

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616-089.843:611.018(478)(043.2)

ȚÎMBALARI Tatiana

**DEZVOLTAREA DOMENIULUI DE TRANSPLANT
DE ȚESUTURI ȘI CELULE UMANE ÎN
REPUBLICA MOLDOVA**

321.24 TRANSPLANTOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată în Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător

Nacu Viorel, dr. hab. șt. med., conf. univ. _____

Conducător prin cotutelă

Lozan Oleg, dr. hab. șt. med., prof. univ. _____

Membrii comisiei de îndrumare:

Topor Boris, dr. hab. șt. med., prof. univ. _____

Tănase Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ. _____

Codreanu Igor, dr. șt. med. _____

Susținerea va avea loc la *19 mai 2021, ora 14:00* în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul ____ în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 08.04.2021 (*proces verbal nr.15*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Cușnir Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Membrii:

Nacu Viorel,
dr. hab. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Hotineanu Adrian,
dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Peltic Angela,
dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Taran Natalia,
dr. șt. med., cercet. șt. super., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Referenți oficiali:

Bendelic Eugeniu,
dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” _____

Codreanu Igor,
dr. șt. med., coordonator de proiecte, UNICEF _____

Pantiș Carmen,
dr. șt. med., Universitatea din Oradea, România _____

Autor

Țîmbalari Tatiana _____

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. EVOLUȚIA DOMENIULUI DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE	6
1.1. Aspecte istorice în dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane	6
1.2. Particularități medicale, organizaționale și logistice în transplantul de țesuturi și/sau celule umane	6
1.3. Perspective legislative în domeniul transplantului de țesuturi și/sau celule umane	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	7
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	7
2.2. Caracteristica generală a loturilor chestionate	8
2.3. Metode de cercetare	8
2.4. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute	8
3. EVALUAREA CUNOȘTIINȚELOR ȘI ATITUDINILOR POPULAȚIEI PRIVIND DONAREA ȘI TRANSPLANTUL DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE	8
3.1. Caracteristica respondenților chestionați din populația adultă	8
3.2. Acordul pentru donarea de țesuturi și/sau celule umane	9
3.3. Acordul pentru transplantul de țesuturi și/sau celule umane	10
3.4. Cunoștințele populației privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule umane	10
4. PERCEPȚIA MEDICILOR DIN DOMENIUL DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE ASUPRA SERVICIILOR PRESTATE	11
4.1. Caracteristica respondenților (medicilor) chestionați implicați în domeniul de transplant la nivelul național	11
4.2. Opinia medicilor chestionați privind disponibilitatea grefelor de țesuturi și/sau celule umane	11
4.3. Perspective generale cu privire la transplantul de țesuturi și/sau celule umane	12
5. DOMENIUL DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE ÎN ASIGURAREA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI	12
5.1. Activități în domeniul de transplant de țesuturi și/sau celule umane în Republica Moldova	12
5.2. Organizarea Băncii de țesuturi umane	13
5.3. Trasabilitatea și biovigelența în transplantul de țesuturi și/sau celule umane	13
5.4. Necesitățile de grefe de țesuturi și/sau celule umane	14
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	18
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	22

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Transplantologia ca ramură a științei medicale și transplantul au progresat considerabil în ultimele decenii. Transplantul de țesuturi și celule umane a înregistrat o creștere ascendentă a ratei de succes, nu doar în ceea ce privește numărul grefelor transplantate, dar și în ceea ce ține de extinderea indicațiilor terapeutice. În fiecare an, în lume, mii de pacienți beneficiază de transplant de țesuturi și celule [1]. Ca și în cazul transplantului de organe, cererea pentru anumite țesuturi și celule umane cu scop de transplant depășește cu mult cantitatea disponibilă. Mai multe studii atestă faptul că provocarea de mâine în domeniul transplantologiei va consta în identificarea soluțiilor pentru a adapta oferta la necesitățile de transplant [2-4].

Deficitul țesuturilor și celulelor donate reprezintă principalul factor care limitează dezvoltarea transplantului și, din acest motiv, problema dată necesită o examinare minuțioasă [5]. Obținerea țesuturilor și celulelor donate reprezintă o activitate complexă în practica medicală și depinde de efortul depus, motivația, pregătirea profesională a medicilor de diferite specialități [6, 7].

Transplantul de țesuturi umane este unul din domeniile prioritare pentru Republica Moldova, unele direcții precum transplantul de cornee sau transplantul osos sunt deja bine cunoscute și implementate cu succes. Necesitatea dezvoltării transplantului de țesuturi, în special a transplantului de cornee, reiese din analiza creșterii continue a listei de așteptare pentru transplant de cornee, care a atins în 2018 cifra de 191 pacienți înregistrați.

În perioada 2010 – 2019 activitatea în domeniul transplantului de țesuturi umane la nivel de țară a înregistrat un număr de 163 de donatori efectivi de țesuturi cu creșterea lor de la 1,4 la un milion de locuitori în anul 2011 până la 10,8 în anul 2019, standardul european fiind de ≈ 40 de donatori decedați la un milion de locuitori. Numărul donatorilor potențiali pierduți din cauza refuzurilor din partea familiilor a atins cifra de 31,2% în anul 2019, standardul european fiind $< 10\%$ [8]. Insuficiența donatorilor de țesuturi solicită identificarea unor soluții optime pentru sporirea numărului donatorilor și menținerea stocurilor adecvate de țesuturi pentru acoperirea necesităților medicinei practice. Dispozițiile actuale sunt insuficiente pentru a susține o ofertă adecvată și durabilă pentru țesuturi și celule în contextul creșterii semnificative a cererii.

Luând în considerare cele relatate mai sus, este evidentă necesitatea consolidării și dezvoltării continue a domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane în Republica Moldova, fapt ce definește problema cercetării în cauză, care este destinată să argumenteze direcțiile de dezvoltare ale transplantului de țesuturi și/sau celule umane în cadrul sistemului național de transplant.

Scopul cercetării constă în evaluarea complexă a domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane și atitudinii populației privind donarea și transplantul, pentru asigurarea funcționării sistemului de transplant și eficientizarea serviciilor prestate, precum și argumentarea direcțiilor de dezvoltare a acestora în Republica Moldova.

Obiectivele cercetării:

1. Analiza evoluției domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane;
2. Estimarea cunoștințelor și atitudinilor populației referitor la donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule umane la nivel național și internațional;
3. Studiarea opiniei medicilor privind asigurarea sistemului de sănătate cu grefe de țesuturi și/sau celule umane;

4. Evaluarea elementelor esențiale ale serviciului de transplant de țesuturi și/sau celule umane;

5. Elaborarea suportului științific pentru dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane.

Metodologia generală a cercetării. Cercetarea a fost realizată în baza informațiilor privind domeniul de transplant din sistemul sănătății, cu referire la datele și sursele naționale și internaționale [1, 9-11]. Cercetarea a avut ca suport teoretic și științific cunoștințele și experiența savanților din Republica Moldova și de peste hotare privind dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane, documentele de reglementare, politicile și strategiile de dezvoltare ale organizațiilor internaționale precum CoE, UE, OMS, SEEHN etc.

Noutatea științifică și originalitatea rezultatelor obținute. În acest studiu, pentru prima dată, a fost realizată o evaluare complexă a elementelor esențiale ale serviciului de transplant de țesuturi și/sau celule umane la nivel național și o argumentare științifică a necesității și importanței asigurării sistemului de sănătate cu grefe de țesuturi (cornee, oase, tendoane, ligamente, piele, membrană amniotică) și celule umane (celule stem). Totodată, au fost identificate problemele organizaționale, financiare și de educație care au un impact direct asupra eficienței sistemului de transplant. Pe parcursul realizării studiului au fost determinate criteriile de evaluare a eficacității activității instituțiilor de donare și transplant cu stabilirea indicatorilor de performanță pentru efectuarea unui audit al proceselor de donare și transplant. Au fost identificați principalii factori care împiedică donarea efectivă și determină potențialul donării în instituție. A fost elaborat un suport științific pentru dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane. În cadrul studiului au fost evaluate opiniile medicilor despre asigurarea sistemului de sănătate cu grefe de țesuturi și/sau celule umane, cunoștințele și atitudinile populației privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule umane.

Aprobarea rezultatelor cercetării. Rezultatele cercetării au fost discutate la foruri științifice internaționale și naționale, inclusiv: the 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME 2019 (Chisinau, 2019); „Actualități în oftalmologie”: Conferința Științifico-Practică a Oftalmologilor din municipiul Chișinău, cu participare internațională (Chisinau, 2019); the 26th EATB Congress of the European Association of Tissue Banks (Treviso, Italia, 2017); Conferința Internațională de Chirurgie Pediatrică (Chișinău, 2017); „Conceptele actuale ale traumatologiei și osteosintezei”: Conferința Științifico-Practică cu participare internațională (Cernăuți, Ucraina, 2017); the 4th ELPAT Congress on Ethical, Legal and Psychosocial Aspects of Organ Transplantation (Rome, Italy, 2016); the 25th Congress of the European Association of Tissue Banks (Hanover, Germany, 2016); „Consolidarea Agenției de Transplant din Republica Moldova și armonizarea legislativă în sfera calității și siguranței substanțelor de origine umană”: Conferința de închidere a proiectului TWINNING (Chișinău, 2016); the 24th Congress of the European Association of Tissue Banks (Split, Croatia, 2015).

Cuvinte cheie: donare, donator de țesuturi, donator de celule, transplant de țesuturi, transplant de celule, bancă de țesuturi și celule umane, biobancă, biodepozit.

Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 2 din 27.10.2016).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Laboratorului de inginerie tisulară și culturi celulare al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal

nr. 85 din 18 ianuarie 2021) și la ședința Seminarului științific de profil „Medicină generală. Transplantologie” din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 02 din 25 februarie 2021).

Structura tezei. Teza este expusă pe 200 de pagini și include: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice. Bibliografia cuprinde 221 de referințe. Lucrarea conține 67 de figuri, 4 tabele și un șir de anexe. Rezultatele tezei sunt publicate în 29 de lucrări științifice, inclusiv 2 incluse în baze de date internaționale, 2 fără coautori și 6 în ediții recenzate.

SINTEZA CAPITOLELOR

1. EVOLUȚIA DOMENIULUI DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI CELULE UMANE

1.1. Aspecte istorice în dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și/sau celule umane

Primul transplant de os documentat a fost realizat în anul 1668 de către un chirurg olandez, Job van Meekeren, care a folosit un fragment din craniul unui câine (xenogrefă) pentru a trata defectul osos al craniului la un soldat [12]. În anul 1869 prima operație, completamente documentată, de grefare tisulară – transplant de piele de la om la om, a fost realizată de chirurgul elvețian Jacques-Louis Reverdin [13]. Primele succese în transplantul de țesuturi datează de la începutul secolului XX.

În Republica Moldova transplantul de țesuturi se practică din anul 1960, preponderent a segmentelor de os tubular și spongios [14, 15]. În anul 1962, la recomandarea profesorilor universitari Leonid Gladârevschi și Nicolae Testemițanu, a fost instituit „Laboratorul de recoltare și conservare a țesuturilor în cadrul Stației Republicane de Transfuzie a Sângelui” [15]. De la 1 noiembrie 2011, pe baza Laboratorului de recoltare și conservare a țesuturilor a fost creată Banca de țesuturi umane în cadrul IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, sub conducerea profesorului Viorel Nacu [15, 16].

Odată cu instituirea Agenției de Transplant au fost relansate activitățile în domeniul transplantului, precum transplantul de organe de la donator în viață, transplantul de țesuturi de la donator decedat. Agenția de Transplant în colaborare cu coordonatorii de transplant din instituțiile medico-sanitare autorizate, echipele medico-chirurgicale de prelevare și transplant, Banca de țesuturi umane pe parcursul anilor 2010 – 2019 a organizat și monitorizat activități de prelevare și transplant, după cum urmează: monitorizarea a 603 de cazuri de donatori decedați potențiali, dintre care 65 au devenit donatori efectivi de organe și 163 – donatori efectivi de țesuturi; 148 de operații de transplant de organe, dintre care 92 – de rinichi și 56 – de ficat; operații de transplant de țesuturi: 195 – de cornee, 1109 – de os, 326 – de membrană amniotică, 116 – de piele și 50 – de tendon.

1.2. Particularități medicale, organizaționale și logistice în transplantul de țesuturi și celule umane

Noi intrăm într-o nouă eră a progresului medical și biotehnologic [17]. Progresele recente și rapide în cercetarea biologică și medicală au dus la faptul că țesuturile și celulele umane sunt utilizate în tratamentul unei game largi de patologii [18]. Peste 4000 de centre de țesuturi colectează și furnizează anual aproximativ un milion de țesuturi și celule donate, inclusiv cornee, valve cardiace și măduvă osoasă [19]. Terapia prin transplant are avantaje incontestabile. Cu toate acestea, utilizarea țesuturilor și celulelor umane ridică probleme de siguranță, calitate și eficacitate, și prezintă noi dileme etice [20].

OMS a prezentat două rapoarte – Consultări Globale privind Cerințele de Reglementare pentru Celule și Țesuturi Umane pentru Transplant (2004 și 2006), în care prezintă o idee mai generală cu privire la relevanța și dezvoltarea acestui domeniu în diferite țări. În primul raport, OMS definește grefele de țesuturi și celulele ca o clasă specifică de produse medicale care au o valoare terapeutică importantă în absența frecventă a substituenților pentru restabilirea funcțiilor vitale [21]. În cel de-al doilea raport s-a subliniat importanța sistemelor sigure pentru trasabilitate și biovigilență, evidențiind faptul că, de exemplu, în Spania aproape 10000 de pacienți primesc în fiecare an grefe de os, tendon sau cornee [22].

Procesul întreg de organizare a domeniului de transplant de țesuturi și celule este complex. Istoricul existenței diferitor tipuri de bănci de țesuturi și celule demonstrează diferite modalități de organizare prin care țesuturile și celulele donate de unele persoane ajung să fie utilizate pentru a ajuta pe alții sau pe donatorii înșiși [3]. Managementul centralizat al donării de țesuturi și celule ar putea fi un mecanism ideal [20]. Furnizarea sigură și durabilă de țesuturi și celule este un pilon esențial în asistența medicală contemporană și o prioritate pentru autoritățile de sănătate la nivel național. Scopul principal al conservării materialului uman pentru transplant la o bancă este de a satisface cererea clinică de țesuturi și celule. Discuțiile cu privire la modalitatea cea mai bună de a mări suplینirea stocurilor de țesuturi și celule umane se concentrează adesea pe aspectul legat de motivația donatorilor, în special, modul în care persoanele pot fi cel mai bine convinse și încurajate să doneze diferite tipuri de material uman.

1.3. Perspective legislative în domeniul transplantului de țesuturi și celule umane

CE a efectuat prima evaluare formală a legislației UE privind țesuturile și celulele umane, începând de la actele de bază adoptate în 2004, și a publicat rezultatele la data de 10.10.2019 [19]. Evaluarea legislației a scos în evidență faptul că multe dintre normele actuale de siguranță și calitate sunt depășite și este dificil de a le menține în ritm cu schimbările rapide în domeniu, care se datorează evoluției științifice și tehnologice, diversificării instrumentelor digitale, intensificării focarelor epidemiologice asociate cu mobilitatea globală sporită.

În timp ce cadrul legal încurajează donarea voluntară neremunerată, dispozițiile actuale sunt insuficiente pentru a susține o ofertă adecvată și durabilă pentru țesuturi și celule. Această evaluare a identificat, de asemenea, lipsa de dispoziții și acțiuni pentru a asigura continuitatea aprovizionării, atât cu substanțe de origine umană, cât și cu dispozitive necesare pentru pregătirea acestor substanțe pentru a fi utilizate în situații de urgență. Rezultatele evaluării sugerează, de asemenea, că normele pentru supravegherea națională nu sunt specifice sau adecvate, ceea ce duce la abordări divergente în supraveghere, reducerea încrederii reciproce și bariere pentru schimbul și accesul la acest tip de terapii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Ipoteze definite în cercetare:

- Serviciul de transplant de țesuturi și/sau celule umane este parte integrantă și componentă a sistemului național de transplant;
- Analiza sistematică a activităților de transplant este utilă pentru identificarea soluțiilor de îmbunătățire a proceselor de donare și de transplant;
- Separarea donatorilor de țesuturi și donatorilor de organe este în mare parte artificială;
- Atitudinile populației față de donarea țesuturilor și/sau celulelor sunt similare cu atitudinile față de primirea țesuturilor și/sau celulelor.

Cercetarea a fost realizată în baza informațiilor privind domeniul de transplant din sistemul sănătății, cu referire la datele și sursele naționale și internaționale. La baza cercetării se află analiza elementelor cheie în activitatea de donare și transplant de țesuturi și/sau celule umane în perioada anilor 2011 – 2017.

2.2. Caracteristica generală a loturilor chestionate

Pentru evaluarea opiniei medicilor, a fost utilizată totalitatea generală a tuturor cadrelor medicale cu studii superioare, implicate în acordarea serviciilor de donare și transplant de țesuturi și/sau celule umane, precum și a tuturor celor cadre medicale din instituțiile medico-sanitare, care urmează să fie implicate în prestarea acestor servicii. Prin intermediul chestionării, a fost evaluată opinia a 161 de medici din 24 instituții medico-sanitare.

Studiul selectiv a fost utilizat pentru estimarea cunoștințelor și atitudinilor populației privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule umane. Volumul eșantionului reprezentativ de respondenți din populația generală adultă a fost calculat în baza formulei clasice, propuse pentru sondajul aleatoriu fără repetare, și a constituit 427 de respondenți.

2.3. Metode de cercetare

Ca metoda de cercetare s-a utilizat sondajul de opinie cu elaborarea a 2 chestionare, adresate medicilor și respondenților din populația adultă.

2.4. Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale unde erau codificate datele primare – rezultatele chestionărilor, care ulterior au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 20.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2011) prin metode de analiză variațională și corelațională.

3. EVALUAREA CUNOȘTINȚELOR ȘI ATITUDINILOR POPULAȚIEI PRIVIND DONAREA ȘI TRANSPLANTUL DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE

3.1. Caracteristica respondenților chestionați din populația adultă

În cadrul cercetării s-a stabilit că, din lotul populației adulte, au fost incluse 246 (57,6%) de femei și 181 (42,4%) de bărbați. În funcție de vârstă, persoanele au fost repartizate în modul următor: 156 (36,5%) de persoane aveau vârste cuprinse între 18 – 34 de ani, 145 (34,0%) de persoane – între 35 – 54 de ani și 126 (29,5%) de persoane – între 55 – 82 de ani (figura 1).

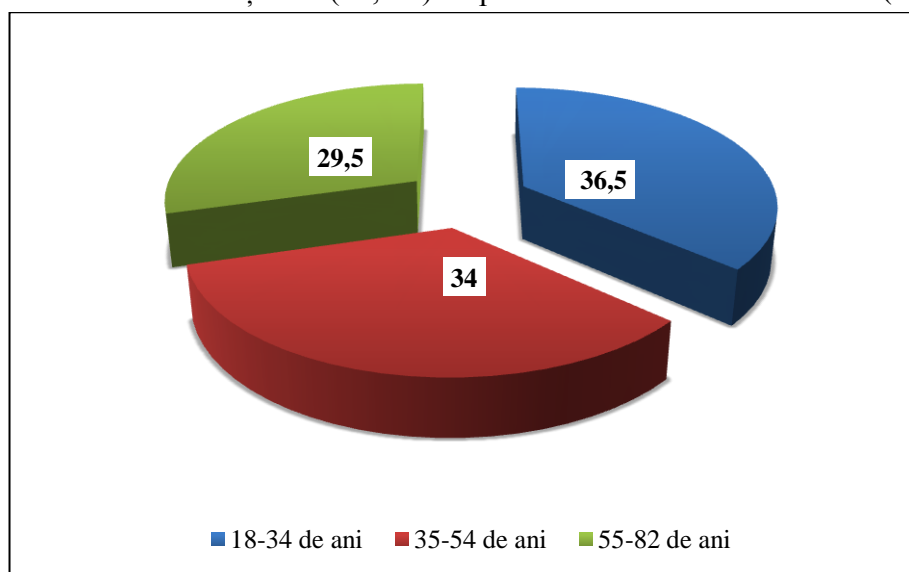


Figura 1. Repartizarea respondenților în funcție de vârstă (%)

În rezultatul analizei repartizării respondenților în funcție de vârstă s-a constatat că ponderea femeilor cu vârste sub 35 de ani ($p < 0,05$) și bărbaților cu vârste între 35 și 54 de ani ($p < 0,05$) prevalează semnificativ în rândul respondenților chestionați. S-a constatat că respondentul din populația adultă este reprezentat de o femeie din mediul urban cu vârsta cuprinsă între 18 – 34 de ani, cu studii superioare și este înregistrată ca salariată.

3.2. Acordul pentru donarea de țesuturi și/sau celule umane

Evaluarea percepției donării și transplantului de țesuturi și/sau celule a constatat că 346 (81,0%) de respondenți sunt de acord cu donarea de țesuturi și/sau celule umane și doar 40 (9,4%) de respondenți nu acceptă donarea (figura 2). Diferențe semnificative ale frecvenței acestor opinii în funcție de sex nu au fost constatate ($p > 0,05$).

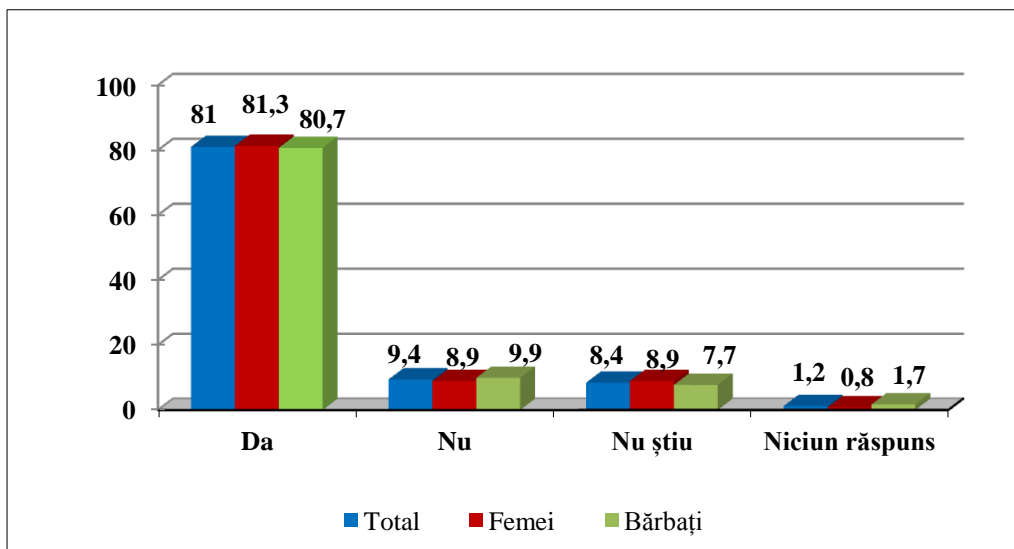


Figura 2. Acordul pentru donarea de țesuturi și/sau celule (%)

Estimarea frecvenței acestei opinii la populația adultă, în funcție de studii, a constatat diferențe statistic semnificative. Sunt de acord cu donarea de țesuturi și/sau celule umane statistic

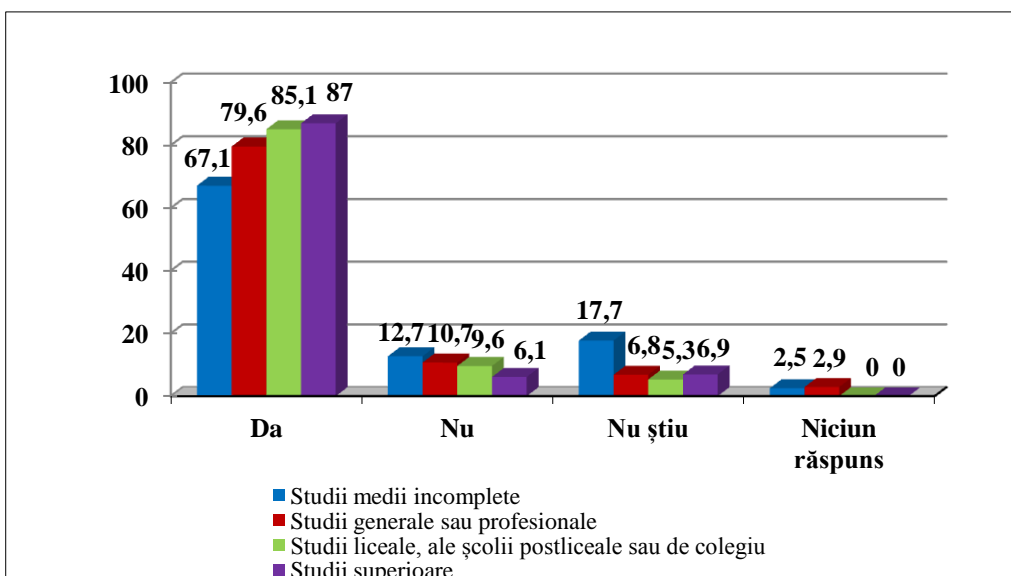


Figura 3. Acordul pentru donarea de țesuturi și/sau celule în funcție de studii (%)

semnificativ mai mulți respondenți cu studii superioare, comparativ cu respondenții cu studii medii incomplete (87,0% și 67,1%, respectiv; $p < 0,001$), și mai mulți respondenți cu studii

liceale, ale școlii postliceale sau de colegiu, comparativ cu respondenții cu studii medii incomplete (85,1% și 67,1%, respectiv; $p < 0,01$) (figura 3).

3.3. Acordul pentru transplant de țesuturi și/sau celule umane

Studiul a demonstrat că în caz de necesitate, 291 (68,1%) de respondenți ar accepta să li se transplanteze țesuturi și/sau celule de la alte persoane, 61 (14,3%) de respondenți nu ar accepta acest lucru, 69 (16,2%) de respondenți nu știu și 6 (1,4%) respondenți nu au un răspuns (figura 4).

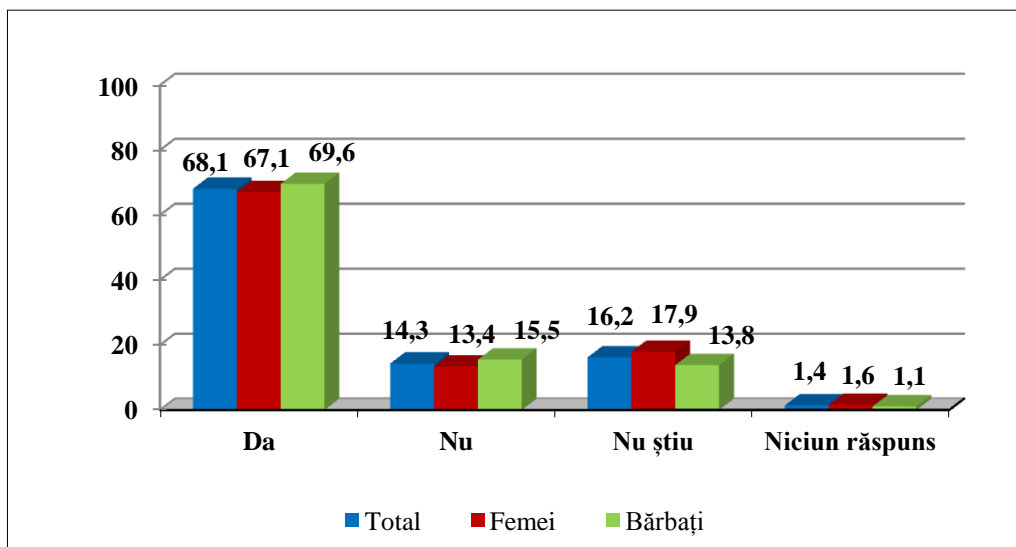


Figura 4. Acordul pentru transplantul de țesuturi și/sau celule (%)

3.4. Cunoștințele populației privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule umane

Evaluarea calității și cantității informațiilor deținute de populație adultă privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule a evidențiat faptul că 183 (42,9%) de respondenți consideră insuficiente informațiile privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule, 157 (36,8%) de respondenți consideră aceste informații suficiente, 71 (16,6%) de respondenți nu știu, 16 (3,7%) de respondenți nu au un răspuns (figura 5).

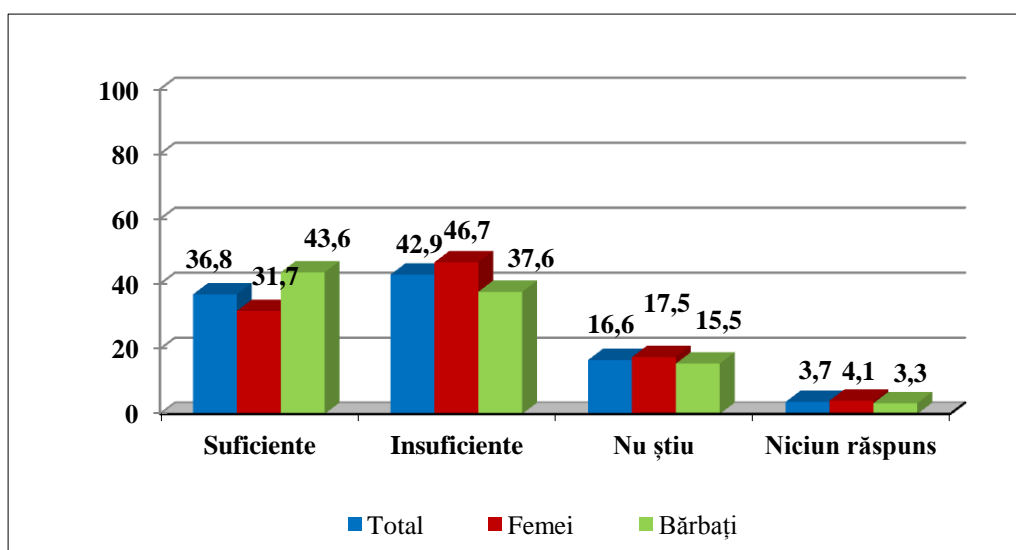


Figura 5. Volumul informațiilor privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule (%)

4. PERCEPȚIA MEDICILOR DIN DOMENIUL DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI CELULE UMANE ASUPRA SERVICIILOR PRESTATE

4.1. Caracteristica respondenților (medicilor) chestionați implicați în domeniul de transplant la nivel național

În funcție de specialitate au fost incluse: 75 (46,6%) de medici traumatologi-ortopezi și combustiologi, 36 (22,3%) de medici de alt profil chirurgical, 28 (17,4%) de medici chirurghi generaliști și 22 (13,7%) de oftalmologi (figura 6).

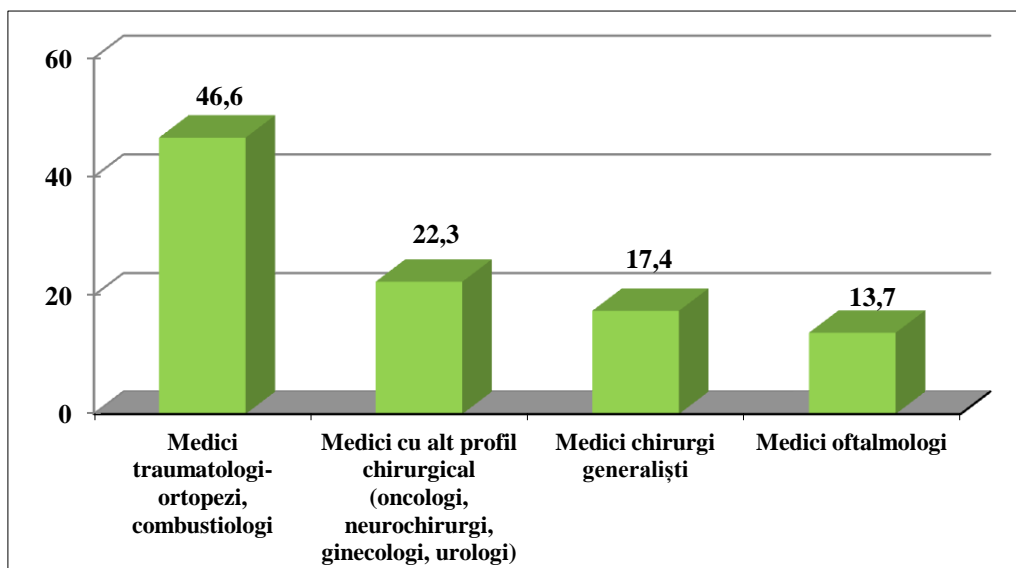


Figura 6. Repartizarea medicilor în funcție de specialitate în anul 2018 (%)

4.2. Opinia medicilor chestionați privind disponibilitatea grefelor de țesuturi și/sau celule

Estimarea opiniei medicilor privind disponibilitatea grefelor a demonstrat următoarele: 63 (59,4%) de respondenți consideră că instituția nu duce lipsă de grefe, 23 (21,7%) de respondenți consideră că instituția se confruntă cu cazuri excepționale de lipsă de grefe, 14 (13,2%) respondenți consideră că grefele sunt suficiente pentru pacienții care necesită tratament de urgență și, uneori, pentru cei non-urgenți, iar 6 (5,7%) respondenți consideră că grefele sunt suficiente doar pentru pacienții urgenți (figura 7).

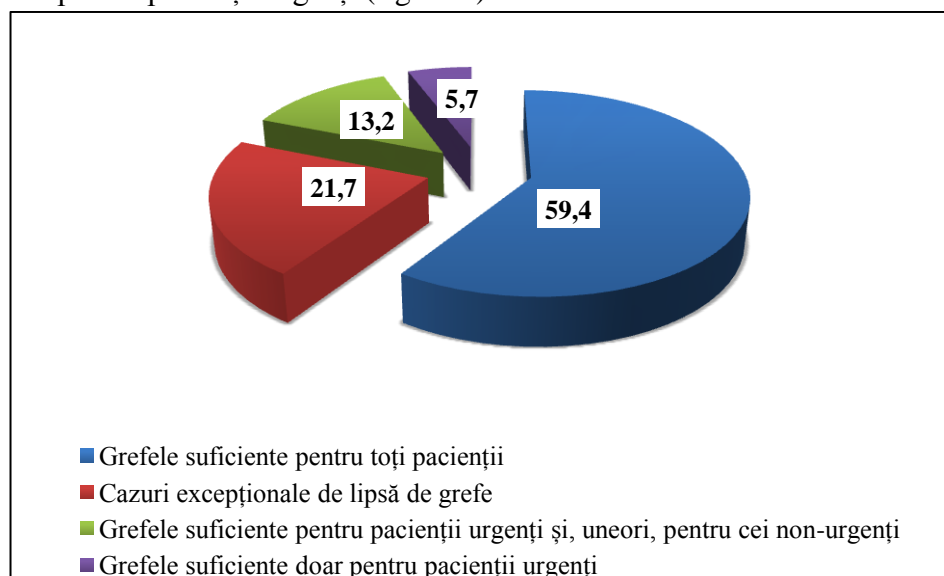


Figura 7. Opinia medicilor privind disponibilitatea grefelor de țesuturi și/sau celule (%)

4.3. Perspective generale cu privire la transplantul de țesuturi și/sau celule umane

Rezultatele sondajului au arătat faptul că 100 (94,3%) de medici din instituțiile care practică activități în domeniul donării și/sau transplantului de țesuturi și/sau celule sunt convingși

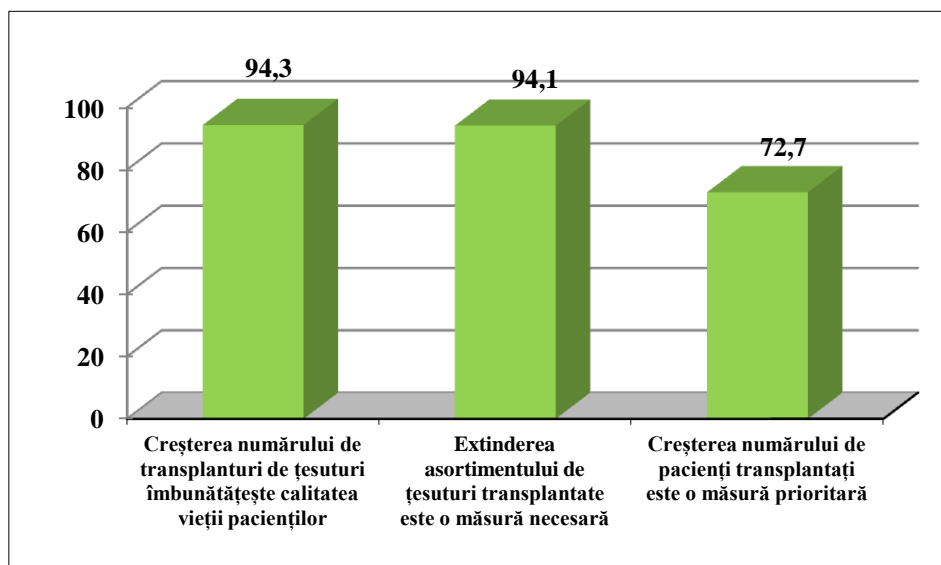


Figura 8. Opinia medicilor din instituțiile care practică activități de transplant privind perspectiva transplantului de țesuturi și/sau celule umane (%)

că creșterea numărului de transplanturi de țesuturi și/sau celule efectuate în instituția în care activează va contribui la îmbunătățirea calității vieții pacienților, dar 64 (94,1%) de medici consideră că extinderea asortimentului de țesuturi transplantate este o măsură necesară (figura 8). Peste 2/3 (117 - 72,7%) din medici din toate instituțiile medicale incluse în studiu consideră că creșterea numărului de pacienți transplantați în următorii 5 ani este o sarcină prioritară în activitatea instituției.

5. DOMENIUL DE TRANSPLANT DE ȚESUTURI ȘI/SAU CELULE UMANE ÎN ASIGURAREA SĂNĂTĂȚII POPULAȚIEI

5.1. Activități în domeniul de transplant de țesuturi și/sau celule umane în Republica Moldova

În rezultatul cercetării s-a stabilit că serviciul de transplant de țesuturi și/sau celule umane este parte integrantă a sistemului național de transplant din Republica Moldova și include următoarele componente:

1) Agenția de Transplant, în calitate de instituție publică, este responsabilă de organizarea și supravegherea tuturor activităților de transplant la nivel național;

2) 16 instituții medico-sanitare publice și private, autorizate în perioada anilor 2011 –2017 pentru desfășurarea activităților de prelevare și transplant, inclusiv 2 laboratoare pentru efectuarea testelor biologice obligatorii pentru donatori;

3) 8 coordonatori de transplant pentru identificarea, evaluarea donatorilor potențiali și organizarea activităților de prelevare, 16 medici și 5 asistenți medicali responsabili de activitățile de transplant;

4) Lista națională de așteptare pentru transplant de cornee, elaborată conform prevederilor legislative din domeniul de transplant pentru a asigura repartiția grefelor de cornee conform

regulilor comune, aprobate în Standardul privind organizarea și desfășurarea activității de prelevare și transplant de organe, țesuturi și celule umane;

5) Banca de țesuturi umane este unitatea specializată care desfășoară activități de procesare, conservare, stocare și distribuire a țesuturilor și celulelor umane pentru transplant;

6) Bazele de date electronice: SIA „TRANSPLANT”, SI „Potențialul donării”, SI „Lista de așteptare pentru transplant de cornee” asigură evidența și gestionarea activităților în domeniul donării și transplantului de țesuturi și/sau celule umane.

5.2. Organizarea Băncii de țesuturi umane

Banca de țesuturi umane este o parte componentă a sistemului național de transplant. Din momentul prelevării și până la transplantarea grefei se parcurge o serie de etape sistematizate după un anumit protocol, structurat în funcție de sursa folosită pentru prepararea ei.

Principiile generale și etice care stau la baza procesului de finanțare sunt: nu se permite comercializarea țesuturilor și celulelor; taxa trebuie să includă costurile directe și indirecte, care sunt costuri rambursabile și pot include o parte pentru cercetare și dezvoltare; transplantul de țesuturi și celule reprezintă o activitate de interes general, precum și transplantul de organe; fiecare etapă este supusă unui proces de autorizare; transparența reprezintă cheia fiabilității; datele privind activitățile în domeniul transplantului de țesuturi și celule umane sunt controlate și monitorizate de către Agenția de Transplant. Evaluarea necesităților cu privire la transplantul de țesuturi și celule la nivel național reprezintă cheia procesului de adaptare a prelevării. Finanțare structurală a acestui domeniu include următoarele aspecte de bază: finanțările pentru identificarea donatorilor decedați, pentru activitatea propriu-zisă a Băncii de țesuturi umane și pentru transplantul de țesut, fiind independente unele de altele.

Noi propunem ca să existe o finanțare pentru Banca de țesuturi umane: o recomandare ar putea fi ca un singur finanțator să fie implicat în crearea unui buget general, care să fie numit buget structural pentru orice tip de cheltuieli (atât generale, cât și pentru resursele umane), cu scopul de a controla managementul și durabilitatea Băncii de țesuturi umane. De asemenea, acest buget structural ar trebui să poată fi reajustat, luându-se în considerare activitatea de viitor și numărul profesioniștilor implicați în activitatea Băncii de țesuturi umane.

Pentru evidența și gestionarea tuturor activităților Băncii de țesuturi umane a fost elaborat Sistemul informațional automatizat care asigură confidențialitatea, integritatea, protecția și auditul datelor stocate în sistem și se bazează pe o serie de standarde internaționale. Implementarea acestui sistem va permite crearea unui sistem sigur de colectare, procesare, păstrare, distribuire a grefelor de țesuturi și celule la nivelul cerințelor contemporane.

5.3. Trasabilitatea și biovigilența în transplantul de țesuturi și/sau celule umane

În vederea asigurării trasabilității tuturor țesuturilor și/sau celulelor, a fost instituit un *„ansamblu al informațiilor și măsurilor, documentate și înregistrate, care permit: stabilirea legăturilor dintre donator și banca furnizoare de țesuturi și/sau celule procesate, pe de o parte, și primitor și instituția medicală autorizată care utilizează țesuturile și/sau celulele, pe de altă parte; urmărirea și identificarea țesuturilor și/sau celulelor pe parcursul fiecărei etape”*.

În scopul asigurării implementării standardelor de calitate și de protecție cu privire la țesuturile și/sau celulele utilizate pentru transplant, a fost dezvoltat și un sistem de biovigilență care permite identificarea, raportarea și investigarea incidentelor și reacțiilor adverse grave care țin de activitatea de transplant. Biovigilența reprezintă un instrument fundamental non-pedeapsă de îmbunătățire a siguranței țesuturilor și/sau celulelor în transplant, care include: lista posibilelor *incidente* care s-ar putea întâmpla la fiecare etapă a procesului; lista posibilelor

reacții adverse după tipul de țesut; informațiile minime spre raportare; acțiunile necesare în caz de notificarea reacțiilor sau incidentelor adverse grave; testele recomandate pentru acumularea informațiilor și investigarea unui incident advers grav.

5.4. Necesitățile de grefe de țesuturi și/sau celule umane

Pentru prima dată în Republica Moldova, în anul 2014, donatorul de organe, după moarte cerebrală, a devenit și donator de țesuturi. Din an în an cifra aceasta crește și în anul 2016 deja 8 donatori de organe din 31 donatori decedați au devenit donatori de țesuturi multiple (25,8% din numărul total al donatorilor efectivi de țesuturi), iar în anul 2017 s-a atins cifra de 11 donatori de organe din 23 donatori decedați, care au devenit și donatori de țesuturi multiple (47,8% din numărul total al donatorilor efectivi de țesuturi) (figura 9), înregistrând o creștere de 140%.

Cercetarea confirmă faptul că în Republica Moldova, ca și în alte țări ale lumii, separarea donatorilor de țesuturi și donatorilor de organe este în mare parte artificială. În perioada cercetată populația Republicii Moldova a dat acordul pentru donarea de țesuturi de 2,4 ori mai frecvent decât pentru donarea de organe, situație asemănătoare cu cea din mai multe țări ale lumii.

Așadar, pe parcursul cercetării au fost înregistrați anual în medie 6,8 donatori decedați efectivi de țesuturi și 6,4 donatori vii efectivi de țesuturi la un milion de locuitori (figura 50, 51).

În cadrul studiului s-a efectuat o analiză comparativă a datelor privind numărul donatorilor efectivi la nivelul țărilor UE, pentru anul 2018, cu datele din Republica Moldova.

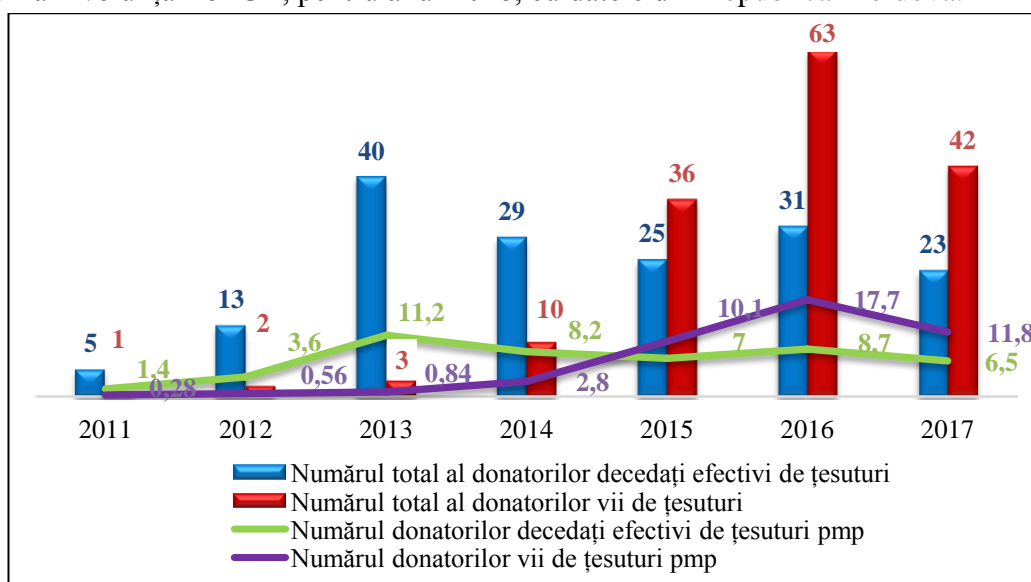


Figura 9. Numărul donatorilor efectivi de țesuturi, decedați și în viață, în perioada 2011 – 2017

La nivelul țărilor UE în anul 2018 numărul donatorilor decedați efectivi de țesuturi a alcătuit 275,8 la un mln de locuitori (datele prezentate de 20 de țări cu 414,8 mln de locuitori) (figura 10).

În Republica Moldova necesitățile anuale estimate sunt de cel puțin de 31,5 de donatori de țesuturi și/sau celule la un mln de locuitori (11,4 donatori decedați și 20,1 donatori vii), dar donează efectiv de 2,4 ori mai puțini (figura 10).

Disponibilitatea grefelor de cornee. Numărul mic de donatori și insuficiența de țesuturi și/sau celule pentru tratamentul multor patologii grave reprezintă o problemă esențială cu care se confruntă Republica Moldova. Nevoia de transplanturi depășește rata donării de țesuturi.

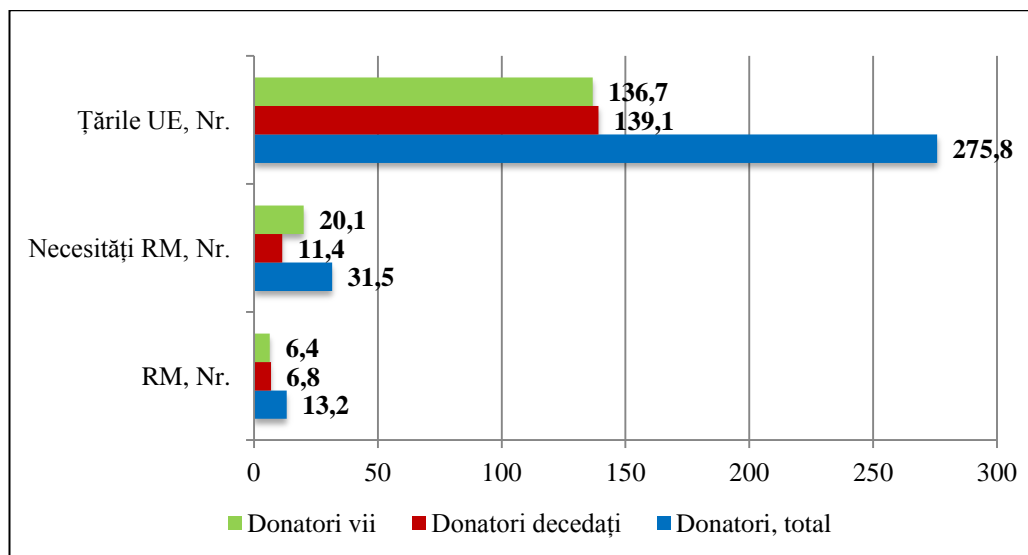


Figura 10. Numărul donatorilor efectivi la un milion de locuitori în anul 2018

Lista de așteptare pentru transplant de cornee crește continuu, în medie cu $27,25 \pm 9,9$ pacienți anual, sau 7,8 pacienți la un mln de locuitori. Rata pacienților care au beneficiat de transplant de cornee în raport cu pacienții înscriși în lista de așteptare a oscilat în dependență de numărul donatorilor efectivi, și a fost cea mai înaltă în anul 2013, constituind 77%, apoi a scăzut până la 11,8% în anul 2015, ulterior a crescut până la 21,1% în anul 2017 (figura 11).

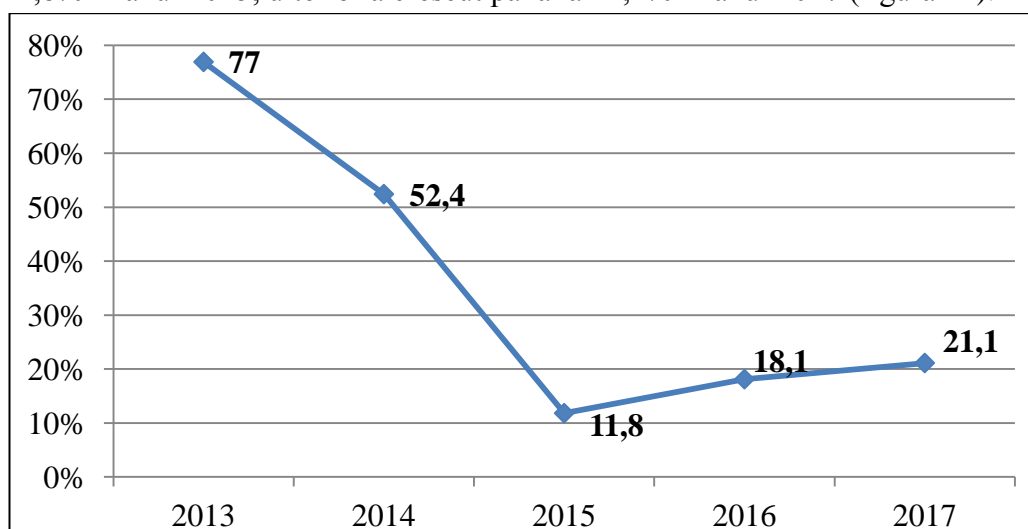


Figura 11. Rata pacienților care au beneficiat de transplant de cornee în raport cu pacienții înscriși în lista de așteptare în perioada 2013 – 2017 (%)

În perioada cercetată au fost efectuate anual în medie 9,5 de operații de transplant de cornee cu 9,5 grefe la un mln de locuitori (figura 12). Rata pacienților transplantați în raport cu pacienții înscriși în lista de așteptare a alcătuit în medie $36,1 \pm 11,7\%$ (10,3 pacienți la un mln de locuitori), adică doar 1 cornee disponibilă pentru aproape 3 pacienți care necesită transplant. Astfel, pentru a atinge la 100% rata de acoperire cu servicii de transplant de cornee în raport cu necesitățile, ar fi necesar de efectuat $\approx 26,3$ de operații de transplant de cornee la un mln de locuitori anual (figura 12).

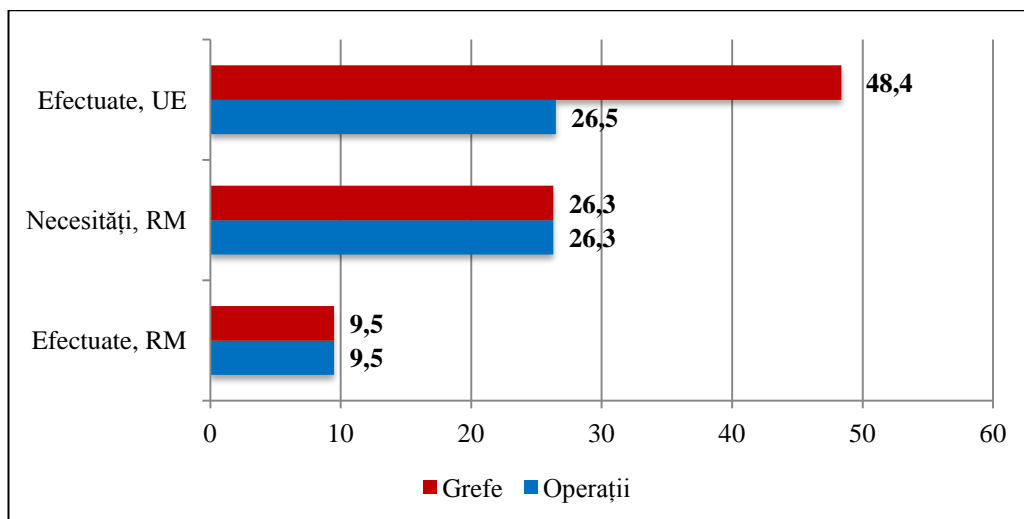


Figura 12. Numărul transplanturilor de cornee la un milion de locuitori în anul 2018

În cadrul studiului s-a efectuat o analiză comparativă a datelor medii privind transplantul de țesuturi la nivelul țărilor UE pentru anul 2018, cu datele din Republicii Moldova. La nivelul țărilor UE în anul 2018 au fost efectuate 26,5 de operații de transplant de țesut oftalmic cu 48,4 grefe la un mln de locuitori (datele prezentate de 21 de țări cu 416,0 mln de locuitori) (figura 12). Așadar, necesitățile anuale estimate pentru Republica Moldova corespund numărului operațiilor de transplant de cornee efectuate în țările UE.

Disponibilitatea grefelor de os, ligamente/tendoane. În perioada cercetării, au fost efectuate anual în medie 39,2 de operații de transplant de țesut musculoscheletal cu 76,5 de grefe la un mln de locuitori (figura 13). Necesitățile anuale estimate sunt de cel puțin 55,7 de operații de transplant de țesut musculoscheletal cu 108,2 de grefe la un mln de locuitori, deci este nevoie de 1,4 ori mai multe grefe, decât sunt transplantate (figura 13). În același timp medicii au nevoie de grefe de os oferite în alte forme decât congelate.

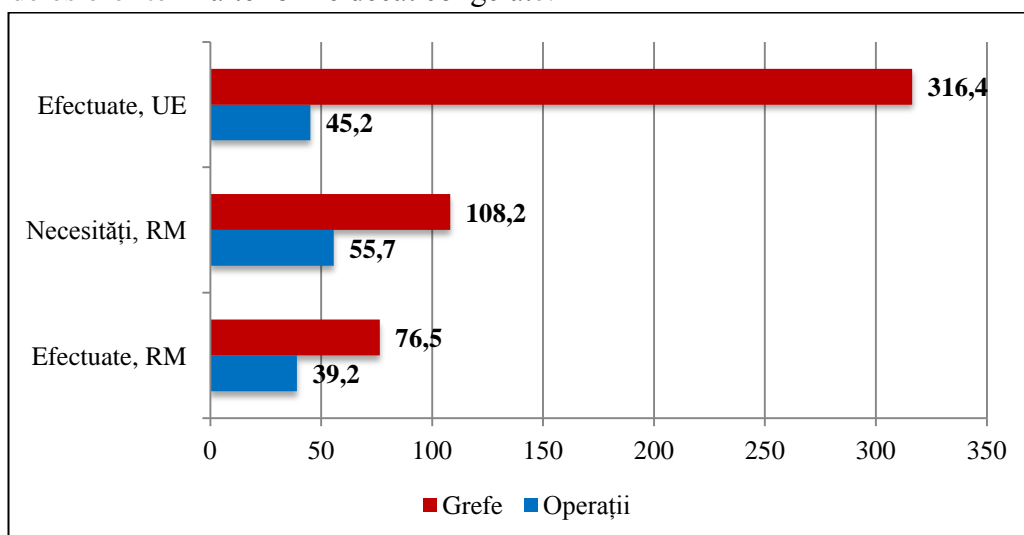


Figura 13. Numărul transplanturilor de țesut musculoscheletal la un milion de locuitori în anul 2018

La nivelul țărilor UE, în anul 2018, au fost efectuate 45,2 de operații de transplant de țesut musculoscheletal cu 316,4 de grefe la un mln de locuitori (figura 13). Deci, numărul

transplanturilor de țesut musculoscheletal realizate în Republica Moldova se apropie de numărul celor efectuate în țările UE.

Disponibilitatea grefelor de piele. În perioada cercetată au fost efectuate anual în medie 4,8 de operații de transplant cu 26,0 de unități de piele cu o suprafață de 3178,8 cm² la un mln de locuitori.

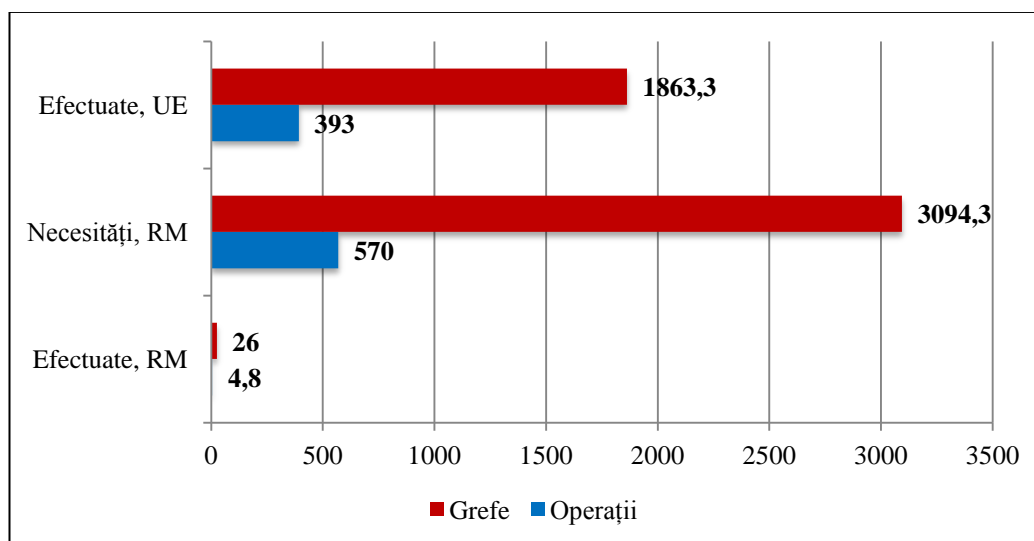


Figura 14. Numărul transplanturilor de piele la un milion de locuitori în anul 2018

Necesitățile anuale estimate sunt de cel puțin 570 de operații de transplant de piele cu 3094,3 unități de piele cu o suprafață de 377285,7 cm² la un mln de locuitori, deci este nevoie de 119 ori mai multe grefe, decât sunt transplantate (figura 14).

La nivelul țărilor UE, în anul 2018 au fost efectuate 393 de operații de transplant de piele cu 1863,3 unități de piele la un mln de locuitori (figura 14). Așadar, necesitățile estimate pentru Republica Moldova depășesc numărul operațiilor de transplant de piele efectuate în țările UE.

Disponibilitatea grefelor de membrană amniotică. În perioada cercetată au fost efectuate anual în medie 15,6 de operații de transplant cu 18,1 de unități de membrană amniotică la un mln de locuitori în cazul patologieilor oculare, și 4,4 de operații de transplant cu 11,5 de unități la un mln de locuitori cu arsuri.

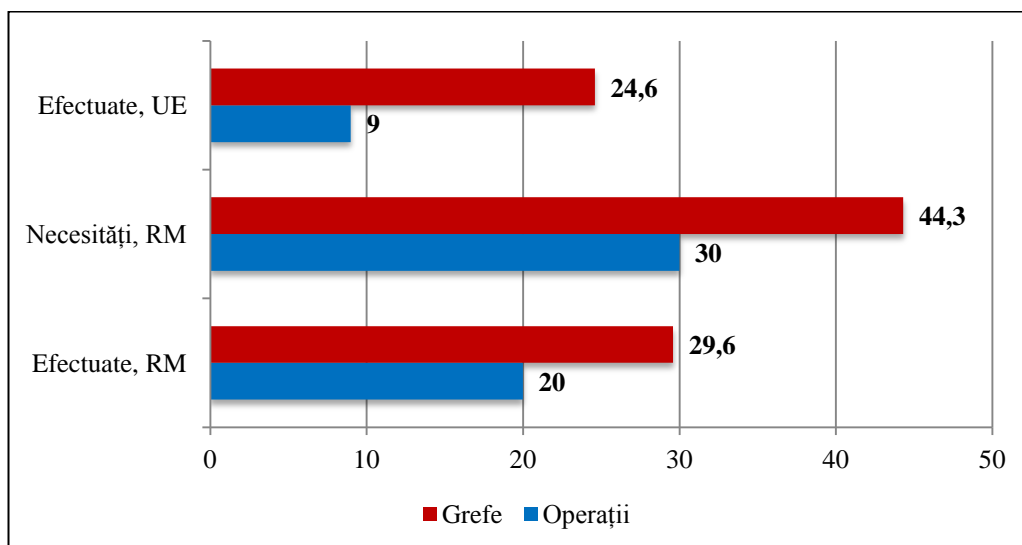


Figura 15. Numărul transplanturilor de membrană amniotică la un milion de locuitori în anul 2018

Necesitățile anuale estimate sunt de cel puțin 23,4 de operații de transplant cu 27,15 de unități de membrană amniotică la un mln de locuitori în cazul patologiilor oculare, 6,6 de operații de transplant cu 17,2 de unități la un mln de locuitori în cazul arsurilor, deci este nevoie de 1,5 ori mai multe grefe, decât sunt transplantate (figura 15).

La nivelul țărilor UE, în anul 2018, au fost efectuate 9 operații de transplant cu 24,6 unități de membrană amniotică la un mln de locuitori (figura 15). Deci, numărul transplanturilor de membrană amniotică efectuate în Republica Moldova depășesc dublu numărul celor realizate în țările UE.

Disponibilitatea grefelor de celule stem. Hemoblastozele sunt frecvent întâlnite în Republica Moldova. În anul 2018 s-a înregistrat o incidență de 22,9 la 100 mii de locuitori, morbiditatea prin aceste tumori în rândul populației adulte, precum și în rândul copiilor este în creștere. În rândul copiilor, numărul cazurilor noi de tumori maligne a fost de 12,1 la 100 mii copii în anul 2018. Așadar, în Republica Moldova 64,6 de pacienți la un mln de locuitori necesită anual transplant de celule stem (figura 16).

La nivelul țărilor UE, în anul 2018, au fost efectuate 112,9 transplanturi de celule stem la 96,5 de pacienți la un mln de locuitori, dintre care 46,5 transplanturi autologe la 35,6 de pacienți la un mln de locuitori, adică 36,9% de pacienți la un mln de locuitori au beneficiat de transplant autolog (datele prezentate de 20 de țări cu 426,8 mln de locuitori) (figura 16).

În Republica Moldova necesitățile pot fi estimate în baza datelor din țările UE, astfel ar fi necesare 75,6 transplanturi la 64,6 de pacienți la un mln de locuitori anual, dintre care 23,8 (36,9%) de pacienți la un mln de locuitori pot beneficia de 28,6 de grefe autologe (figura 16).

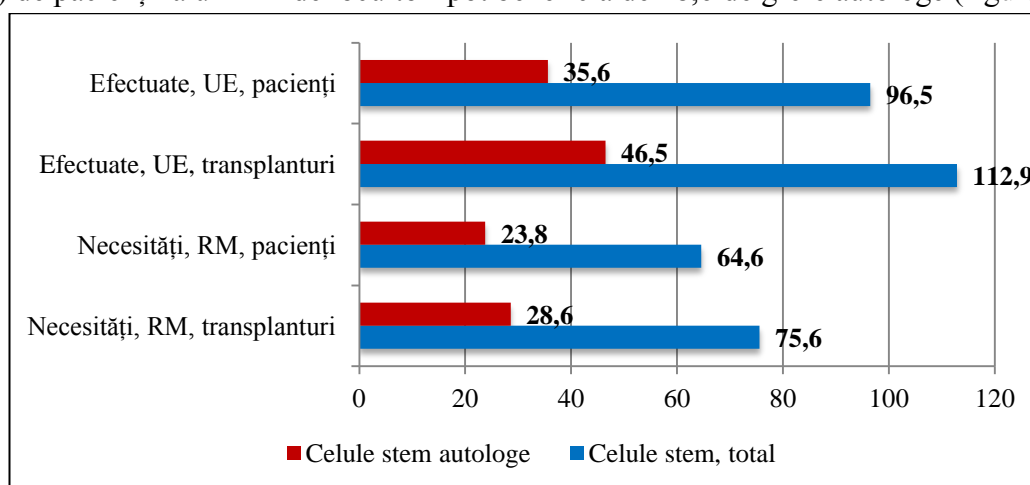


Figura 16. Numărul transplanturilor de celule stem la un milion de locuitori în anul 2018

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii

1. Autoritățile naționale în sănătate sunt responsabile de a asigura satisfacerea necesităților pacienților cu surse de țesuturi și/sau celule umane sigure, de o calitate înaltă. Rolul central al băncii de țesuturi și celule umane este în furnizarea țesuturilor și celulelor atât pentru tratament cât și pentru cercetare. Pentru îndeplinirea sarcinilor complexe sunt necesare: evaluarea corectă a cererii de țesuturi și/sau celule umane pentru transplant și tratamente inovatoare, servicii de stocare, achiziționare a materialelor de ultimă generație pentru prelevare, procesare și pregătire a alogrefelor sigure, de înaltă calitate.

2. Rezultatele evaluării percepției persoanelor din populația adultă privind donarea și transplantul de țesuturi și/sau celule au demonstrat că majoritatea clară a respondenților (81,0%) este, în general, de acord cu donarea de țesuturi și/sau celule umane, iar 81,7% ar accepta să doneze țesuturi și/sau celule în timpul vieții pentru un membru al familiei. Peste 2/3 din respondenți ar accepta să li se transplanteze țesuturi și/sau celule de la alte persoane sau ar accepta prelevarea post-mortem de la sine a țesuturilor sănătoase pentru a fi transplantate unor bolnavi.

3. Rezultatele evaluării opiniei medicilor privind disponibilitatea grefelor de țesuturi și/sau celule umane au demonstrat că 40,6% din medici consideră că sunt rezerve în asigurarea cu grefe de țesuturi și/sau celule a pacienților. În dependență de tipul de grefe, de la 44,7% până la 57,5% din medici din instituțiile medicale cu activități în domeniul donării și/sau transplantului de țesuturi și/sau celule ar transplanta mai multe grefe, 64,2% din medici planifică în următorii 5 ani să extindă tipul țesuturilor și/sau celulelor transplantate și 88,2% din medici vor avea nevoie în viitor de grefe de os oferite în alte forme decât congelate.

4. Serviciul de transplant de țesuturi și celule umane este parte integrantă și componentă a sistemului național de transplant din Republica Moldova. Cu toate că legislația națională în domeniul transplantului de țesuturi și/sau celule umane susține donarea, iar sistemul de reglementare autorizează și inspectează centrele de prelevare și transplant, totuși Banca de țesuturi umane se confruntă cu probleme organizaționale, financiare, educaționale, care au un impact negativ asupra eficienței transplantului și necesită soluționare prin elaborarea unei strategii clare pentru o dezvoltare continuă.

5. Evaluarea complexă a structurii și elementelor esențiale ale serviciului de transplant de țesuturi și/sau celule umane la nivel național, precum și o estimare a gradului de asigurare a sistemului de sănătate din Republica Moldova cu grefe de țesuturi (cornee, oase, ligamente/tendoane, piele, membrana amniotică) și celule umane (celule stem), cu argumentarea științifică a direcțiilor ulterioare de dezvoltare a stabilit că asigurarea cu grefe de țesuturi și celule este suficientă conform opiniei numai a 63 (59,4%) de medici chestionați.

6. Pentru acoperirea necesităților medicinei practice și asigurarea stocurilor minime în Banca de țesuturi umane, precum și pentru asigurarea cerințelor în creștere și pentru alte tipuri de țesuturi și celule, este nevoie de cel puțin 31,5 donatori efectivi de țesuturi și/sau celule, de 26,3 grefe de cornee, de 108,2 grefe de țesut musculoscheletal, de 3094,3 unități de piele, de 44,3 unități de membrană amniotică și 75,6 grefe de celule stem la un mln de locuitori.

7. În cadrul cercetării a fost elaborat mecanismul de finanțare și Regulamentul de activitate al Băncii de țesuturi umane, cu stipularea unor atribuții clare și sarcini complexe, care să garanteze aprovizionarea și promovarea utilizării corecte a țesuturilor și celulelor umane și să susțină o ofertă adecvată și durabilă de țesuturi și celule, în contextul creșterii semnificative a cererii, precum și să asigure stocuri strategice de țesuturi, ce vor fi foarte utile în cazul unor situații excepționale în țară (spre exemplu grefe de piele, membrană amniotică în cazul unor incendii de proporții, explozii etc.).

Recomandări practice

La nivelul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale:

1. Identificarea unui număr minim de transplanturi de țesuturi și/sau celule umane pe care o instituție trebuie să le efectueze pentru a fi autorizată sau pentru a-și menține autorizarea,

precum și stabilirea numărului de instituții care trebuie să fie autorizate, în funcție de numărul de locuitori;

2. Introducerea unor indicatori de performanță pentru evaluarea eficacității activității instituțiilor autorizate pentru desfășurarea activităților de donare și prelevare de la donatori decedați și efectuarea auditului proceselor de donare și transplant: rata donatorilor efectivi de organe/țesuturi nu mai mică de 5% din numărul total al deceselor în unitate de management, rata donatorilor efectivi de țesuturi nu mai mică de 2,5% din numărul total al deceselor pe instituție;

3. Monitorizarea activităților de transplant în baza următorilor indicatori: „*incidența maladiilor ce necesită transplant de țesut (cornee, musculoscheletal, piele, membrană amniotică) la 1 mln de locuitori; incidența maladiilor ce necesită transplant de celule stem la 1 mln de locuitori; rata de transplant de țesut (os, piele, ligamente/tendoane, cornee) la 1 mln de locuitori; rata pacienților transplantați de cornee în raport cu pacienții înscriși în lista de așteptare; rata de succes a tratamentului prin transplant de țesut (cornee, musculoscheletal, piele, membrana amniotică); rata de acoperire cu servicii de transplant de țesut (cornee, musculoscheletal, piele, membrana amniotică) și celule stem*” [186];

4. Se recomandă implementarea programului de donare, bazat pe strategii de conștientizare publică, care să promoveze nu numai donarea de organe, dar și donarea de țesuturi și celule; pe sisteme eficiente care să faciliteze recrutarea donatorilor vii într-o manieră etică și să asigure siguranța și bunăstarea lor, precum și identificarea și referirea tuturor donatorilor potențiali de țesuturi decedați; pe instruirea adecvată a specialiștilor implicați în recrutarea sau identificarea donatorilor;

5. Autonomia la nivel național a Băncii de țesuturi umane cu reamplasarea într-un local care să corespundă standardelor internaționale și să permită desfășurarea activităților specifice ale Băncii, asigurând sistemul de sănătate din Republica Moldova cu grefe sigure, inofensive și eficiente în tratamentul diferitor maladii ale omului, fortificarea capacităților Băncii și crearea posibilității de stocare a celulelor umane;

6. Se sugerează promovarea formării specialiștilor în baza celor mai bune practici și experiențe avansate; dotarea instituțiilor medico-sanitare cu echipamente medicale necesare.

La nivelul Agenției de Transplant:

1. Adoptarea și implementarea Principiilor de la Barcelona pentru a asigura respectarea normelor și monitorizarea tuturor etapelor, de la donare până la aplicarea la om a țesuturilor și/sau celulelor umane, în interesul siguranței pacienților și al transparenței publice;

2. Implementarea unui sistem de biovigilență, ce ar permite identificarea, raportarea și investigarea incidentelor și reacțiilor adverse grave survenite în timpul transplantului, cu implicarea Băncii de țesuturi umane;

3. Implementarea unui model de finanțare a activităților de transplant de țesuturi și/sau celule umane bazat pe metodologii fiabile pentru evaluarea costurilor (procesarea țesuturilor reprezintă o activitate standardizată); finanțarea separată la fiecare etapă (prelevare, procesare și păstrare), astfel încât Banca de țesuturi umane să poată acoperi pierderile care survin în urma nevalidării țesuturilor;

4. Evaluarea anuală a gradului de asigurare a sistemului de sănătate cu diferite tipuri de grefe de țesuturi și celule umane și asigurarea stocurilor minime în Banca de țesuturi umane pentru acoperirea necesităților medicinei practice, inclusiv cu tipuri noi de țesuturi și celule. Pentru aceasta e necesară o analiză complexă a procesului de donare și transplant la nivel

național, activității Băncii de țesuturi umane, morbidității populației prin diferite boli care necesită transplant;

5. Implementarea codificării grefelor conform codurilor europene unice în cadrul sistemului automatizat de evidență, care va facilita identificarea grefelor produse în Banca de țesuturi umane;

6. Elaborarea procedurii de autorizare a prelevării de țesuturi și celule umane pentru crearea produselor de terapie avansată în Republica Moldova;

7. Identificarea unor metode eficiente de promovare a activității de donare și transplant, care să conducă la creșterea nivelului de informare și conștientizare a populației privind importanța donării de țesuturi și/sau celule umane pentru salvarea altor vieți.

La nivelul Băncii de țesuturi umane:

1. Consolidarea capacităților Băncii de țesuturi umane, crearea unui sistem de activitate complex al Băncii de țesuturi umane, în vederea autorizării ulterioare a acesteia de către UE și încadrării în Compendiul UE al centrelor de țesuturi;

2. Finanțarea Băncii de țesuturi umane nu poate fi asociată direct cu activitatea de transplant de țesuturi și/sau celule umane, deoarece Banca de țesuturi mai are o destinație la nivel național – de a asigura stocuri strategice de țesuturi, ce vor fi foarte utile în cazul unor situații excepționale în țară (spre exemplu grefe de piele, membrană amniotică în cazul unor incendii de proporții, explozii etc.);

3. La calcularea costurilor operaționale ale unicei Bănci publice de țesuturi umane din Republica Moldova și pentru menținerea viabilității ei pe un termen lung, este important ca necesitatea clinică să fie analizată anual pentru diferite tipuri de țesuturi și/sau celule umane și să fie gestionate eficient costurile legate de prelevare, procesare, stocare, distribuire, personal, transport, infrastructură și administrare, precum și pentru încorporarea proceselor și echipamentelor de ultimă generație;

4. Implementarea sistemului informațional automatizat de evidență a grefelor în cadrul Băncii de țesuturi umane cu interconectare ulterioară cu Sistemul Informațional Automatizat „TRANSPLANT” pentru asigurarea trasabilității țesuturilor și celulelor prelevate și transplantate;

5. Implementarea codificării grefelor conform codurilor europene unice în cadrul sistemului informațional automatizat de evidență, care va facilita identificarea grefelor produse în Banca de țesuturi umane și urmărirea parcursului lor și, totodată, va permite integrarea în rețeaua Europeană a Băncilor de țesuturi.

La nivelul instituțiilor medico-sanitare autorizate:

1. Dotarea cu echipamente medicale necesare pentru desfășurarea activităților de transplant de țesuturi și/sau celule umane;

2. Fiecare instituție autorizată ar trebui să efectueze continuu auditul intern al proceselor de donare și transplant, să-și evalueze potențialul său de donare și eficacitatea în baza indicatorilor elaborați în cadrul actualei cercetări. În dependență de rezultatele evaluării, managerii instituțiilor să aloce bugete corespunzătoare și să implementeze programul național de transplant.

La nivelul Ministerului Educației, Culturii și Cercetării:

1. Crearea grupului de lucru, cu participarea colaboratorilor Agenției de Transplant, Băncii de țesuturi umane, pentru elaborarea materialelor didactice privind subiectul donării și transplantului de organe, țesuturi și celule umane, în cadrul Curriculumului disciplinei opționale „Educație pentru sănătate” pentru învățământul gimnazial și liceal.

La nivelul comunității științifice:

1. Recunoașterea faptului că transplantul de țesuturi și celule umane joacă un rol esențial în medicina modernă, cercetările medicale în acest domeniu sunt promițătoare, datorită evoluției științifice și tehnologice rapide, oferind soluții eficiente, inclusiv în contextul focarelor epidemiologice tot mai frecvente asociate cu mobilitatea globală sporită (COVID-19);

2. Elaborarea proiectelor de cercetări clinice cu utilizarea produselor de terapie avansată și aprobarea lor de autoritatea competentă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM); Domínguez-Gil B, editor. *Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation-2018*. Strasbourg: EDQM; 2019. 99 p.
2. Gauthier AS, Castelbou M, Garnier MB, Pizzuto J, Roux S, Gain P, et al. Corneal transplantation: study of the data of a regional eye bank for the year 2013 and analysis of the evolution of the adverse events reported in France since 2010. *Cell Tissue Bank*. 2017; 18(1): 83-89. doi: 10.1007/s10561-016-9593-2.
3. Ricouard F, Puyraveau M, Gain P, Martinache I, Delbosc B, Gauthier AS. Regional trends in corneal transplantation from 2004 to 2015 in France: a 12-year review on indications, technique and waiting period. *Cell Tissue Bank*. 2019; 21(1): 65-76. doi: 10.1007/s10561-019-09798-z.
4. Chaurasia S, Mohamed A, Garg P, Balasubramanian D, Rao GN. Thirty years of eye bank experience at a single centre in India. *International Ophthalmology*. 2019; 40(1): 81-88. doi: 10.1007/s10792-019-01164-y.
5. World Health Organization. *Human Cell and tissue transplantation*. Geneva: WHO; 2019 [accesat la 10.07.2019]. Disponibil la: https://www.who.int/transplantation/cell_tissue/en/
6. Directorate-General for Health and Food Safety (European Commission), Foundation of European Tissue Banks; Rathenau Instituut; TRIP office for hemo- and biovigilance. *Economic landscape of human tissues and cells for clinical application in the EU. Final report*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015 [accesat la 18.09.2017]. Disponibil la: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/5a0fd429-4a4e-11e6-9c64-01aa75ed71a1>
7. Ploeg RJ, Niesing J, Sieber-Rasch MH, Willems L, Kranenburg K, Geertsma A. Shortage of donation despite an adequate number of donors: a professional attitude? *Transplantation*. 2003; 76(6): 948-955.
8. Sánchez-Vallejo A, Gómez-Salgado J, Fernández-Martínez M N, Fernández-García D. Examination of the Brain-Dead Organ Donor Management Process at a Spanish Hospital. *International journal of environmental research and public health*. 2018; 15(10): 2173.
9. *Global Observatory on Donation and Transplantation*. Geneva: GODT; 2016 [accesat la 18.09.2017]. Disponibil la: <http://www.transplant-observatory.org>

10. *European Registry for Organs, Cells and Tissues (EURO CET Project)* [accesat la 18.09.2017]. Disponibil la: <http://www.eurocet.org>
11. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM); Domínguez-Gil B, Matesanz R, editors. *Newsletter Transplant. International figures on donation and transplantation-2017*. Strasbourg: EDQM; 2018.
12. Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611-1666) and surgery of the hand. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1988; 82(3): 539-546.
13. Fariña-Pérez LA. Jaques-Louis Reverdin (1842-1929): the surgeon and the needle. *Archivos españoles de urologia*. 2010; 63(4): 269-274.
14. Marin I. Aspecte de regenerare, consolidare și restructurare a alogrefelor osoase, implantate în defecte restante posttumorale ale aparatului locomotor. *Arta Medica*. 2009; 4(37): 3-6.
15. Codreanu I. *Managementul sistemului național de transplant: Teza de doctor în științe medicale*. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”; 2015. p. 36-39.
16. Nacu V. Banca de țesuturi și celule în asigurarea sănătății populației. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014; 2(53): 67-71.
17. Nacu V. Ingineria tisulară în obținerea grefelor pentru substituirea defectelor osoase. *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. 2009; 4: 262-275.
18. Comisia Europeană. *Țesuturi și celule*. Bruxelles: CE; 2018 [accesat la 05.08.2018]. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/tissues_ro
19. European Commission. *Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells*. Brussels: EC; 2019 [accesat la 11.11.2019]. Disponibil la: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/swd_2019_376_en.pdf
20. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). *The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application*. 3rd ed. Strasbourg: Council of Europe; 2017.
21. World Health Organization. *First Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation. Ottawa, 29 November to 1 December 2004: Report*. Geneva: WHO; 2005 [accesat la 11.10.2017]. Disponibil la: <http://www.who.int/transplantation/ReportOttawaCTTx.pdf?ua=1>
22. World Health Organization. *Second Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation: Towards Global Harmonization through Graduated Standards*. Geneva: WHO; 2006 [accesat la 11.10.2017]. Disponibil la: <http://www.who.int/transplantation/2dHTTGHreport.pdf?ua=1>

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor

la teza de doctor în științe medicale,

cu tema „Dezvoltarea domeniului de transplant de țesuturi și celule umane în Republica Moldova”, specialitatea 321.24. Transplantologie, realizată în cadrul Laboratorului de inginerie tisulară și culturi celulare, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, a dnei **Țîmbalari Tatiana**, cercetător științific, șef Direcție transplantologie, Agenția de Transplant

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**
 1. Codreanu I, Lozan O, **Țîmbalari T**. Evaluation of the transplant system in the Republic of Moldova. *Management in Health. Management în sănătate*. 2014; 18(4): 4-10. ISSN 1453-4541, 2067-7561. (ICV 2018: 93.76).
 2. Codreanu I, Romanciuc G, **Țîmbalari T**, Gavriliuc A, Gaibu S, Visterniceanu D. Development of the national transplant system in the Republic of Moldova. *Organs, Tissues and Cells*. 2012; 15(3): 197-200. ISSN: 2171-4118.
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B+**
 3. **Țîmbalari T**. Estimating the clinical needs for tissues and cells in the Republic of Moldova. *Moldovan Medical Journal*. 2020; 63(1): 19-25. ISSN 2537-6373.
 4. **Țîmbalari T**, Lozan O, Nacu V. History of tissue and cell transplantation's development: review article. *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2017; 14(4): 108-122. ISSN 2345-1467.
 5. Nacu V, Ispas A, Rudenco E, Codreanu I, **Țîmbalari T**, Topor B, Soltan, V. Sistemul informațional automatizat în asigurarea managementului calității în Banca de Țesuturi Umane. *Curierul Medical*. 2014; 57(6): 49-55. ISSN 1857-0666.
 - ✓ **articole în reviste de categoria C**
 6. Nacu V, Coșciug S, Cobzac V, **Țîmbalari T**. Medicina regenerativă în restabilirea țesuturilor scheletice. *Arta Medica*. 2017; 2(63): 30-33. ISSN 1810-1852.
- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ **internaționale, desfășurate în Republica Moldova**
 7. **Țîmbalari T**, Codreanu I, Lozan O, Nacu V. Assessment of Human Tissue Transplantation Activities in the Republic of Moldova. In: Tiginyanu I, Sontea V, Railean S, editors. *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering ICNBME 2019. IFMBE Proceedings. 18-21 September 2019, Chisinau, 2019*, p. 621-625. Cham: Springer (IF_{CiteScore2019}: 0.27); 2020. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_110.
 - ✓ **naționale cu participare internațională**
 8. **Țîmbalari T**, Nacu V, Codreanu I. Serviciul de transplant de țesuturi și celule umane în Republica Moldova. In: *Materialele conferinței științifico-practice a oftalmologilor din*

municipiul Chișinău cu participarea internațională „Actualități în oftalmologie”. Ed. a 6-a. Chișinău, 2019, p. 23-27.

9. **Țîmbalari T**, Cociug A, Nacu V. Istoricul transplantului de cornee. In: *Materialele conferinței științifico-practice a oftalmologilor din municipiul Chișinău cu participarea internațională „Actualități în oftalmologie”*. Ed. a 5-a. Chișinău, 2017, p. 24-25.
10. Cociug A, **Țîmbalari T**, Nacu V. Metode contemporane de conservare a corneelor. In: *Materialele conferinței științifico-practice a oftalmologilor din municipiul Chișinău cu participarea internațională „Actualități în oftalmologie”*. Ed. a 5-a. Chișinău, 2017, p. 26-27.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

11. Codreanu I, Ciubotaru L, **Timbalari T**, Romanciuc G, Cuiban E, Gudima D. The attitude of high school students about organ donation and transplantation. In: *19th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT). Copenhagen, Denmark, 2019*, p. 245.
12. Cociug A, **Timbalari T**, Macagonova O. Grafts of the cornea in pediatrics. In: *The 7th International medical Congress for Students and Young Doctors Medespera: Abstract Book. Chisinau, 2018*, p. 203-204.
13. **Timbalari T**. History of tissue transplantation in the Republic of Moldova. In: *Moldavian Journal of Pediatric Surgery: Formal publication of the National Society of Pediatric Surgery of the Republic of Moldova. Chișinău, 2017*, p. 127. ISSN: 2587-3210.
14. Nacu V, **Timbalari T**, Cobzac V, Cosciug S, Cociug A. Tissue and cell transplantation in the Republic of Moldova. In: *Materiali Naukovo-praktichnoi konferenції z Mižnarodnoju učastju „Aktualni pitannya travmatologii ta osteosintezi”*. Černivci, Ukraїna, 2017, p. 143-144.
15. Twose J, Codreanu I, Romanciuc G, **Timbalari T**, Lozan O, Valles R, Tort J. Attitude and knowledge about donation and transplantation in a sample of a Moldavian population. In: *4th ELPAT Congress on Ethical, Legal and Psychological Aspects of Organ Transplantation. Rome, Italy, 2016*, p. 97.
16. Nacu V, **Timbalari T**, Cociug A, Vartic V, Ignatov O, Codreanu I. Tissue transplantation activities in the Republic of Moldova. In: *24th Congress of the European Association of Tissue Banks: Book of Abstracts. Split, Croatia, 2015*, p. 112.
17. Codreanu I, Romanciuc G, **Timbalari T**, Gavrilciuc A, Gaibu S, Visterniceanu D, et al. The National transplant system in the Republic of Moldova - past, present and future. In: *The 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Vienna, Austria, 2013*, p. 139.

• **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

18. **Țîmbalari T**, Codreanu I, Lozan O, Nacu V. Assessment of human tissue transplantation activities in the Republic of Moldova. *4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME 2019*. Chisinau 18-21 September 2019.

✓ **naționale**

19. **Țîmbalari T**. Serviciul de transplant de țesuturi umane în Republica Moldova. *Masa rotundă cu genericul „Organizarea și desfășurarea activităților de prelevare și transplant de organe, țesuturi și celule umane”*. Chișinău, 07 iunie 2019.

20. **Țîmbalari T.** Serviciul de transplant de țesuturi și celule umane în Republica Moldova. *Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău cu participarea internațională „Actualități în oftalmologie”*. Chișinău, 07-08 iunie 2019.
21. **Țîmbalari T.** Perspective de dezvoltare a domeniului transplantului prin prizma Programului național de transplant pentru anii 2017-2021. *Masa rotundă cu genericul „Organizarea donării, prelevării și transplantului de organe de la donator cadaveric în moarte cerebrală”*. Chișinău, 07 iunie 2017.
22. **Țîmbalari T.** Istoricul transplantului de cornee. *Conferința științifico-practică a oftalmologilor din municipiul Chișinău cu participarea internațională „Actualități în oftalmologie”*. Chișinău, 12-13 mai 2017.
23. **Țîmbalari T, Barrio R.** Activitatea de biovigilență. *Conferința de închiderea a proiectului TWINNING „Consolidarea Agenției de Transplant din Republica Moldova și armonizarea legislativă în sfera calității și siguranței substanțelor de origine umană”*. Chișinău, 11 martie 2016.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **internaționale**

24. Codreanu I, Ciubotaru L, **Timbalari T**, Romanciuc G, Cuiban E, Gudima D. Children's Attitude and Knowledge About Organ Donation and Transplantation. *P5. The 1st Regional Meeting of The Transplantation Society „Deceased Donation: Expanding the Donor Pool”*. Istanbul, Turkey, 28-29 March 2019.
25. **Timbalari T**, Nacu V. Cornea transplantation in the Republic of Moldova. *P11. 26th EATB Congress of the European Association of Tissue Banks*. Trevizo, Italia, 18-20 October 2017.
26. Nacu V, **Timbalari T**, Codreanu I, Romanciuc G, Cociug A. Development of tissue and cell transplantation in the Republic of Moldova. *PS13. 25th EATB Congress of the European Association of Tissue Banks*. Hanover, Germany, 23-25 November 2016.
27. Codreanu I, Romanciuc G, **Timbalari T**, Valles R, Twose J, Tort J. Attitudes and opinions about donation and transplantation of the healthcare professionals of Moldova. *P438. The 17th Congress of the European Society for Organ Transplantation*. Brussels, Belgium, 13-16 September 2015.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICO-METODICE ȘI DIDACTICE

- **Ghiduri metodice/metodologice**

28. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). Active member of the working group for the elaboration of the Guide from the Republic of Moldova, **Timbalari T**. The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 4th ed. EDQM. Strasbourg, 2019. 663 p. ISBN 978-92-871-8945-5.

- **Alte materiale didactice**

29. Codreanu I, Romanciuc G, **Țîmbalari T**, Iamandi L, Iacob S, Cuiban E. Standardul privind organizarea și desfășurarea activității de prelevare și transplant de organe, țesuturi și celule umane. Aprobabil la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 30 martie 2017. Aprobabil prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 427 din 06.06.2017.