ЭРА ИЗУЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТАБОЛИЗМА В МОЛДОВЕ**

*Врожденные заболевания метаболизма (ВЗМ) – фенотипически и генетически гетерогенная группа нарушений, вызванные генетическими дефектами, приводящими к метаболическим нарушениям и/или накоплению токсических промежуточных метаболитов. В настоящее время известно более 6000 редких заболеваний, из которых более 1000 относятся к ВЗМ, наиболее часто встречающихся у детей. Треть больных детей умирают на первом году жизни, часто внезапно, ещё треть доживает только до 5 лет.*

*Основной целью диагностики ВЗМ является как можно более раннее назначение эффективного лечения. Многие ВЗМ в настоящее время диагностируются с помощью методов неонатального скрининга, особенно методом масс-спектрометрии (МС). Революционная технология, применяющаяся в развитых странах, используется газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией, что позволяет выявлять более 100 ВЗМ в неонатальном периоде. За последние 60 лет методы скрининга ВЗМ развились в значительной степени, и представляют собой в настоящее время «нецелевой метаболический скрининг нового поколения».*

*В Молдове нет системы диагностики, мониторинга и регистрации ВОМ. В настоящее время у нас диагностируется только одна метаболическая патология – Фенилкетонурия, её распространённость составляет 1: 7997 новорожденных. В этой связи, мы создали мультицентральной исследовательский консорциум ВЗМ с участием многих стран, имеющих необходимые методы диагностики ВОМ.*

*Необходимо создать систему ранней диагностики и мониторинга ВЗМ в Республике Молдова. Международное сотрудничество способствует созданию диагностической региональной сети ВЗМ и созданию Консорциума мультицентральных исследований ВЗМ.*

Erorile înnăscute de metabolism (EIM), care cumulativ afectează aproximativ unul din fiecare 500 nou-născuți, reprezintă o adevărată provocare, în general, pentru toată medicina, iar pentru practica pediatică în special, așa cum determină în mare măsură indicatorul mortalității și morbidității infantile [9]. Ele sunt frec-

vent sunt prezentate prin stări acute sau treptat deterioarante ale sănătății, crize potențial fatale sau evoluții trenante, care necesită intervenții obligator specifice, unele chiar imediate. Dezvoltarea și prognosticul celor afectați depinde de timpul stabilirii diagnosticului și de eficacitatea tratamentului, în timp ce un număr mare de

defecte genetice în diverse căi patogenice face imposibilă recunoașterea timpurie a EIM cu toate strategiile de diagnostic și terapiile specifice existente.

EIM formează o clasă largă de maladii genetice care implică dereglări congenitale ale metabolismului; ele, de regulă, se consideră boli rare, care se întâlnesc mai rar decât 1:2000 locuitori. Definiția de EIM a fost ipotezar lansată în 1902 în studiul lui Archibald Garrod în identificarea Alcaptonuriei, atunci când a prins viață conceptul ”o genă - o enzimă”. Conform acesteia, majoritatea EIM sunt determinate de defecte într-o singură genă specifică (monogenice) care codifică enzimele ce facilitează transformarea unor variate substanțe (substrate) în altele (produs). În cea mai mare parte a EIM, problemele apar din cauza acumulării unui substrat care în cantități anormale devine toxic sau interferează cu funcția normală, sau decade sinteza unui compus esențial vital important. Astăzi, EIM sunt considerate după substratul afectat (dereglarea carbohidraților, aminoacizilor, ciclului de sinteză a ureei, acizilor organici, acizilor grași, steroizilor, purinei și pirimidinei, porfirinei, steroizilor ș.a.) sau după organitele celulare implicate în procesul patologic (dereglări mitocondriale, lisosomale, peroxisomale, a reticulului endoplasmatic și aparatului Golgi). Cel mai frecvent EIM se moștenesc prin mecanismul autosomal-recesiv, dar se pot transmite și prin mecanismul autosomal-dominant sau X-linkat [6].

Actualmente, se cunosc peste 6000 de boli rare dintre care mai mult de 1000 sunt EIM, acestea cel mai des afectând copiii [1,5,7]. O treime din aceștia mor până la vârsta de 1 an, deseori prin moarte subită, altă treime nu supraviețuiesc decât până la 5 ani. În 65% din cazuri, bolile rare generează dizabilități care afectează calitatea vieții, iar în 9% autonomia pacientului este complet pierdută [12-14]. Conform unor statistici britanice, 1 persoană din 17 va fi afectată de una din bolile rare pe parcursul vieții [10], ceea ce se face echivalează cu 6-8% din populația de pe glob. În Uniunea Europeană și SUA se estimează existența a câte 30 mln pacienți cu boli rare, ceea ce reprezintă în SUA 10% din populație [11], în Marea Britanie - 3.5 mln [10], iar la nivel global circa 350 mln de oameni suferă de boli rare. Săptămânal, în literatura medicală se relatează despre ~ 5 boli rare noi [10-14]. Prin urmare, importante valențe atât medicale, cât și sociale oferă putere afirmației: ”**Bolile rare sunt rare, dar pacienți cu boli rare sunt mulți!**”.

Pentru Uniunea Europeană maladiile rare reprezintă un subiect de importanță majoră în sănătatea publică și prioritar în programele sociale și de cercetare. Din 1995 Consiliul Uniunii Europene a adoptat o rezoluție, atribuind maladiilor rare precădere în sănătatea populației, iar în viziunea OMS confruntarea cu maladiile rare devine tot mai posibilă datorită progresului tehnico-științific [13,14]. Din anul 2008 Societatea EURORDIS și Consiliul Alianțelor Naționale au inițiat marcarea Zilei Bolilor Rare în ultima zi a lunii februarie, asociind-o cu raritatea zilei de 29 februarie. În anul 2016, 29 februarie

Ziua Bolilor Rare a fost marcată pentru prima dată în R. Moldova la care s-a organizat o Gală a Pacienților cu boli rare și s-a ascultat vocea părinților, astfel făcând auzită vocea bolilor rare, precum și era sloganul evenimentului din acest an (<http://www.rarediseaseday.org/events/world>).

**Metode de diagnostic.** EIM se pot manifesta în mod variat și la vârste diferite ale individului: *in utero*, neonatal sau tardiv. Aceasta va depinde în special de: calea patogenică de afectare, mutația genică determinantă - ”*minoră*” sau ”*majoră*”, activitatea restantă a enzimei afectate și relațiile intergenice. Păstrarea suspiciunii pentru o EIM se obține prin consult medico-genetic, evaluare de laborator specifică și prezența istoricului bolii caracteristic pentru una din EIM. Obiectivul principal în măsurile de diagnostic al EIM este identificarea cât mai precoce pentru a reuși intervenția unui tratament terapeutic eficient. Un număr mare de EIM pot fi actualmente detectate prin teste de screening neonatal, cel mai des utilizat fiind metoda mass-spectrometriei (MS), care facilitează diagnosticul și tratamentul precoce făcând posibilă o evoluție mai benefică a maladiei detectate. O revoluționare tehnologică s-a considerat gaz-cromatografia cuplată cu mass-spectrometria, capabilă să identifice prin metoda screeningului neonatal peste 100 EIM, test performant în țările dezvoltate [1,5,7]. La obținerea unui rezultat abnormal se recurge la teste definitive confirmative pentru diagnosticul suspectat. În ultimii 60 de ani metodele de screening al EIM au evoluat impresionant, aplicându-se actualmente la metode de ”*untargeted next generation metabolic screening*” (spectroscopia RMN sau Q-TOF)[2], putem enumera următoarele teste:

- Testul cu clorura de Fe ( $\text{FeCl}_3$ ) (schimbarea culorii reacției la prezența diferitor metaboliți în urină);
- Cromatografia nonhidrică pe hârtie (detectarea paternelor anormale în dereglarea metabolismului aminoacizilor, metodă semicantitativă);
- Testul inhibiției bacteriene Guthrie (detectarea unor aminoacizi în cantități excesive în sânge din spoturi de sânge uscate pe hârtia de filtru);
- Măsurarea cantitativă a aminoacizilor în sânge, urină și LCR prin cromatografia lichidă prin schimb de ioni;
- Analiza acizilor organici, purinelor și pirimidinelor prin gaz-cromatografie cuplată cu mass-spectrometrie (GM-LC);
- Analiza profilului acilcarnitinic plasmatic prin Mass-Spectrometrie;
- Identificarea compușilor organici în fluidele biologice prin spectroscopia RMN sau Q-TOF (“*untargeted next generation metabolic screening*”);

Urmate apoi de teste specifice confirmative pentru o serie de EIM:

- Biopsia sau necropsia țesuturilor: ficat, mușchi, creier, măduvă osoasă;
- Biopsia pielii cu cultivare de fibroblaști pentru teste enzimice specifice;

• Teste specifice pe ADN care, la fel, au evoluat de la reacții specifice până la secvențierea ADN "whole exome sequencing" și chiar la "next generation sequencing".

Performanțele enumerate au condus la dezvoltarea așa-numitului domeniu al științelor "-omics", care împreună cu "next generation sequencing" reprezintă pilonul central în cercetarea, diagnosticul și monitorizarea pacienților cu EIM [2].

**Rezultate.** În Republica Moldova nu există un sistem unic de diagnostic, înregistrare și monitorizare a EIM. Informația despre numărul celor suferinzi de EIM sau boli rare se prezintă fragmentat, în funcție de ca-

zuistica consultativă medico-genetică. Actualmente, în R. Moldova se poate diagnostica doar o singură patologie metabolică ereditară - fenilcetonuria (PKU) [4], înregistrată cu frecvența de 1:7997 nou-născuți. Bazele diagnosticului PKU au fost stabilite datorită implementării screeningului neonatal în 1989 de către Prof. P. Stratulat și Dr. D. Amoășii. Screeningul PKU are o rată de acoperire de 92-98% și el face posibil diagnosticul timpuriu prin metoda fluorometrică a cel puțin 3-4 pacienți pe an. Ulterior, prin studiul asupra copiilor cu PKU s-au stabilit bazele unei monitorizări eficiente prin individualizarea dietoterapiei și tratamentului medicamentos, determinând factori care influențează dezvoltarea

Tabelul 1.

**Maladiile metabolice ereditare din Registrul Național pe Boli Rare, diagnosticate primar în R. Moldova datorită colaborărilor internaționale din ultimii ani**

Maladiile metabolice ereditare	Nr. cazuri înregistrate de Lab. Profilaxie a Patologiilor Ereditare	Frecvența maladiilor descrisă în populație	Diagnosticul confirmat în colaborare cu:
<b>Aminoacidopatii</b>			
Fenilcetonurie/ inclusiv hiperfenilalaninemie	102 pacienți /95 familii	1:3-30.000	- CSRGM, IMSP IMC
Acidurie metilmalonică	5 (4 - decedati - la 5 zile; 9, 18, 30 l)	1: 50.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România, - Lab. CytoGenomic, București, România, - Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria
Acidurie Glutarică tip 1	1	1: 80.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România, - Lab. CytoGenomic, București, România, - Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria
Alkaptonurie	1	1: 100.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România,
Dereglarea ciclului de sinteză a ureei	2 (toti decedati: 6 zile, 17 ani)	1: 30.000	- Lab. CytoGenomic, București, România,
<b>Dereglarea metabolismului carbohidraților</b>			
Galactozemie	6 (4 - tip clasic, 2- forme Duarte-II)	1: 70.000	- Universitatea Semmelweis, Budapesta, Ungaria - ICMM "P. Poni", Iași, România,
Intoleranță ereditară la fructoză (Fructozemie)	1	1: 20.000	- Lab. Genetic, Genova, Italia
Glicogenoză (tip 1a, 3a)	4	1 : 70.000	- ICMM "P. Poni", Iași, România - Centrul Genetic, Moscova, Rusia
CDG 1a (deregări congenitale ale glicozilării)	1		- Radboudumc, Nijmegen, Olanda; - Universitatea Medicală Tulane, New Orleans, SUA.
<b>Maladii Peroxisomale</b>			
Adrenoleucodistrofia X-linkată (X-ALD)	1	1 : 15.000-21.000 băieți	- Clinica Universitară Heidelberg, Germania
<b>Maladii lisosomale</b>			
Mucopolizaharidoza tip 1 (MPS-1)	1	1:100.000	- Clinica Universitară Hamburg, Germania
Maladia Gaucher	2	1:20.000	- Clinica Universitară Hamburg, Germania
GM <sub>1</sub> - gangliozidoză	2	1:100.000	- Centrul Genetic, Moscova, Rusia
Deregări mitocondriale	>20 (nedefinite prin lipsa metodelor in Moldova)	1:4.000	- Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM R. Moldova, - ICMM "P. Poni", Iași, România, - Radboudumc, Nijmegen, Olanda.
Deregări congenitale ale neurotransmițătorilor	>10 (nedefinite prin lipsa metodelor in Moldova)	Foarte rar	- Clinica Universitară Heidelberg, Germania
Sindrom adrenogenital	2	1:5.000-15.000	- Lab. CytoGenomic, București, România, - Laboratorul Medical "GENICA", Sofia, Bulgaria

intelectuală a copiilor cu PKU și sugerând ordonarea unor programe individualizate de corecție a metabolismului, suplimentar la dieta hipofenilalaninică (Teză de doctor în medicină, 2010, Dr. N. Ușurelu) [8]. Studii autohtone paralele (Dr. A. Gavriiliuc, 2006 [3], și Proiectul Tinerilor Cercetători, 2014-2015, conducător Dr. D. Badicean, în cooperare cu Prof. B. Thony, Zurich, Elveția) au permis a descrie spectrul de mutații întâlnite în gena *PAH* la pacienții cu PKU moldoveni, iar aceasta servește drept beneficiu enorm în diagnosticul prenatal în familiile cu risc sporit pentru PKU. În scopul extinderii gamei screeningului neonatal în R. Moldova se fac tentative de a reintroduce screeningul neonatal la hipotiroidism congenital, practicat în perioada 1989-1993 și sistat din neacoperire financiară.

Pentru alte tulburări înnăscute de metabolism nu există în republică tehnici ca Tandem/MS sau GC-LC. Centrul de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală a fost înzestrat cu un analizator de aminoacizi (Shimadzu, Japonia, JICA, 2015), iar cromatografia de lichide a fluidelor biologice este insuficientă pentru livrarea informației analitice sugestive în stabilirea unui diagnostic de nivel metabolic. În acest sens, reuniunea capacităților de cercetare ale cercetătorilor din IMSP IMC (Moldova) cu IFS-ASM (R. Moldova), ICMPP (România), Departamentul 1 Pediatric al Universității Semmelweis (Budapesta, Ungaria), Clinica Universitară Heidelberg (Germania), Centrul Medical Universitar Radboud (Nijmegen, Olanda), Centrul Medical Gronning (Olanda), Universitatea Medicală Tulane (New Orleans, SUA), Laboratorul de Maladii Lisosomale (Genzyme, Hamburg, Germania), Laboratorul Medical "CytoGenomics" (București, România), Spitalul Universitar de Copii (Ljubljana, Slovenia)- creînd un Network Regional de diagnostic al EIM, și-a demonstrat impactul pozitiv în perioada scurtei colaborări din ultimii 5-6 ani în scopul stabilirii unor diagnostice metabolice, care până în prezent nu au putut fi stabilite la noi. Cooperarea internațională a servit drept bază în crearea Consorțiilor multicentrice de cercetare a EIM și completării Registrului Național pe Boli Rare din Moldova.

Colaborarea cea mai strânsă datorită și amplasării apropiate este cu grupul RMN de la Institutul de Chimie Macromoleculară din Iași, România, care a început în anul 2010, în baza unui contract de cercetare (nr. 1 din 19.11.2010 și prelungit nr. 01-23/1147a din 28.11.2013), cercetările comune fiind îndreptate spre studierea prin spectroscopie RMN a biomarkerilor bolilor metabolice rare. În anii 2013-2014 a fost susținut un proiect bilateral comun. Utilizând tehnica spectroscopiei RMN în diagnosticul EIM în cadrul colaborării bilaterale, au fost stabilite pentru prima dată în R. Moldova EIM ca: acidurie metilmalonică, acidurie glutarică tip 1, glicogenoza tip 1a, galactozemie, diverse dereglări mitocondriale, dereglări ale ciclului de sinteză a ureei, alcaptonurie. La fel, prin utilizarea metodei spectroscopiei

RMN ca "untargeted next generation metabolic screening" au fost aprofundate cercetările în PKU.

Colaborarea cu colegii de la Laboratorul Medical "CytoGenomics" din București, România ne permite evaluarea profilului acilcarnitinic și screening-ul la 47 EIM prin Tandem/MS, cu ajutorul colegilor din Budapesta, Ungaria putem confirma cazurile de galactozemie; cu colegii din Heidelberg, Germania- diagnosticul dereglărilor neurotransmițătorilor; cu cei din Hamburg, Germania - diagnosticul bolilor lisosomale; cu colegii din Radboudumc, Nijmegen, Olanda- diagnosticul dereglărilor mitocondriale și ale proceselor de glicozilare. Astfel, că Registrul Național pe Boli Rare pe lângă cazurile de miodistrofie Duchenne, amiotrofie spinală, fibroza cistică, hemofilia și fenilcetonurie, conține gama maladiilor precăutate în comun cu partenerii externi, în totalitate nominalizând peste 20 de nosologii.

EIM reprezintă domeniul de interes științific de top al multor centre europene, iar echipa de cercetare din R. Moldova are experiența aplicării unui proiect în apele H2020 (H2020-TWINN-2015, 692411 MOLD-IEM-EU) în Consorțiul comun cu centrele aflate în colaborare, iar recent este participantă la Consorțiul multicentric creat în propunerea de proiect în acțiuni COST pentru diagnosticarea și înregistrarea dereglărilor neurotransmițătorilor (OC-2016-1-20561) care va fi aplicată în aprilie 2016.

#### **Concluzii:**

1. În R. Moldova domeniul EIM reprezintă un interes științific avansat cu impact asupra morbidității și mortalității infantile.
2. Este necesar dezvoltarea unui sistem de diagnostic timpuriu și monitoring al EIM, bazat pe principii fundamentale.
3. Colaborarea internațională contribuie la dezvoltarea Networkului Regional de diagnostic al EIM și crearea Consorțiilor multicentrice de cercetare a EIM.
4. Rezultatele cercetărilor vor îmbogăți curricula universitară în domeniile de aplicare a EIM, vor crește competențele profesionale la nivel național precum și internațional și vor genera propuneri de proiecte noi de colaborări în cadrul Horizon 2020.

#### **Bibliografie:**

1. Cornel M, Rigter T, Weinreich S, Burgard P, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rupp K, Taruscio D, Vittozzi L. 2012 Newborn screening in Europe. Expert Opinion document. <http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64>
2. Engelke U., Kluijtmans L., Huigen M., Goudswaard A., M. van derGraaf, Heershap A., Morava-Kozics E., Wortmann-Hagemann S., Ron Wevers. Handbook of 1H-NMR spectroscopy in IEM, Body fluid NMR spectroscopy and Brain MR spectroscopy, Radboudumc, 3<sup>rd</sup> Edition, 2014.
3. Gavriiliuc A., Groppa S., Coropceanu D. Fenilcetonuria, Chișinău 2006.

4. Grosej, U.; Tansek, M.Z.; Grosej, U.; Tansek, M.Z.; Smon, A.; Angelkova, N.; Anton, D.; Baric, I.; Djordjevic, M.; Grimci, L.; Ivanova, M.; Kadam, A.; Kotori, V.M.; Maksic, H.; Marginean, O.; Margineanu, O.; Milijanovic, O.; Moldovanu, F.; Muresan, M.; Murko, S.; Nanu, M.; Lampret, B.R.; Samardzic, M.; Sarnavka, V.; Savov, A.; Stojiljkovic, M.; Suzic, B.; Tincheva, R.; Tahirovic, H.; Toromanovic, A.; **Usurelu, N.**; Battelino, T. Newborn screening in southeastern Europe. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014, **113**(1-2), 42-45. ISSN 1096-7192. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.020 (IF=2,8273).

5. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rieger T, Weinreich SS, Rupp K, Hoffmann GF, Vittozzi L. Newborn Screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 – From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis* 2012. 35: 603-611

6. Sarafoglou, K.; Hoffmann, G.; Roth, K. Pediatric endocrinology and Inborn Errors of Metabolism McGrawHill, 2009. ISBN 978-0-07-143915-2, MHID 0-07-143915-3. 950 p.

7. Vittozzi L, Burgard P, Cornel M, Hoffmann GF, Lindner M, Loeber JG, Rieger T, Rupp K, Tarsuscio D, Weinreich S. 2012 Executive Report to the European Commission on newborn screening in the European Union. <http://www.iss.it/cnmr/prog/cont.php?id=1621&lang=1&tipo=64>

8. Uşurelu Natalia., Țurea V., Sacară V., Gavriiliuc A. Fenilcetonuria: Consultul medico-genetic, dietoterapia, integrarea socială. Ghid practic. Chişinău, "Policolor", 2008. 88 p. ISBN 978-9975-9956-0-3.

9. Zschocke J., Hoffmann G.F. Vademecum Metabolicum, 3<sup>rd</sup> Edition, Milupa Metabolics, 2011. ISBN 978-3-7945-2816-5. 175 p.

10. <http://www.raredisease.org.uk/about-rare-diseases.htm> UK

11. <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/USA>

12. [http://www.ec.europa.eu/.../rare\\_diseases/national](http://www.ec.europa.eu/.../rare_diseases/national)

13. [www.eurordis.org/.../french-national](http://www.eurordis.org/.../french-national)

14. <http://www.eurordis.org/content/spain-s-go>

© Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu

Iurii Dondiuc, Dorina Darii, Zoreana Cazacu  
**NAȘTERILE ÎN REPUBLICA MOLDOVA:  
SITUAȚIA ACTUALĂ ȘI TENDINȚELE PENTRU URMĂTOARELE DECENII**  
*USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF  
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

**SUMMARY**

**BIRTHS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA: CURRENT SITUATION AND TRENDS FOR THE NEXT FEW DECADES**

**Keywords:** Birth, deliveries, maternity, obstetrical assistance, medical perinatal assistance, birth, perinatal center

**Background:** *The article includes the presentation and analysis of births` statistics in the hospitals of the Republic of Moldova for the period 2005 – 2014, with the aim to evaluate the achieved results, identify the trends for the next few decades and the necessary activities, in order to improve the health indicators and increase the quality of medical perinatal assistance.*

**Materials and methods:** *The statistical data were collected and analyzed on the basis of the statistical surveys of the National Center for Management in Health of the Ministry of Health, and the National Bureau of Statistics for the period 2005-2014.*

**Results:** *In the Republic of Moldova the absolute majority of births – 98.4% - are taking place in the public institutions. The number of deliveries during the last ten years (2005–2014) has not changed significantly and varies between 38 000 – 40 000 deliveries annually. In the municipalities (Chisinau, Balti) the number of deliveries increased by 4069 births or with 29.2%. While in the districts of the country there is a decrease of deliveries with 10.9% (2418 births). In 26 perinatal centers of level I there is a number of deliveries less than 2 in 24 hours, the number of doctors obstetricians-gynecologists is small, with an average age of specialists quite advanced. According to the demographic forecasts, the number of births in Moldova by the year 2035, annual births` number could reach 26 000 (medium scenario).*

**Conclusions:** *The number of deliveries in the Republic of Moldova is small, being conditioned both by migration of the population and low fertility of women. In the perspective of the following decades there is an expected decrease of the birthrate. The present situation requires the reassessment of existing maternity network, relating to cost-effec-*