

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.89-008.45-02:616.366-089.87

**SEVERIN GHENADIE**

**DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE  
ÎN CHIRURGIA ABDOMINALĂ: FACTORI DE RISC ȘI PREVENIRE**

**321.19 – ANESTEZOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

**CHIȘINĂU, 2020**

Teza a fost elaborată la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

**Conducător științific:**

**Belii Adrian**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Conducător științific în cotutelă:**

**Bodolea Constantin**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca, România

**Referenți oficiali:**

**Lisnic Vitalie**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra de neurologie nr. 1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

**Grigoraș Ioana**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Catedra de anesteziologie și terapie intensivă, UMF „Gr. T. Popa”, Iași, România

**Componenta consiliului științific specializat:**

**Cojocaru Victor**, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Cornogolub Alexandru**, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Dmytriiev Dmytro**, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Universitatea Națională de Medicină „N. I. Pirogov”, or. Vinnița, Ucraina

**Guțu-Bahov Cornelia**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Anghelici Gheorghe**, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Guțan Virgil**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Coșpormac Viorica**, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la \_\_15\_\_ octombrie 2020, ora 14:00, în ședința Consiliului științific specializat D 321.19-07 Anesteziologie și terapie intensivă din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca științifică a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)., [www.anacip.md](http://www.anacip.md)).

Rezumatul a fost expediat la \_\_11\_\_ septembrie 2020.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

**Cornogolub Alexandru**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

Conducător științific,

**Belii Adrian**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar \_\_\_\_\_

Conducător științific în cotutelă,

**Constantin Bodolea**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

Autor

**Severin Ghenadie** \_\_\_\_\_

## CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. DISFUNCȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE: DATE ACTUALE, CONTROVERSE, PROBLEME NESOLUȚIONATE ȘI PERSPECTIVE (REVISTA LITERATURII).....	8
2. METODOLOGIA CERCETĂRIILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE.....	10
2.1 Designul general al cercetărilor și diagrama de flux a pacienților.....	10
2.2 Instrumentele utilizate pentru evaluarea stării cognitive și a calității vieții pacienților.....	11
2.3 Descrierea analizei statistice.....	12
3. STABILIREA ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR DE DIAGNOSTIC ALE DISFUNCȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII.....	13
3.1 Identificarea valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” ale testelor cognitive aplicate.....	13
3.2 Fundamentarea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie, în baza valorilor de departajare ale testelor neurocognitive aplicate.....	16
3.3 Estimarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții pe abdomen.....	17
4. FACTORII DE RISC PENTRU DISFUNCȚIA COGNITIVĂ POSTOPERA- TORIE ȘI CALITATEA VIEȚII LA 6 LUNI DUPĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ.....	19
4.1 Stabilirea factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.....	19
4.2 Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni după intervenția chirurgicală....	20
4.3 Argumentarea măsurilor preventive pentru DCPO la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen.....	20
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	21
BIBLIOGRAFIE.....	23
LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI.....	25
ADNOTARE.....	27
АННОТАЦИЯ.....	28
ANNOTATION.....	29
LISTA ABREVIERILOR.....	30

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

### **Actualitatea și importanța temei abordate**

Prin noțiunea de „*disfuncție cognitivă postoperatorie*” (DCPO) se tinde, actualmente, de a asambla numeroase elemente, deocamdată insuficient clarificate sau aflate înafara unui consens, dar care ar permite o definiție clară și o aplicabilitate clinică a entității date, cu scopul ameliorării rezultatelor postoperatorii, revenirii mai rapide la homeostazie și evitării cheltuielilor sporite pentru sistemul de sănătate. Cu toate că o tulburare a capacităților cognitive și celor intelectuale după intervenția chirurgicală și trezirea din anestezie a fost observată și descrisă începând cu anii 1950, la acel timp, aceste tulburări nu erau prioritare pentru cercetători (Bedford P., 1955) [1]. Timp de mulți ani, studierea DCPO era raportată ocazional, iar fiecare cercetător o descria prin prisma unei viziuni și metodologii proprii (Savageau J., 1982; Shaw P., 1986) [2, 3]. Ceea ce era clar încă de la început, a fost că DCPO este ceva diferit de starea de delir, de stările confuzionale după evenimente acute sau tratamente, de demență (Lopez O., 2003) [4].

### **Descrierea situației și identificarea problemelor în domeniul de cercetare**

Bazele cercetării contemporane ale DCPO au pus-o studiile multinaționale, multicentrice, ISPOCD-1 și ISPOCD-2 (Moller J., 1998; Rasmussen L., 2001) [5, 6]. Aceste studii au generat zeci de articole în cele mai prestigioase reviste medicale din lume care, la rândul lor, au fost citate de sute de ori de către alte echipe de cercetare. De atunci (1998) și până în prezent, au fost acumulate masive de date, care au permis o avansare semnificativă în cunoașterea a ceea ce este numit „*disfuncție cognitivă postoperatorie*”. Astfel, dacă în 1974 în baza de date „*PubMed*” nu era înregistrată nicio publicație, care să fie identificată de motorul de căutare în baza cuvântului-cheie „*postoperative cognitive dysfunction*”, iar în următoarele 2 decade – în sumă doar câteva zeci, apoi din anul 1998 numărul lor a crescut exponențial, actualmente (anul 2019) atingând cifra de cca 4000 de articole. Analiza celor mai relevante publicații dintre ele a permis identificarea și sistematizarea celor mai importante lacune, care pot fi atribuite termenului de „*disfuncție cognitivă postoperatorie*”. O parte dintre aceste lacune au reprezentat scopul și sarcinile prezentei lucrări, care a contribuit la completarea bagajului existent de cunoștințe.

*Lipsa unei definiții consensuale pentru DCPO.* Conform DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), în disfuncția neurocognitivă perioperatorie, PND (l. engl. *perioperative neurocognitive disorder*), s-ar putea încadra următoarele condiții clinice: NCD – disfuncția neurocognitivă ușoară sau severă (l. engl. *neurocognitive disorder, mild or major*), cu mențiunea „postoperatorie”, dacă se diagnostică în intervalul 30 de zile – 12 luni postoperatoriu; sNCR – recuperare neurocognitivă întârziată (l. engl. *delayed neurocognitive recovery*), dacă criteriile pentru NCD se manifestă în primele 30 de zile după intervenția chirurgicală și anestezie, cu excepția delirului postoperator. În această publicație, pentru DCPO este rezervată situația aplicării testelor neurocognitive specifice, în special, în scopuri de cercetare, fără utilizarea criteriilor clinice și/sau funcționale (Mahanna-Gabrielli E. *et al.*, 2019) [7].

*Lipsa unor criterii clare de diagnostic pentru DCPO.* Lipsa definiției consensuale pentru DCPO determină, la rândul ei, lipsa unor criterii clare de diagnostic, aplicabile, cu predilecție, în practica clinică. Aspectele luate în discuție țin de momentul instalării DCPO, momentul testării cognitive, durata, gravitatea, reversibilitatea, numărul de teste aplicate, numărul de teste cu devieri și magnitudinea devierilor respective.

*Problema factorilor de risc și markerilor biologici specifici.* Identificarea factorilor de risc specifici, în special, celor gestionabili, orientează spre înțelegerea mai bună a mecanismelor instalării DCPO și argumentează organizarea măsurilor preventive. Cu toate că se cunosc o serie de factori de risc asociați cu DCPO (de ex., hipoxemia, hipotensiunea, vârsta înaintată, infecția, durerea, tulburările metabolice, deshidratarea, subnutriția, o serie de medicamente, hipoglicemia, tulburările electrolitice etc.), niciunul dintre ei nu este îndeajuns de specific stării date.

*Probleme metodologice în testarea neurocognitivă.* O disfuncție cognitivă poate fi identificată prin aplicarea unor teste neurocognitive specifice. Însă, o serie de limitări metodologice induc, deseori, un bias semnificativ în identificarea devierii și stabilirii diagnosticului de DCPO. Este vorba de efectul de învățare, efectul plafon, momentul testării, influența medicamentelor și a mediului, relevanța testului ales, sensibilitatea testului în identificarea devierii dorite, pierdere follow-up-ului. Toți acești factori de bias necesită a fi diminuați prin măsuri speciale: selectarea minuțioasă a testelor, care sunt adaptate scopului propus, evitarea testării după administrarea medicamentelor cu efect sedativ sau postoperatoriu precoce etc. (Newman S., 1989; Jonhson T., 2002) [8, 9].

*Variabilitatea prevalenței DCPO.* Numeroase studii au abordat prevalența DCPO în funcție de tipurile de intervenții chirurgicale și de vârsta pacienților. Primele au fost cercetările DCPO la persoanele în vârstă, după intervenții pe cord deschis, care au demonstrat o incidență medie de 26% la ziua 7 și de 10% la 3 luni postoperator (Moller J., 1998) [5]. Însă, incidența exactă a DCPO postoperatoriu precoce (4-7 zile) rămâne, deocamdată, necunoscută, iar rezultatele raportate de 13 spitale, participante în studiul ISPOCD 1 și 2 sunt foarte eterogene. Rămân absolut necunoscute datele referitoare la DCPO pentru pacienții de vârstă medie (Moller J., 1998; Rasmussen, 2001) [5, 6]. Disfuncția cognitivă postoperatorie este o complicație comună la pacienții care au beneficiat de chirurgia cardiacă, însă, care nu a fost, practic, studiată la pacienții care au beneficiat de chirurgia noncardiacă (Newmann M., 2001; Monk T., 2008; Selnes O., 2009) [10, 11, 12].

*Problema interpretării rezultatului testării cognitive.* O problemă importantă și nerezolvată rămâne a fi metoda de identificare și estimare a gravității DCPO (Moller J., 1998, Rasmussen, 2001) [5, 6]. Recomandările privind cuantificarea DCPO s-au dovedit a fi cu lacune semnificative (Murkin J., 1995; Mahanna-Gabrielli E. *et al.*, 2019) [7, 13].

### **Scopul lucrării**

Elaborarea criteriilor de diagnostic, identificarea factorilor de risc, a măsurilor preventive specifice în disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală miniminvazivă la tineri.

### **Obiectivele cercetării**

- 1) De a identifica valorile de departajare „normal-anormal” prin testare neurocognitivă pre- și postoperatorie, cu elaborarea criteriilor de diagnostic la tinerii cu disfuncție cognitivă postoperatorie.
- 2) De a estima prevalența și persistența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen.
- 3) De a stabili factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții tineri în intervențiile chirurgicale miniminvazive pe abdomen.
- 4) De a evalua calitatea vieții pacienților tineri cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenția chirurgicală miniminvazivă pe abdomen, cu argumentarea strategiilor preventive și gestionarea factorilor de risc în disfuncția cognitivă postoperatorie.

### **Ipoteza de cercetare**

Disfuncția cognitivă postoperatorie, o complicație descrisă la pacientul vârstnic în perioada postoperatorie după intervenții de amploare pe diferite terenuri, s-ar putea manifesta și la pacientul tânăr, după intervenții chirurgicale miniminvazive; DCPO ar avea un impact cuantificabil asupra calității vieții la 6 luni postoperatoriu. Având în vedere eterogenitatea rezultatelor testării neurocognitive, descrise în literatura științifică de profil, lipsa unor criterii standardizate de stabilire a diagnosticului clinic de disfuncție neurocognitivă postoperatorie, a fost necesar, mai întâi, de a le elabora.

### **Noutatea științifică a rezultatelor obținute**

Analiza comparativă a rezultatelor testării neurocognitive, a traiectoriilor individuale ale valorilor preoperatorii și postoperatorii au permis identificarea și argumentarea valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru fiecare dintre cele 5 teste neurocognitive studiate. Combinarea rezultatelor anormale de la unul până la 5 teste a permis argumentarea criteriilor de diagnostic ale DCPO la pacienții tineri, după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen. În baza criteriilor de diagnostic stabilite, a devenit posibilă atât estimarea prevalenței entității clinice respective, cât și durata persistenței acesteia. Odată prevalența, durata de persistență și criteriile de diagnostic pentru DCPO devenite cunoscute, a fost posibil de identificat și de parametrizat factorii specifici de risc, cu fundamentarea, în consecință, a măsurilor preventive.

### **Problema științifică importantă soluționată în teză**

Cercetarea efectuată a permis, în premieră, identificarea valorilor de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru 5 teste neurocognitive, aplicabile în perioada perioperatorie, precum și formularea unor criterii clare de diagnostic pentru DCPO. A fost demonstrat că DCPO se întâlnește nu doar la pacienții vârstnici sau doar după intervenții chirurgicale majore, ci și după intervenții chirurgicale miniminvazive efectuate la pacienți tineri. A fost stabilit, că DCPO se poate instala în următoarele 5-7 zile postoperatoriu și are o durată de persistență de până la 6 luni, fiind o condiție clinică reversibilă.

### **Importanța teoretică a cercetării**

Metoda de determinare a valorilor de departajare „normal-anormal”, utilizată în prezenta lucrare, a permis argumentarea și elaborarea criteriilor de diagnostic pentru DCPO, bazate pe cele 5 teste neurocognitive, utilizate și analizate. Metoda respectivă de determinare a valorilor de departajare „normal-anormal” poate fi utilizată și pentru alte teste neurocognitive sau pentru teste psihometrice. Identificarea factorilor de risc, înregistrați în perioada perioperatorie și asociați cu DCPO, permit teoretizarea asupra mecanismelor posibile de instalare și evoluție, care completează teoriile existente. Lucrarea extinde paradigma DCPO de la persoanele vârstnice și intervenții majore până la persoanele tinere, beneficiare de intervenții miniminvasive.

### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Cercetarea științifică de față oferă un instrument de diagnostic al DCPO, bazat pe 5 teste neurocognitive, care poate fi utilizat pentru pacienți de diverse vârste, profiluri și care beneficiază de intervenții chirurgicale de diferit grad de complexitate. Stabilirea valorilor de departajare „normal-anormal” ale testelor neurocognitive studiate, permite medicului clinicist să stabilească cu exactitate diagnosticul de DCPO. Factorii de risc identificați permit aplicarea strategiilor preventive înainte de declanșarea DCPO, reducând substanțial riscul instalării ei și, în consecință, a urmărilor la distanță.

### **Aprobarea rezultatelor științifice**

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Congresul III Internațional al Societății de Anestezilogie și Reanimatologie din Republica Moldova (SARRM), Chișinău, 2012; Conferința științifică anuală a Institutului de Medicină Urgentă (IMU), Chișinău, 2012 și 2014; al 38-lea și al 40-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă, Sinaia, România, 2012 și, respectiv, 2014; Conferința Științifică a Studenților, Rezidenților și Tinerilor Cercetători „*In Memoriam, Valeriu Ghereg*”, Chișinău, 2012 și 2014; Congresul IV Internațional al Studenților și Tinerilor Doctori „*MedEspera*”, 2012, Chișinău; Cursul Național de Ghiduri și Protocoale în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență, Timișoara, România, 2014 și 2015; Conferința anuală a tinerilor specialiști ai IMU „*Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale*”, Chișinău, 2015; Congresul IV Internațional al SARRM, Chișinău, 2015; al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „*N. Anestiade*” și al III-lea Congres de Chirurgie Miniinvasivă și Ultrasonografie „*V. Guțu*” din Republica Moldova, Chișinău, 2019.

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței comune a Catedrelor de anestezilogie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” și nr. 2 ale USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 15 din 04.06.2019) și la ședința Seminarului științific de profil „Anestezilogie și Terapie Intensivă” (procesul verbal nr. 8 din 13 noiembrie 2019).

### **Publicații la tema tezei**

Materialele tezei au fost reflectate în 13 publicații, inclusiv, 2 lucrări fără coautori, 1 articol în revistă internațională recunoscută, 4 articole în reviste naționale și 6 teze ale comunicărilor naționale și internaționale, 2 obiecte de proprietate intelectuală.

## CONȚINUTUL TEZEI

În *Introducere* este reflectată și argumentată actualitatea temei de cercetare, trecute în revistă aspectele, deocamdată, necunoscute ale problemei abordate. Sunt definite problema de cercetare, ipoteza studiului, formulate scopul și obiectivele lucrării. Este descrisă noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică, valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor științifice obținute.

### 1. DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE: DATE ACTUALE, CONTROVERSE, PROBLEME NESOLUȚIONATE ȘI PERSPECTIVE (REVISTA LITERATURII)

Conform Bordului American de Anesteziologie (2004), definiția actuală a anesteziologiei și medicinei perioperatorii este: „o continuitate a asistenței medicale, acordate pacientului, care implică evaluarea preoperatorie, asistența intraoperatorie și cea postoperatorie, precum și gestionarea sistemelor și resurselor umane, care întrețin activitățile date” [14]. În prezent, pe lângă reușita tehnică a intervenției chirurgicale și evitarea complicațiilor cu risc vital, se atrage o atenție din ce în ce mai sporită siguranței și confortului pacientului pe durata spitalizării, cu prevenirea sau reducerea probabilității survenirii a numeroase complicații postoperatorii precoce și tardive [15].

În ultimii 20 de ani, au fost descrise o serie de complicații tardive, cu mecanism incomplet elucidat, dar cauzate, în mod sigur, de actul anesteziico-chirurgical, în colaborare cu antecedentele, particularitățile socio-demografice și ambianța pacientului: durerea cronică postoperatorie, accidentele vasculare cerebrale asociate cu profunzimea anesteziei, recidivarea și metastazarea tumorală, disfuncția cognitivă postoperatorie (DCPO). Cu toate că ceva asemănător („nebunia postanesteziică”) a fost descris încă în 1887 de George H. Savage în *British Medical Journal*, comunicările despre tulburările cognitive postoperatorii au fost sporadice până în anul 1998, când au fost raportate rezultatele primului studiu multicentric internațional ISPOCD-1 [6]. De atunci, numărul de publicații care au abordat diferite aspecte ale DCPO a crescut exponențial.

Principala teorie despre mecanismele disfuncției cognitive postoperatorii este cea *neuroinflamatorie*. Conform Li R. și coaut. [16], inflamația produsă în plaga operatorie de intervenția chirurgicală este „exportată” spre sistemul nervos central prin intermediul mediatorilor inflamatori (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, NF-kB etc.) și al moleculelor tiparului de leziune celulară (DAMP). Aceștia din urmă permeabilizează bariera hemato-encefalică și activează, ulterior, astrocitele, care devin inițiatorii unei inflamații neurogene fie în zonele cu activitate metabolică neuronală intensă (ex., hipocamp), fie în zonele cu perfuzie cerebrală diminuată din varii motive. Pe fundal inflamator, se activează și mecanismele stresului oxidativ și al peroxidării lipidelor. O altă teorie este cea a *disbalanței de mediatori*, care este, mai curând, o completare a primei teorii enunțate. Kalb A. și coaut., au demonstrat că rețelele neuronale colinergice au un rol important în suprimarea răspunsului inflamator: administrarea de inhibitori ai acetilcolinesterazei a redus neurodegenerarea din



cortex și hipocamp [17]. *Teoria genetică* accentuează rolul polimorfismului genelor în populație, care determină particularitățile individuale de reglare a inflamației, metabolismului lipidic, hemostazei, reactivității microvasculare etc. La pacienții cu DCPO, au fost identificate asocieri semnificative cu anumite alele ale genelor (de ex, alela APOEε4 a apolipoproteinei a fost asociată cu o frecvență sporită de delir postoperator, iar varietatea genetică a proteinei C-reactive și a P-selectinei – cu declinul cognitiv după intervenții pe cord [18, 19]. Aceste mecanisme sunt foarte asemănătoare celor descrise și în cazul cronicizării durerii postoperatorii, cu atât mai mult că a fost găsită o asociere strânsă dintre durere și DCPO. În acest caz, se poate de evocat și implicarea unui alt fenomen, mai rar menționat în literatura dedicată DCPO – *neuroplasticitatea maladativă*, proces influențat, în mare măsură, de starea persistentă de anxietate, depresie, durere, profil de personalitate hipervigilentă, condiționare negativă, disreflexie vegetativă etc [20]. Cele 4 mecanisme, descrise anterior (neuroinflamația, disbalanța de mediatori, neuroplasticitatea maladativă și polimorfismul genetic) se pot materializa în disfuncție cognitivă postoperatorie doar după o intervenție chirurgicală (efectuată, bineînțeles, cu anestezie), cu concursul unor factori de risc specifici. Referitor la factorii de risc, se poate menționa faptul că ei sunt similari pentru diferite patologii, complicații, stări, însă parametrii care-i caracterizează (rația Odds, riscul relativ, valoarea predictivă pozitivă, valoarea predictivă negativă, raportul de verosimilitate) sunt foarte diferiți ca și valoare.

Cu toate că factorii de risc, în cazul DCPO, au fost stabiliți pentru diferite tipuri de intervenții chirurgicale (preponderent, majore) și la diferite contingente de pacienți (de ex., pacienți vârstnici, femei însărcinate sau persoane după accident vascular cerebral), aceștia nu au fost descriși și parametrizați pentru pacienții tineri, beneficiari de intervenții chirurgicale miniminvasive pe abdomen. Dat fiind faptul că inducerea DCPO este multifactorială, factorii de risc pot proveni, inclusiv, din perioada preoperatorie, intraoperatorie și cea postoperatorie. Deoarece pacienții chirurgicali au, deseori, comorbidități, antecedente personale și de sănătate, particularități socio-demografice, antropometrice, psihoemoționale, pentru care primesc o medicație specifică de lungă durată, cumulează și factorii de risc specifici pentru condițiile anterior menționate [21].

În contextul managementului perioperator contemporan al pacientului chirurgical, cele mai bune rezultate le-a oferit conceptul de reabilitare postoperatorie accelerată [22]. Conceptul dat se bazează pe o atitudine proactivă, standardizată, care constă în informarea și instruirea pacientului, condiționarea lui pozitivă, mobilizare postoperatorie rapidă, lipsa medicației anxiolitice preoperatorii, un bun control al durerii perioperatorii, utilizarea preponderentă a tehnicilor locale de anestezie, alimentare postoperatorie precoce, evitarea plasării de drenaje și sonde, precum și pe stratificarea și gestionarea eficientă a factorilor de risc modificabili. Aceste măsuri, luate împreună, au determinat reducerea semnificativă a duratei de spitalizare, a incidenței și severității complicațiilor postoperatorii precoce și tardive. Această strategie se înscrie perfect în cadrul abordat al lucrării de față: diagnosticarea și prevenirea DCPO (la pacienții tineri, operați pe abdomen) [22].

## 2. METODOLOGIA CERCETĂRILOR ȘI A ANALIZEI STATISTICE

### 2.1. Designul general al cercetărilor și diagrama de flux a pacienților

Studiu de cohortă, prospectiv, analitic, realizat în colaborare dintre Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu” (baza clinică a Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău) (18.01.2011 – 15.12.2014) și Departamentul de anestezie și terapie intensivă nr. 2, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România (10.02.2014 – 10.09.2014). Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 03-100 din 20.12.2010, președinte CEC – Prof. Mihail Gavriluc).

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, a fost elaborat designul general al cercetării, care este prezentat în figura 2.1.

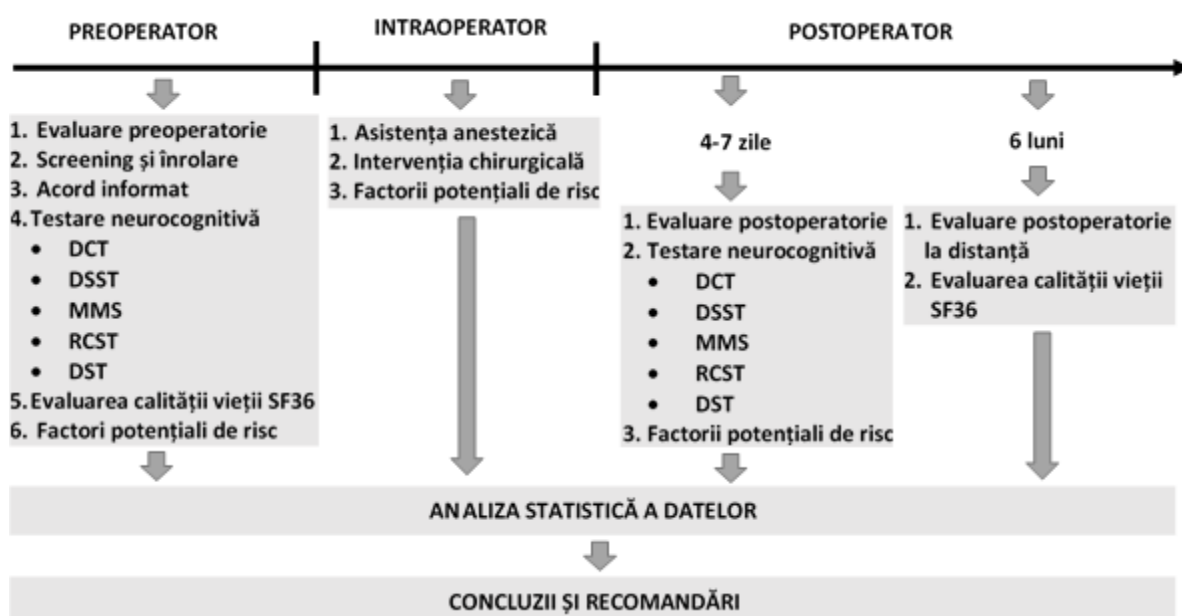


Fig. 2.1. Designul cercetării.

*Criteriile de includere în studiu au fost:* (1) pacient adult, de vârstă tânără (18-60 de ani); (2) care a dat un acord informat în scris pentru a fi inclus în studiu; (3) intervenție chirurgicală programată, de amploare mică sau medie în cavitatea abdominală, care a fost rezolvată prin tehnici operatorii miniminvasive (laparoscopic); (4) pacient capabil să înțeleagă și să răspundă la întrebările puse, să completeze chestionarele și testele neurocognitive remise.

*Criterii de nonincludere în studiu au fost:* (1) pacient cu bronhopneumopatie obstructivă cronică, cu hipoxemie ( $\text{PaO}_2$  sub 100 mmHg) sau hipercapnie ( $\text{PaCO}_2$  peste 45 mmHg); (2) pacient cu insuficiență cardiacă congestivă NYHA III-IV; (3) pacient cu hipertensiune intracraniană documentată; (4) complicații sau condiții perioperatorii, capabile să interfereze capacitatea cognitivă a pacienților (sepsis, hemoragie peste 500 ml, necesitatea de reintervenție etc.); (5) maladii, condiții sau tratamente ce interferează

capacitatea cognitivă (tulburări cognitive preexistente documentate, insuficiență hepatică sau renală, tratament cu anxiolitice, sedative etc.).

*Criterii de excludere din studiu au fost:* (1) dorința pacientului de a ieși din studiu, manifestată la orice etapă a cercetării; (2) survenirea unei complicații postoperatorii, care poate afecta starea generală, motivația sau capacitatea de colaborare; (3) date neconcludente sau incomplete din chestionar; (4) tratament anxiolitic sau sedativ, instituit postoperator.

*Fluxul pacienților.* În perioada derulării studiului, au fost identificați 414 pacienți potențial eligibili. Au fost informați despre studiu 313, dintre care, 152 au refuzat participarea. Au semnat acordul informat de participare în studiu și au fost înrolați 161 pacienți. La etapa de verificare a calității datelor primare, 13 dosare au fost considerate incomplete, deoarece pacienții și-au retras dorința de a continua studiul. În final, au fost analizate 148 de dosare complete. Follow-up-ul de 6 luni l-au finalizat 43 de persoane.

## **2.2. Instrumentele utilizate pentru evaluarea stării cognitive și a calității vieții pacienților**

Partea experimentală a constat în efectuarea a 5 teste neurocognitive diferite, 24 de ore preoperator și la ziua 4-7 postoperator, care a inclus:

- 1) *Digit Span Test* (DST) sau testul Wechsler – evaluează capacitatea de a repeta, din memorie, numere formate din 2 și mai multe cifre, înainte și înapoi. Se înregistrează numărul de cifre memorizat și pronunțat în sens anterograd și retrograd (investigatorul le citește cu o viteză de 1 număr pe secundă). Testul evaluează atenția auditivă și memoria de scurtă durată. Durata testului – 7-10 min. Scorul maxim – 17 puncte.
- 2) *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), sinonim: *Digit-Symbol Coding Test* – evaluează capacitatea de a codifica cifrele în simboluri simple. Se înregistrează numărul de simboluri codificate în cifre timp de 90 de secunde. Evaluează performanța psihomotorie și coordonarea vizio-motorie. Durata totală estimată a testării – 4 min.
- 3) *Digit Connection Test* (DCT) – capacitatea de a uni printr-o linie continuă un șir de cifre în sens ascendent, contra cronometru (2 încercări a câte 30 de numere, se ia media aritmetică a timpului necesar pentru conectarea corectă a tuturor numerelor. Durata estimată a testului: 8 min.
- 4) *Minimal Status Examination* (MMS) – o estimare globală a capacității cognitive a persoanei, care constă din 10 întrebări, care evaluează limbajul, orientarea, atenția și calculul, memorarea, amintirea, copierea unei figuri. Scor maxim: 30 puncte. Durata: 10 minute.
- 5) *Reedley Colour Stroop Test* (RCST) – întârzierea la pronunțarea culorii scrise în raport cu culoarea de fond reală de pe foaie (situațiile când culorile scrise coincid și când nu coincid cu cele de fond). Testul poate fi efectuat, utilizând o aplicație online: <http://ezyang.com/stroop>. Durata testării – 2 min.

Pentru testele MMS și RCST s-a utilizat versiunea de limbă română, validată. Testarea neurocognitivă pre- și postoperatorie a fost efectuată de una și aceeași persoană, în biroul investigatorului, într-o ambianță confortabilă și fără distractori din exterior.

*Chestionarul SF-36* este constituit din 36 de itemi, care măsoară opt domenii ale calității vieții din punct de vedere al sănătății: funcționalitatea fizică, capacitatea de deplasare, suferința fizică, starea generală de sănătate, vitalitatea, rolul emoțional, interacțiunea socială, sănătatea mentală. Informația obținută din aceste opt domenii pot fi cumulate în două măsurări sumare: sănătatea fizică și cea mentală. SF-36 este utilizat pentru monitoringul calității vieții la nivel de individ, de grup de persoane sau de parte a unei populații pe parcursul timpului, pentru a prezice costul îngrijirilor medicale, probabilitatea șomajului, pierderea capacității de muncă, mortalitatea etc.

*Metodologia de validare a factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.* O listă de condiții perioperatorii, a intervenției și a anesteziei, precum și parametri care reflectă starea psihoemoțională a pacientului a fost testată privind îndeplinirea calității de factor de risc pentru DCPO. Acești factori (parametri) au fost verificați pentru toate testele neurocognitive utilizate în cercetarea de față, fiecare – prin prisma devierii cu 1 SD, 1,5 SD și 2 SD a valorilor postoperatorii față de valorile preoperatorii. Ulterior, s-a verificat care dintre factorii de risc confirmați într-un test se regăsesc și în alte teste. În mod similar, s-a procedat și în cazul devierilor valorilor cu 1 SD, 1,5 SD și 2 SD a evaluărilor postoperatorii față de evaluările preoperatorii. Deoarece studiul a fost unul prospectiv, parametrizarea factorilor de risc a fost efectuată prin prisma riscului relativ (RR), rația Odds fiind rezervată, în acest sens, pentru studiile cu design retrospectiv. Astfel, valoarea RR, cea a intervalului de încredere de 95% (95CI), a relației de verosimilitate (LR), a valorii predictive pozitive (VPP) și valorii predictive negative (VPN) a fost calculat pentru fiecare item testat. Un factor de risc specific pentru DCPO a fost considerat atunci, când parametrii numerici, pe lângă obținerea unui 95CI diferit de 1 și unui  $p < 0,05$ , au corelat cu criteriile de diagnostic, elaborate în lucrarea de față.

### **2.3. Descrierea analizei statistice**

Mărimea eșantionului necesar pentru testarea ipotezei de cercetare a fost precizat după acumularea unui număr inițial de pacienți, care a permis identificarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la tineri (18-60 de ani), care nu era raportată la data respectivă în literatură. Aceasta a fost estimată a fi între 10-12%. Mărimea eșantionului necesar a fost calculată, utilizând formula propusă de Hulley S. *et al.* (2013):

$$N = 4 \times Z\alpha^2 \times P \times (1 - P) / (W^2), \text{ unde } \alpha = (1 - CL) / 2$$

unde:

P – proporția (prevalența presupusă, așteptată) ( $P = 0,12$ ); CL – nivelul de confidență selectat ( $CL = 95\%$ ); W – lărgimea intervalului de confidență ( $W = 0,1$ ). Astfel,  $\alpha = (1 - 0,95) / 2 = 0,025$ , iar derivata normală standard pentru  $\alpha$ ,  $Z\alpha = 1,96$ .

Înlocuind,  $N = 4 \times 1,96^2 \times 0,12 \times (1 - 0,12) / 0,1^2 = 162$  de pacienți; respectiv, numărul de pacienți cu DCPO în eșantionul calculat de 162 de persoane de înrolat ar trebui să fie cuprins între 19 și 21. Datele primare au fost numerizate în tabele Excel, după care au fost importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, versiunea 6 (*GraphPad Software*, San Diego, CA, SUA).

### 3. STABILIREA ȘI ARGUMENTAREA CRITERIILOR DE DIAGNOSTIC ALE DISFUNCȚIEI COGNITIVE POSTOPERATORII

#### 3.1. Identificarea valorilor de departajare „rezultat normal – rezultat anormal” ale testelor neurocognitive aplicate

Disfuncția cognitivă postoperatorie este definită drept micșorarea reversibilă a capacităților neurocognitive postoperatorii, comparativ cu cele preoperatorii. Durata de persistență a DCPO, raportată în literatură, variază de la 3 luni la 7,5 ani.

Sunt menționate diverse metode de cuantificare și evaluare a disfuncției cognitive postoperatorii pentru multe tipuri de intervenții chirurgicale, preponderent, la pacienți de vârstă înaintată. Standardizarea modalității de testare, a criteriilor diagnostice este o misiune dificilă, deoarece performanța cognitivă a fiecărei persoane în parte este diferită, acest fapt fiind datorat nivelului educațional, rezervelor proprii neuronale, factorilor ambientali și sociodemografici, precum și diferite condiții în care se află persoana în momentul testării (oboseală, insomnie, stres, durere, incertitudine, griji etc).

Ghoneim M. *et al.* este de părerea că DCPO poate fi diagnosticată, utilizând doar teste neuropsihologice specifice. Diagnosticarea unei DCPO, după Monk T. *et al.*, ar fi prezența dereglărilor neurocognitive la testarea postoperatorie versus cea preoperatorie, în cel puțin 2 arii cognitive diferite. Echipa lui Murkin J. *et al.*, consideră că devierile trebuie să depășească 1 deviere standard de la medie în cel puțin unul din testele neurocognitive utilizate. Majoritatea autorilor sunt de părerea că performanța cognitivă a pacientului trebuie comparată doar cu capacitățile proprii ale aceluiași pacient.

Din acest motiv, în lucrarea de față a fost aplicată anume această metodă: compararea rezultatelor individuale postoperatorii cu cele preoperatorii ale testării neurocognitive, luând în considerație, însă, devierile de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD în rezultate, identificate pe baza seriei de valori ale întregului grup înrolat în studiu. Caracteristica generală a pacienților înrolați în studiu este prezentată în tabelul 3.1. Au fost analizate dosarele finale complete la 62 (41,9%) de bărbați și 114 (58,1%) femei, total – 148.

**Tabelul 3.1. Caracteristica generală demografică a lotului de studiu (n=148).**

Parametri	Media	95% CI	extreme
Masa corporală (kg)	78,5	75,0-82,0	42,0-115,0
Înălțimea (cm)	167,7	166,0-170,0	150,0-190,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,0	26,7-29,3	17,5-42,8
Durata intervenției chirurgicale (min)	76,0	64,8-87,0	15,0-325,0
Durata anesteziei (min)	115,0	103,0-127,0	35,0-380,0
Vârsta (ani)	45,7	43,6-47,9	18,0-60,0

Grupul de persoane testate s-a dovedit a fi destul de omogen, fapt probat prin intervalul de confidență de 95% îngust pentru valorile parametrilor celor mai relevanți

ai înrolării: vârstă, masă corporală, durata anesteziei, durata intervenției chirurgicale, comorbidități. Intervențiile chirurgicale, ca și traumă tisulară operatorie, se încadrează în intervenții de amploare mică sau medie, rezolvate prin tehnici miniminvasive. Tipurile lor principale sunt prezentate în tabelul 3.2.

**Tabelul 3.2. Tipul intervențiilor chirurgicale, efectuate la pacienții din studiu (n=148).**

Tipul intervenției chirurgicale	n (%)
Colecistectomie laparoscopică	66 (44,5%)
Herniotomie, hernioplastie ventrală	31 (21,0%)
Herniotomie, hernioplastie inghinală	22 (14,9%)
Alte intervenții programate, pe abdomen	29 (19,6%)

Rezultatele analizei comparative a seriilor de date preoperatorii versus postoperatorii, provenite de la cele 5 teste neurocognitive, sunt prezentate în tabelul 3.3. Astfel, unele teste au prezentat diferențe semnificative postoperatorii (DCT, DSST, toate dimensiunile testului RCST), pe când altele – nu (MMS, toate dimensiunile testului Wechsler). Această constatare demonstrează faptul că actul anestezico-chirurgical influențează, în mod cert, statutul cognitiv al pacienților în postoperatorii, însă nu toate testele au fost suficient de sensibile pentru a identifica această modificare. Totuși, tendința statistică generală oferă un tablou diferit față de analiza traiectoriilor individuale ale rezultatelor preoperatorii cu cele postoperatorii.

**Tabelul 3.3. Rezultatele generale ale testării cognitive pre- și postoperatorii (n=148).**

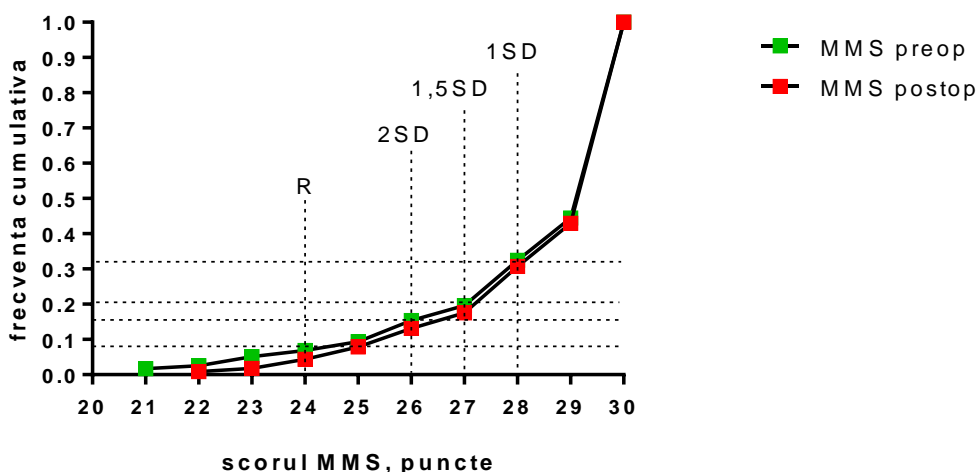
Denumirea testului	Preoperatorii	Postoperatorii	p
Statutul Mini-Mental, puncte	30 [21 – 30]	30 [22 – 30]	0,5622*
Digit Connexion test, sec	34,2 [14,5 – 122,0]	30,0 [14,0 – 101,0]	<0,0001*
Digit Symbol Substitution test, puncte	37,5 (35,2-39,7)	40,0 (37,6-42,3)	<0,0001†
Wechsler (înainte), puncte	6,0 [4,0-9,0]	6,0 [4,0-9,0]	0,738*
Wechsler (înapoi), puncte	4,0 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,3)	0,448†
Wechsler (total), puncte	9,9 (9,5-10,4)	10,0 (9,6-10,5)	0,547†
Wechsler (dif. înainte-înapoi), puncte	2,0 [0,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 5,0]	0,806*
Redley Color Stroop test (identice), ms	9,9 [4,3 – 67,6]	9,3 [5,0 – 61,6]	0,014*
Redley Color Stroop test (diferite), ms	27,8 [15,8 – 116,0]	25,4 [13,8 – 98,8]	<0,0001*
Redley Color Stroop test (interferența), ms	17,7 [2,5 – 48,8]	16,0 [0,6 – 68,3]	0,002*

*Notă:* \* – test statistic aplicat: t-Student pereche, bicaudal. Normalitatea distribuției șirului de date a fost testată prin metoda d'Agostino-Pearson. † – test statistic aplicat: testul exact Fisher.

Odată constatată existența devierilor postoperatorii în testele neurocognitive, următorul pas a constat în identificarea valorilor exacte pentru fiecare test în parte, care

reprezintă devierea de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la valoarea medie preoperatorie. În acest scop, au fost construite curbele de distribuție cumulativă a frecvențelor de valori preoperatorii și postoperatorii pentru toate cele 5 teste neurocognitive utilizate în cercetare, inclusiv, a tuturor versiunilor testului Wechsler și RCST. În esență, acestea reprezintă unul dintre ramurile curbei de distribuție a datelor (normală // gaussiană sau anormală // non-gaussiană). Aspectul general este prezentat, cu titlu de exemplu, în figura 3.1.

Orientarea frecvențelor de distribuție a rezultatelor testelor este dată de direcția evoluției spre patologie a scorului (scăderea valorii scorului pentru MMS, DSST sau creșterea valorii scorului – pentru DCT, Wechsler, RCST).



**Fig. 3.1. Principiul de identificare a valorilor de departajare „normal-anormal” (engl. „cut-off values”) pentru devierile de 1 SD, 1,5 SD, 2 SD și valoarea raportată în literatură (R) pentru testele neurocognitive aplicate (reprezentare grafică pe exemplul scorului MMS).**

**Drept referință a măsurării devierilor au fost luate valorile testării preoperatorii.**

Ulterior, valorile numerice exacte ale devierilor de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD pentru fiecare test neurocognitiv aplicat au fost concentrate în tabelul 3.4.

**Tabelul 3.4. Valorile de departajare „rezultat normal-anormal” ale testelor neurocognitive, identificate pentru devierile postoperatorii de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD vs. valorile preoperatorii.**

Testul neurocognitiv	Din literatură	1 SD	1,5 SD	2 SD
MMS, puncte	24	28	27	26
DCT, sec	indisponibil	52,6	75,4	83,6
DSST, puncte	indisponibil	50	56	62
RCST (culori identice), msec	indisponibil	20	24	28
RCST (culori diferite), msec	indisponibil	42	48	54
RCST (interferența), msec	indisponibil	26	30	34
Wechsler (diferența înainte – înapoi)	3	3	neaplicabil	4

### 3.2. Fundamentarea diagnosticului de disfuncție neurocognitivă postoperatorie, în baza valorilor de departajare ale testelor neurocognitive aplicate

După ce au fost stabilite valorile de departajare „rezultat normal-rezultat anormal” pentru devierile de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD de la medie (corespunzătoare valorilor din tabelul 3.4), a fost elaborat un algoritm, care permite stabilirea diagnosticului de disfuncție cognitivă postoperatorie (figura 3.2).

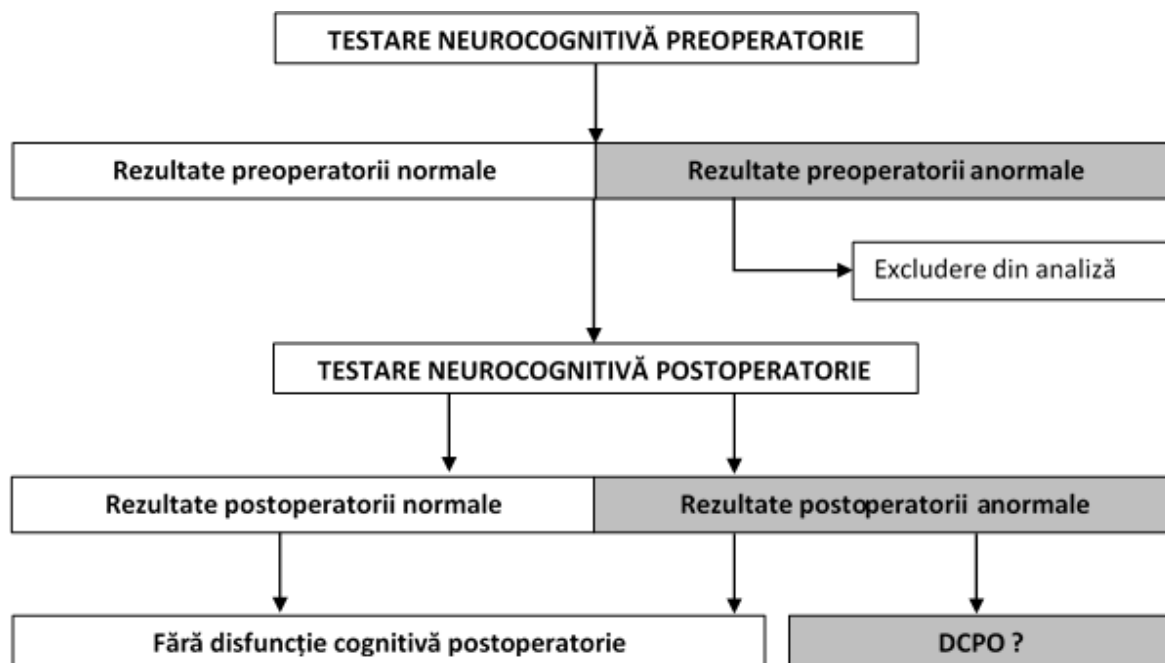


Fig. 3.2. Etapele stabilirii diagnosticului de DCPO în baza rezultatelor testării neurocognitive.

Rezultatele preoperatorii anormale (constatate, în cazul dat, retrospectiv, deoarece la etapa testării preoperatorii nu se cunoștea care anume valori puteau fi considerate anormale) au fost excluse din analiză și din mecanismul elaborării criteriilor de diagnostic pentru DCPO. La testarea postoperatorie, o parte dintre pacienți au avut rezultate postoperatorii normale, alții – anormale. Respectiv, DCPO se poate manifesta doar la pacienții cu rezultate postoperatorii anormale (un rezultat anormal nu înseamnă, neapărat, DCPO). Rezultate anormale pot fi în mai multe teste neurocognitive, însă, devierile trebuie să treacă de un anumit prag valoric. În colaborare cu tabelul 3.4 și figurile 3.3-3.6, cele mai argumentate din punct de vedere matematic și rezonabile din punct de vedere clinic par a fi devierile de 1,5 SD. Valorile lor exacte și direcția devierii este prezentată în tabelul 3.5.

Tabelul 3.5. Valorile-prag anormale ale scorurilor testelor neurocognitive studiate.

Testul neurocognitiv	Devierea valorii cu minim 1,5 SD
MMS, puncte	27 sau mai mică
DCT, sec	75,4 sau mai mare
DSST, puncte	56 sau mai mare
RCST (culori identice), msec	24 sau mai mare
RCST (culori diferite), msec	48 sau mai mare
RCST (interferența), msec	30 sau mai mare



### 3.3. Estimarea prevalenței disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții pe abdomen

Pentru estimarea prevalenței DCPO la pacienții tineri, operați miniminvaziv pe abdomen, au fost construite graficele raportului procentual al abaterilor de 1 SD, 1,5 SD și 2 SD în funcție de numărul de teste înregistrate cu abaterile respective (figurile 3.3, 3.4 și 3.5). Astfel, se observă o scădere exponențială a frecvenței identificării devierilor postoperatorii, în funcție de mărimea abaterii precăutate (1 SD, 1,5 SD și 2 SD).

De gradul ales al devierii (1 SD, 1,5 SD sau 2 SD) și al numărului minim de teste, care ar trebui să prezinte devierea respectivă, depinde sensibilitatea diagnostică a testului neurocognitiv, precum și numărul factorilor (parametrilor), care prezintă un grad de asociere statistic semnificativ cu rezultatele postoperatorii (aceștia din urmă capătă calitatea de factor de risc). În tabelul 3.6 este redată proporția pacienților, care prezintă devieri apărute *de novo* la testarea neurocognitivă postoperatorie, în funcție de gradul de deviere luat în considerație.

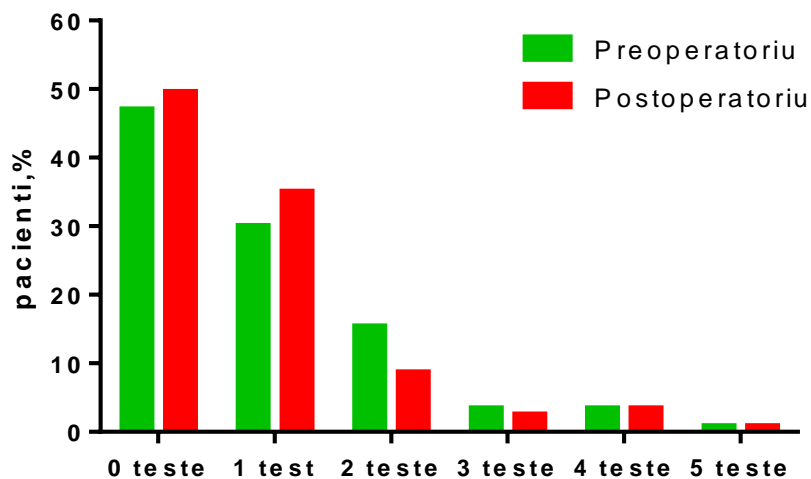
**Tabelul 3.6. Procentul de pacienți cu devieri cognitive manifestate *de novo* postoperatoriu.**

Testul neurocognitiv aplicat	Mărimea devierii la testarea neurocognitivă postoperatorie		
	1 SD	1,5 SD	2 SD
MMS	12 (10,3%)	9 (7,7%)	5 (4,3%)
DCT	2 (1,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
DSST	12 (10,3)	9 (7,6%)	3 (2,6%)
RCST, culori identice	3 (2,6%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)
RCST, culori diferite	5 (4,4%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
RCST, interferența	2 (1,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)
Wechsler, diferența	neaplicabil	neaplicabil	2 (1,8%)

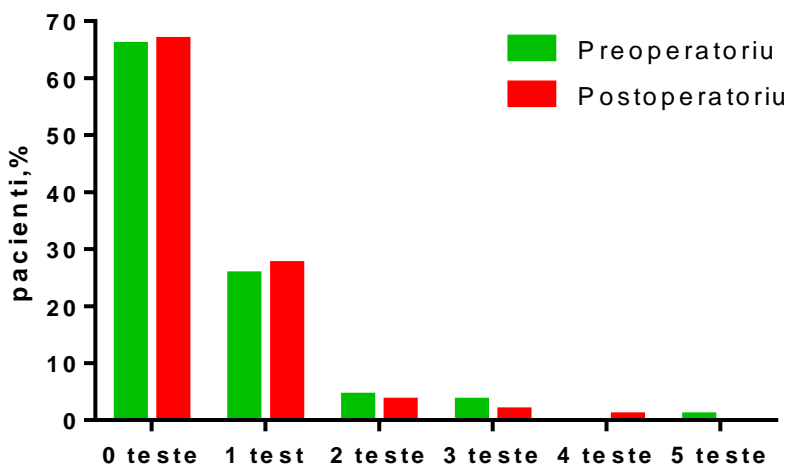
Astfel, se observă că au prezentat devieri de 1 SD de la medie toate testele aplicate, proporția pacienților variind de la 1,7% până la 10,3%. Devieri de 1,5 SD de la medie au prezentat, de asemenea, toate testele, proporția pacienților variind, deja, de la 0,9% la 7,7%. În schimb, devieri de 2 SD de la medie au prezentat doar 3 teste (MMS, DSST, Wechsler (diferența „înainte-înapoi”), proporția pacienților fiind cuprinsă de la 1,8% la 4,3%.

În această ordine de idei, contrapunând datele din tabelele 3.5 și 3.6, și din figurile 3.3-3.5, reiese criteriul diagnostic principal al DCPO: devierea de cel puțin 1,5 SD față de medie a scorului testului postoperator în raport cu cel preoperator în minim 2 teste neurocognitive dintr-o baterie de 5, care acoperă diferite arii ale cogniției. Alte criterii ar fi: lipsa unei disfuncții cognitive preexistente și reversibilitatea stării.

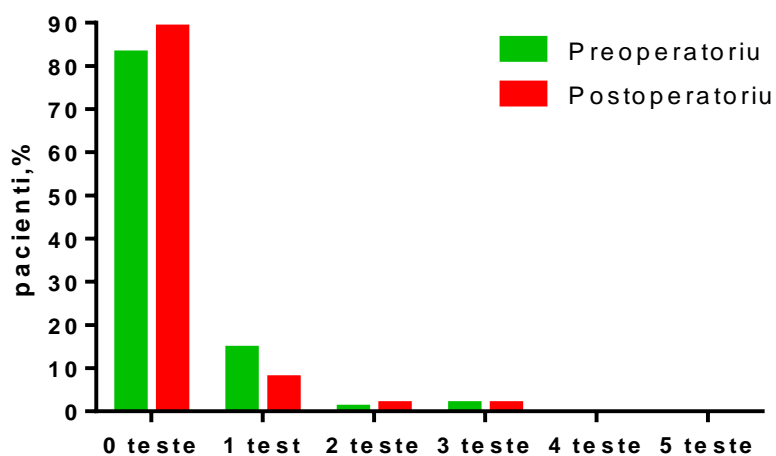
Luând drept bază criteriile menționate, prevalența DCPO la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen este cuprinsă între 3,4% și 6%.



**Fig. 3.3. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1 SD față de valorile preoperatorii.**



**Fig. 3.4. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >1,5 SD față de valorile preoperatorii.**



**Fig. 3.5. Procentul de pacienți cu teste neurocognitive alterate cu >2 SD față de valorile preoperatorii.**

#### 4. FACTORII DE RISC PENTRU DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE ȘI CALITATEA VIETȚII LA 6 LUNI DUPĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ

##### 4.1. Stabilirea factorilor de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie

În studiul dat a fost testată calitatea de factor de risc pentru 68 de parametri unici, care reprezentau date sociodemografice, comorbidități, evenimente perioperatorii, antecedente, tratamente, statut psihoemoțional etc., prin prisma celor 5 teste neurocognitive utilizate în cercetare. Dintre aceștia, calificarea pentru calitatea de „factor de risc” au obținut-o (datele sunt prezentate drept medie și interval de încredere de 95%, cu menționarea testelor care au indicat la un rezultat statistic semnificativ sau la limita semnificației): *Vârsta ≤55 de ani* față de *vârsta >55 de ani*: DSST 0,8 (0,8-0,9),  $p=0,009$ ; MMS 0,5 (0,2-0,1),  $p=0,09$ ; RCST-1 0,1 (0,01-1,1),  $p=0,05$ ; RCST-2 0,1 (0,01-1,0),  $p=0,04$ . *Anxietatea perioperatorie față de persoană calmă*: DSST 0,7 (0,3-1,3),  $p=0,06$ ; MMS 4,1 (1,3-12,8),  $p=0,09$ . *Depresia perioperatorie față de moralul înalt*: MMS 4,3 (1,4-13,4),  $p=0,04$ . *Frica de durere față de asumarea calmării durerii*: DSST 0,8 (0,7-1,0). *Anestezia totală intravenoasă față de anestezia neuraxială*: DSST 1,2 (1,2-1,3),  $p=0,06$ ; MMS 2,47 (1,1-5,5),  $p=0,031$ ; RCST-2 2,0 (1,2-3,4),  $p=0,02$ ; Wechsler 2,0 (1,2-3,4),  $p=0,02$ . *Incizie cutanată mai mare de 10 cm vs. mai mică de 10 cm*: DSST 1,2 (1,1-1,4),  $p=0,028$ . *Insomnie perioperatorie vs. somn liniștit perioperator*: DSST 0,8 (0,5-1,0),  $p=0,04$ ; MMS 4,3 (1,4-13,2),  $p=0,018$ ; Wechsler 0,7 (0,1-3,7),  $p=0,03$ . *Oboseală cronică perioperatorie vs. stare odihnită*: MMS 5,5 (1,8-16,5),  $p=0,007$ . *Respirație spontană postoperatoriu vs. ventilare pulmonară artificială*: RCST-2 0,5 (0,3-0,8),  $p=0,02$ . *Durere intensă postoperatoriu vs. analgezie calitativă*: MMS 2,8 (1,0-8,0),  $p=0,07$ ; RCST-2 0,3 (0,04-1,0),  $p=0,07$ ; Wechsler 0,2 (0,04-1,6),  $p=0,08$ .

Raportul de verosimilitate semnificativ sporit pentru o serie de parametri testați este prezentat în figura 4.1.

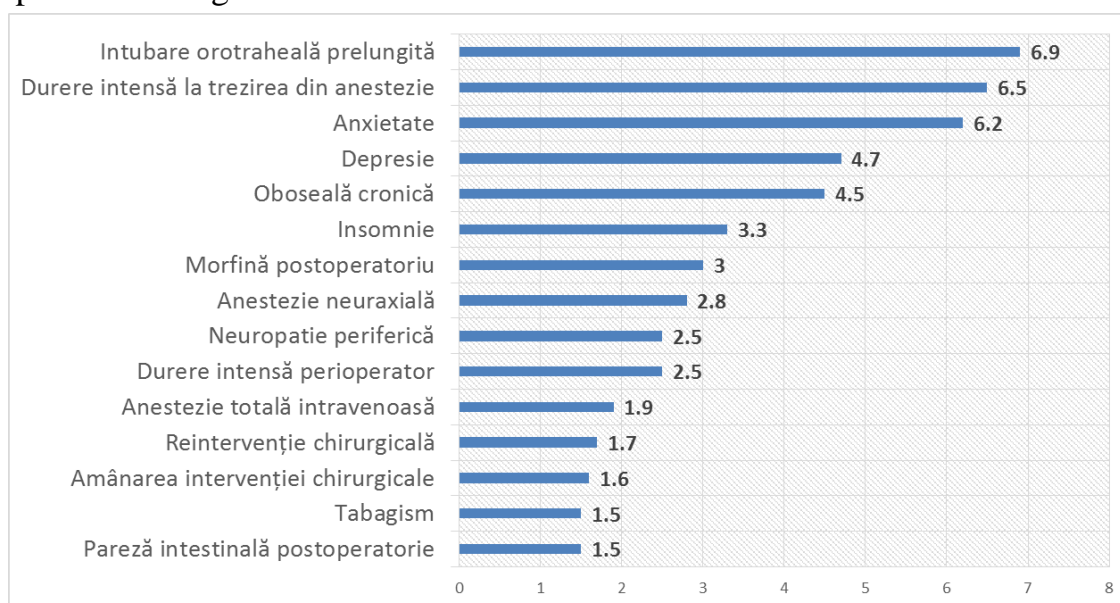


Fig. 4.1. Raportul de verosimilitate pentru unele condiții identificate în cadrul testării neurocognitive postoperatorii în diagnosticarea DCPO.

Astfel, la pacienții tineri, după intervenții miniminvasive pe abdomen, dar care au necesitat o ventilare artificială postoperatorie prelungită, probabilitatea manifestării unei DCPO este de 6,9 ori mai mare, la cei cu durere intensă la trezirea din anestezie – de 6,5 ori, la cei cu anxietate – de 6,2 ori, la cei cu depresie – 4,7 ori etc.

#### **4.2. Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni după intervenția chirurgicală**

Calitatea vieții pacienților incluși în studiu a fost evaluată la 6 luni postoperator prin prisma chestionarului SF-36. Rezultatele testării sunt prezentate în tabelul 4.1.

**Tabelul 4.1. Calitatea vieții pacienților cu DCPO la 6 luni postoperator (scorul SF-36).**

<b>Parametru</b>	<b>Fără DCPO</b>	<b>alfa-Cronbach</b>	<b>Cu DCPO</b>	<b>alfa-Cronbach</b>
Sănătatea generală	75,0±14,1	0,47	55,0±21,2	0,76
Capacitatea de socializare	75,0±17,7	1,0	56,3±8,8	0,0
Suferința emoțională	100,0±0,0	NA	83,3±23,6	0,0
Suferința fizică	100,0±0,0	NA	53,0±37,5	0,89

Calitatea vieții s-a dovedit a fi semnificativ afectată chiar și la 6 luni postoperatoriu după intervenții miniminvasive pe abdomen, la pacienții tineri cu DCPO. Cel mai mult au avut de suferit percepția stării de sănătate generală, capacitatea de socializare, suferința emoțională, suferința fizică. Această constatare conferă o importanță suplimentară măsurilor preventive pentru instalarea DCPO.

#### **4.3. Argumentarea măsurilor preventive pentru DCPO la pacienții tineri după intervenții chirurgicale pe abdomen**

Rezultatele studiilor proprii pun în evidență câteva aspecte importante: (1) un singur test neurocognitiv nu este suficient pentru a stabili diagnosticul de DCPO; considerăm că numărul optim este de 5 teste, care vor evalua diferite aspecte ale cogniției. (2) Anumiți factori de risc sau, din contră, protectivi, pot fi identificați de anumite teste neurocognitive, însă nedetectate de altele. Din seria de parametri testați, doar un singur factor de risc a fost nemodificabil: vârsta (peste 55 de ani). Ceilalți factori sunt perfect gestionabili (anxietatea, depresia, calitatea controlului durerii, calitatea somnului, lungimea inciziei cutanate, durata sporită de ventilare pulmonară artificială). Din rândul factorilor protectivi, un rol contributiv semnificativ au demonstrat: informarea, instruirea și încurajarea pacientului, condiționarea pozitivă, preferarea anesteziei neuraxiale în locul celei generale (dacă există posibilitatea unei asemenea alegeri), preferarea tehnicilor endoscopice / miniminvasive chirurgicale, asigurarea unui sejur confortabil în spital. Aceste tehnici nemedicamentoase ar putea fi completate cu administrarea de antiinflamatoare înainte de incizie (notamente, xilină, dexametazon) și mobilizare rapidă postoperatorie. Toate la un loc, reprezintă măsuri eficiente de reducere a riscului de disfuncție cognitivă postoperatorie.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### Concluzii generale:

- 1) Prin studiul propriu, am confirmat că disfuncția cognitivă postoperatorie reprezintă o entitate clinică distinctă, generată de intervenția chirurgicală și anestezie, care este favorizată de o serie de factori de risc, condiții și evenimente perioperatorii specifice, precum și comorbidități, și care se încadrează în clasa tulburărilor cognitive moderate, tranzitorii. Diagnosticul de DCPO a fost stabilit în baza devierii, de cel puțin 1,5 SD de la medie a valorii postoperatorii față de valoarea preoperatorie, în cel puțin 2 teste neurocognitive dintr-un set de 5 teste diferite aplicate.
- 2) Rezultatele studiului ne-au demonstrat că disfuncția cognitivă postoperatorie corespunde următoarelor criterii, elaborate în urma sintezei literaturii de specialitate și, în special, al cercetărilor proprii: (1) apare pe teren neurocognitiv sănătos și se manifestă postoperator *de novo*; (2) se identifică și cuantifică prin devierea cu, cel puțin, 1,5 SD față de medie a cel puțin 2 teste neurocognitive diferite aplicate, dintr-un set de 5; (3) DCPO este o tulburare tranzitorie, reversibilă; (4) DCPO este indusă de intervenția chirurgicală, actul anestezic, tratamentul aplicat, mediul ambiant, specific unității de terapie intensivă (UTI); (5) DCPO este indusă cu contribuția factorilor de risc gestionabili și negestionabili.
- 3) Studiul confirmă că disfuncția cognitivă postoperatorie se poate manifesta la pacienții tineri, fără comorbidități (ASA I-II), chiar și după intervenții chirurgicale de amploare mică și medie pe cavitatea abdominală, fapt ce nu exclude rolul anesteziei; prevalența estimată a DCPO la această categorie de pacienți este cuprinsă, cel mai probabil, în limitele de 3,4%-6,0%.
- 4) Rezultatele studiului propriu au identificat următorii factori de risc pentru inducerea disfuncției cognitive postoperatorii: anxietatea, depresia, durerea intensă perioperatorie, surmenajul, tulburările de somn, incizia mai mare de 10 cm, anestezia totală intravenoasă. Exportul de inflamație din plaga postoperatorie, hiperalgezia opioid-indusă, stările fobico-anxioase și depresive reprezintă mecanisme patofiziologice, implicate în inducerea disfuncției cognitive postoperatorii.
- 5) Prin studiul propriu am demonstrat că DCPO are un impact negativ asupra calității vieții (dimensiunile referitoare la suferința fizică, cea emoțională și capacitatea de socializare) la persoanele tinere care au suportat o intervenție chirurgicală pe abdomen, chiar și la distanța de 6 luni postoperator.
- 6) În baza rezultatelor proprii obținute, a fost demonstrat că informarea, condiționarea pozitivă a pacientului, comunicarea cu personalul medical și persoanele apropiate, asigurarea condițiilor de confort, somn eficient, calmarea durerii, reducerea inflamației prin tehnici chirurgicale miniminvasive și/sau prin administrarea de antiinflamatoare înainte de incizie (notamente, xilină, dexametazon) și mobilizarea

rapidă postoperatorie, reprezintă măsuri eficiente de reducere a riscului de disfuncție cognitivă postoperatorie.

- 7) Problema științifică soluționată în teză constă în identificarea și argumentarea valorilor de departajare „normal-anormal” a testelor neurocognitive, cu elaborarea criteriilor de diagnostic, calcularea prevalenței disfuncției cognitive la persoanele tinere, beneficiare de intervenții chirurgicale pe abdomen. Identificarea factorilor de risc specifici pentru disfuncția cognitivă postoperatorie a contribuit la punerea în evidență a mecanismelor fiziopatologice ale disfuncției cognitive postoperatorii ca: exportul inflamației din plaga operatorie spre sistemul nervos central, surmenajul (corespunde disbalanței de neuromediatorii), stările anxios-depresive, care au argumentat măsurile preventive corespunzătoare.

### **Recomandari practice:**

#### ***La nivel național***

- 1) Faptul că disfuncția cognitivă postoperatorie reprezintă o complicație specifică a actului anestezico-chirurgical, care este favorizată de o serie de factori de risc specifici, identificarea căror necesită o evaluare preoperatorie temeinică, în condiții adaptate, se aduce un argument în plus pentru organizarea și dotarea Clinicilor Ambulatorii de Evaluare Preoperatorie, ca parte componentă inalienabilă a Departamentelor și Secțiilor de Anestezie și Terapie Intensivă, cu seturi și instrumente de testare a funcției cognitive.
- 2) Este necesară elaborarea unui Protocol Clinic Standardizat „*Disfuncția cognitivă postoperatorie*”, cu editarea tipografică a instrumentelor specifice de lucru, destinate medicului anestezist care consultă în Clinica Ambulatorie de Evaluare Preoperatorie – seturile de teste neurocognitive.

#### ***La nivel instituțional***

- 1) Este necesară elaborarea Procedurii Operaționale Standardizate Instituționale „*Disfuncția cognitivă postoperatorie*”, care va descrie succinct entitatea clinică DCPO, criteriile ei de diagnostic, modalitatea de diagnostic, factorii de risc care trebuie verificați, precum și măsurile preventive specifice.
- 2) Instituția medicală va asigura copii tipărite ale testelor neurocognitive, precum și medicamentele necesare prevenției medicamentoase ale DCPO (dexametazon, AINS, lidocaină).

#### ***La nivel de practică clinică cotidiană (la locul de lucru)***

- 1) Având în vedere prevalența de până la 6% a disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri (mai tineri de 55 de ani) după intervenții chirurgicale pe abdomen, se recomandă testarea neurocognitivă preoperatorie de screening doar la pacienții la

care, în timpul consultației de anestezie și evaluării preanestezice, s-au identificat factori de risc specifici pentru disfuncția cognitivă postoperatorie.

- 2) Pacienții mai tineri de 55 de ani, programați pentru intervenții chirurgicale pe abdomen, la care se presupune o incizie de peste 10 cm, care sunt anxioși, surmenați, depresivi, cu insomnie sau somn necalitativ, se recomandă testarea neurocognitivă preoperatorie, cu aplicarea unui set de 5 teste diferite: MMSE, DCT, DSST, RCST și Wechsler.
- 3) Pacienții testați neurocognitiv preoperator vor urma o testare neurocognitivă repetată, la ziua III postoperator, cu aplicarea aceluiași set de teste: MMSE, DCT, DSST, RCST și Wechsler. O atenție sporită va fi atrasă pacienților care au acuzat o durere intensă (peste 5 puncte din 10 pe scorul ratei numerice), o ambulație mai târzie de 48 de ore, un somn necalitativ în următoarele două nopți după intervenție sau care au avut un necesar (consum) sporit de opioizi intraoperatoriu (de ex., peste 1000 mcg de Fentanil).
- 4) Dacă rezultatele postoperatorii a 2 teste neurocognitive din 5 indică devieri mai mari de 1,5 SD față de valorile lor preoperatorii, la pacientul dat se stabilește diagnosticul de disfuncție cognitivă postoperatorie.
- 5) Având în vedere, că o parte dintre mecanismele patofiziologie identificate ale DCPO și unii factori de risc specifici ale DCPO sunt comuni pentru riscul sporit de persistență a durerii postoperatorii peste termenul de 6 luni de zile postoperatoriu, se indică convocarea pacientului peste 3 luni de zile pentru testarea neurocognitivă repetată. În caz de menținere a rezultatelor la nivelul performanțelor zilei 4-7 postoperatorii, se recomandă îndreptarea pacientului pentru o consultație la neurolog.
- 6) Dintre măsurile preventive ale DCPO, o atenție sporită se va acorda calității comunicării cu pacientul, cu condiționarea lui pozitivă, cu explicarea și combaterea fobiilor și stării de anxietate. La inducția în anestezie, până la efectuarea inciziei, pacienților li se va administra intravenos un bolus de 1 mg/kg de Lidocaină, 8 mg de dexametazon și 1 fiolă de AINS. Postoperatoriu, se va încuraja mobilizarea cât mai precoce a pacientului și asigurarea unui somn calitativ, în condiții confortabile.

## **BIBLIOGRAFIE**

- 1 BEDFORD, P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. In: *Lancet*, 1955; 269: 259-63.
- 2 SAVAGEAU, J. *et al.* Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1982; 84: 585-594.
- 3 SHAW, P. *et al.* Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. In: *Quarterly Journal of Medicine*, 1986; 58 (225): 59-68.
- 4 LOPEZ, O. *et al.* Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study. In: *Arch. Neurol.*, 2003; 60 (10): 1385-1389.

- 5 MOLLER, J. and ISPOCD1 investigators. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. In: *The Lancet*, 1998; 351: 857-861.
- 6 RASMUSSEN, L. *et al.* The assessment of postoperative cognitive function. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2001; 45: 275-289.
- 7 MAHANNA-GABRIELLI, E. *et al.* State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. In: *Br. J. Anaesth.*, 2019; 123 (4): 464-478.
- 8 NEWMAN, S. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. In: *Anesthesiology*, 2007; 106 (3): 572-90.
- 9 JOHNSON, T. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. In: *Anesthesiology*, 2002; 96: 1351-7.
- 10 NEWMAN, M. *et al.* Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. In: *New Engl. J. Med.*, 2001; 344: 395-402.
- 11 MONK, T. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*, 2008; 108: 18-30.
- 12 SELNES, O. *et al.* Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? In: *Ann. Thorac. Surg.*, 2009; 88: 445-454.
- 13 MURKIN, J. *et al.* Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. In: *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 59: 1289-95.
- 14 *American Board of Anesthesiology*. Booklet of Information. Raleigh, NC. ABA, 2004.
- 15 KEMOUN, G. et le groupe DeQuaD-RRAC. La récupération rapide après chirurgie (RRAC). Enjeu de santé publique, enjeu pour les patients...enjeu pour la spécialité? *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 2006, 49: 89-91.
- 16 LI, R., ZHANG, Z., PENG, M. *et al.* Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE. In: *J. Surg. Res.*, 2013, nr. 185, pp. 815-24.
- 17 KALB, A. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PLoS One*, 2013; 8 (5): e62679.
- 18 LEUNG, J., SANDS, L., WANG, Y. *et al.* Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. In: *Anesthesiology*, 2007; 107: 406-11.
- 19 MATHEW, J., PODGOREANU, M., GROCOTT, H. *et al.* Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. In: *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007; 49 (19): 1934-1942.
- 20 BROWN, A., WEAVER, L. The dark side of neuroplasticity. In: *Exp. Neurol.*, 2012; 235 (1): 133-141.
- 21 BODOLEA, C. Disfuncția neurocognitivă postoperatorie a pacientului vârstnic. Monografie. Oradea, 2010, p. 49-82.
- 22 BELÎI, A. Reabilitarea postoperatorie accelerată: structuri, procese, rezultate. Autoref. tezei de dr. hab. șt. med. Tipografia Sirius, Chișinău, 2013, 65 p.



## LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

### 1. Articole în reviste științifice

#### 1.1. în reviste din străinătate recunoscute

1.1.1 SEVERIN, G. Diagnostic criteria for post-operative cognitive dysfunction: literature review. In: *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*, 2018; no. 2/12, pp. 88-98. ISSN: 2616-5945.

#### 1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

##### Categoria B

1.2.1 SEVERIN, G. Postoperative cognitive dysfunction: physiopathological aspects and clinical evidence. In: *Moldovan Medical Journal*, 2019; no. 1, pp. 57-63. ISSN: 2537-6373.

1.2.2 SEVERIN, G., BODOLEA, C., BELÎI, A. Determination of diagnostic criteria of postoperative neurocognitive dysfunction: analytical, prospective, cohort study. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, nr. 17/4, pp. 8-20. ISSN: 2345-1467.

1.2.3 RUSU, V., SEVERIN, Gh., RUSU, P., BELÎI, A. Statutul neurocognitiv postoperatoriu al pacienților în funcție de nivelul de bioxid de carbon expirat intra anestezic în colecistectomia laparoscopică: studiu prospectiv, randomizat, experimental. În: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2017, nr. 12 (2), pp. 9-18. ISSN: 2345-1467.

1.2.4 BELÎI, A., SEVERIN, Gh., BELÎI, N., CHESOV, I. Disfuncția cognitivă postoperatorie la tineri după intervenții chirurgicale ușoare pe abdomen: din păcate, există! (studiu-pilot prospectiv, consecutiv, nerandomizat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2012, nr. 3 (35), pp. 204-211. ISSN: 1857-0011.

### 2. Teze în culegeri științifice

#### 2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1 SEVERIN, G. Calitatea vieții la pacienții cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenții pe abdomen: studiu prospectiv, de cohortă. În: *Arta Medica*, 2019; nr. 3 (72), p. 169. ISSN: 1810-1852.

2.1.2 SEVERIN, G. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction in patients after laparoscopic cholecystectomy. În: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*, 2014; vol. 21, suppl. 1. ISSN: 2392-7518.

2.1.3 SEVERIN, G., CHESOV, I., CALPAJIU, A., LOZAN, A. Cognitive status of young adult patient after abdominal surgery: pre vs postoperative assessment. In: *Abstract book MedEspera*, 2012, pp. 156-157. ISBN: 978-9975-57-030-5.

- 2.1.4 SEVERIN, G. *et al.* Prévalence de la dysfonction cognitive postopératoire chez les jeunes après les interventions chirurgicales simples sur abdomen. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2012; no. 47, (supl. 4), pp. 62-63. ISSN: 0041-6940.
- 2.1.5 CHESOV, I., CASIAN, V., BELÎ, A., SEVERIN, G. *et al.* How often there is a lack of discussion about the anaesthetic risk factors during preoperative assessment? În: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*, 2012; vol. 19, supl. 1, p. 47. ISSN: 2392-7518.
- 2.1.6 SEVERIN, G. *et al.* Does influence the anaesthesia the cognitive status of young patient a week after the surgery? În: *Jurnalul Român de Anestezie și Terapie Intensivă*, 2012; vol. 19, supl. 1, p. 47. ISSN: 2392-7518.

### **3. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții**

- 3.1 SEVERIN, G., BELÎ, A. Set de teste neurocognitive (MMSE, DST, DSST, DCT și Color Stroop Test) pentru diagnosticarea disfuncției cognitive postoperatorii. Certificat de inovație nr. 9. În: *Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU*, 2019.
- 3.2 SEVERIN, G., BELÎ, A. Algoritmul de diagnostic al disfuncției cognitive postoperatorii. Certificat de inovație nr. 10. În: *Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU*, 2019.

## ADNOTARE

**Severin Ghenadie. „Disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală: factori de risc și prevenire”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020.**

**Structura tezei:** Teza este compusă din: introducere, patru capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 166 de titluri, 2 anexe, 120 de pagini de text de bază, 13 figuri și 24 de tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** disfuncție cognitivă postoperatorie, testare neurocognitivă, chirurgie abdominală.

**Scopul lucrării:** Elaborarea criteriilor de diagnostic, identificarea factorilor de risc, a măsurilor preventive specifice în disfuncția cognitivă postoperatorie în chirurgia abdominală miniminvazivă la tineri.

**Obiectivele cercetării:** (1) De a identifica valorile de departajare „normal-anormal” prin testare neurocognitivă pre- și postoperatorie, cu elaborarea criteriilor de diagnostic la tinerii cu disfuncție cognitivă postoperatorie. (2) De a estima prevalența și persistența disfuncției cognitive postoperatorii la pacienții tineri după intervenții chirurgicale miniminvazive pe abdomen. (3) De a stabili factorii de risc pentru disfuncția cognitivă postoperatorie la pacienții tineri în intervențiile chirurgicale miniminvazive pe abdomen. (4) De a evalua calitatea vieții pacienților tineri cu disfuncție cognitivă postoperatorie la 6 luni după intervenția chirurgicală miniminvazivă pe abdomen, cu argumentarea strategiilor preventive și gestionarea factorilor de risc în disfuncția cognitivă postoperatorie.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Au fost identificate și argumentate valorile de departajare „rezultat normal vs. anormal” pentru 5 teste cognitive studiate. Au fost stabilite criteriile de diagnostic ale DCPO la pacienții tineri, după intervenții chirurgicale minim invazive pe abdomen. A fost estimată prevalența DCPO, au fost identificați factorii de risc specifici și elaborate măsuri preventive.

**Rezultatul obținut care contribuie la soluționarea problemei științifice importante în teză:** Constă în argumentarea criteriilor de diagnostic ale disfuncției cognitive postoperatorii, fapt care a permis demonstrarea că DCPO se poate manifesta și la tineri după 4-7 zile de la intervenția minim invazivă pe abdomen, are o durată de persistență de până la 6 luni, cu afectarea calității vieții timp de 6 luni.

**Semnificația teoretică:** Constă în elaborarea metodologiei testării neurocognitive, cu identificarea valorilor anormale ale testului, fapt ce a permis elaborarea criteriilor de diagnostic pentru DCPO.

**Valoarea aplicativă:** În baza criteriilor și metodologiei diagnostice elaborate, medicul practician poate identifica factorii de risc specifici și stabili diagnosticul de DCPO. Aplicarea strategiilor preventive recomandate reduce probabilitatea instalării disfuncției cognitive postoperatorii sau reduce din durata și intensitatea ei.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele cercetării au fost implementate în practica clinică a Institutului de Medicină Urgentă și a Spitalului Clinic Municipal nr. 1 din Chișinău, precum și în activitatea didactică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

## SUMMARY

**Severin Ghenadie. "Postoperative cognitive dysfunction in abdominal surgery: risk factors and prevention". Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2020.**

**Structure of the thesis:** The thesis is composed of: introduction, four chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 166 titles, 2 annexes, 120 basic text pages, 13 figures and 24 tables. The obtained results are published in 13 scientific papers.

**Keywords:** postoperative cognitive dysfunction, neurocognitive testing, abdominal surgery.

**Purpose of the study:** Elaboration of diagnostic criteria, identification of risk factors, specific preventive measures in postoperative cognitive dysfunction in minimally invasive abdominal surgery in young people.

**Research objectives:** (1) To identify cut-off values (normal vs. abnormal) by pre- and postoperative neurocognitive testing, with the development of diagnostic criteria in young people with postoperative cognitive dysfunction. (2) To estimate the prevalence and persistence of postoperative cognitive dysfunction in young patients after minimally invasive surgery on the abdomen. (3) To establish risk factors for postoperative cognitive dysfunction in young patients in minimally invasive abdominal surgery. (4) To evaluate the quality of life of young patients with postoperative cognitive dysfunction at 6 months after minimally invasive surgery on the abdomen, arguing preventive strategies and managing risk factors in postoperative cognitive dysfunction.

**Scientific novelty and originality:** Were identified cut-off values (normal vs. abnormal) for 5 studied neurocognitive tests. The diagnostic criteria for POCD in young patients were established after minimally invasive surgery on the abdomen. The prevalence of POCD was estimated, specific risk factors were identified and preventive measures were developed.

**The result obtained that contributes to solving the important scientific problem in the thesis:** It consists in arguing the diagnostic criteria for postoperative cognitive dysfunction, which allowed the demonstration that POCD can occur in young people after 4-7 days after minimally invasive intervention on the abdomen, has a persistence till 6 months, affecting the quality of life for 6 months.

**Theoretical significance:** It consists in the elaboration of the neurocognitive testing methodology, with the identification of test cut-off values, which led to argumentation of diagnostic criteria for POCD.

**Applicative value:** Based on the criteria and diagnostic methodology developed, the practitioner can identify specific risk factors and establish the diagnosis of POCD. The application of recommended preventive strategies reduces probability of POCD or reduces its duration and intensity.

**Implementation of scientific results:** The research results were implemented in the clinical practice of the Institute of Emergency Medicine and the Municipal Clinical Hospital no. 1 from Chisinau, as well as in the didactic activity of *Nicolae Testemitanu* SUMPh.

## АННОТАЦИЯ

Северин Геннадий. «Послеоперационная когнитивная дисфункция в абдоминальной хирургии: факторы риска и профилактика».

Диссертация к.м.н, Кишинев, 2020.

**Структура диссертации:** Диссертация состоит из: введения, четырех глав, общих выводов и рекомендаций, библиографии из 166 наименований, 2 приложений, 120 страниц основного текста, 13 рисунков и 24 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 13 научных статьях.

**Ключевые слова:** послеоперационная когнитивная дисфункция, нейрокогнитивное тестирование, абдоминальная хирургия.

**Цель работы:** Разработка диагностических критериев, выявление факторов риска, специфических профилактических мер при послеоперационной когнитивной дисфункции в малоинвазивной абдоминальной хирургии у молодых людей.

**Задачи исследования:** (1) Определить пороговые значения (нормальные или ненормальные) с помощью до- и послеоперационного нейрокогнитивного тестирования, с разработкой диагностических критериев у молодых людей с ПОКД. (2) Оценить распространенность и продолжительность ПОКД у молодых пациентов после малоинвазивных операций на брюшной полости. (3) Установить факторы риска ПОКД у молодых пациентов при минимально инвазивной абдоминальной хирургии. (4) Оценить качество жизни молодых пациентов с ПОКД через 6 мес. после малоинвазивной операции на брюшной полости, аргументируя профилактические стратегии и управляя факторами риска.

**Научная новизна и оригинальность:** Были определены пороговые значения (нормальный или ненормальный) для 5 изученных когнитивных тестов, также установлены диагностические критерии ПОКД у молодых пациентов, после малоинвазивных операций на брюшной полости. Оценена распространенность ПОКД, определены специфические факторы риска и разработаны меры профилактики.

**Полученный результат, который способствует решению важной научной проблемы в диссертации:** Состоит в обосновании диагностических критериев ПОКД, что позволило продемонстрировать, что она может возникать у молодых людей через 4-7 дней после малоинвазивного вмешательства на брюшной полости, имеет продолжительность до 6 месяцев и снижает качество жизни в течение 6 месяцев.

**Теоретическая значимость:** Заключается в разработке методологии нейрокогнитивного тестирования с определением пороговых значений теста, что привело к аргументации диагностических критериев для ПОКД.

**Практическая значимость:** На основе разработанных критериев и методологии диагностики практикующий врач может определить конкретные факторы риска и установить диагноз ПОКД. Применение рекомендованных профилактических стратегий снижает вероятность ПОКД или сокращает ее продолжительность и интенсивность.

**Внедрение научных результатов:** Результаты исследований внедрены в клиническую практику НИИ скорой помощи и Городской клинической больницы №1 из Кишинева, а также в дидактической деятельности ГУМФ Николае Тестемицану.

## LISTA ABREVIERILOR

AG	– anestezie generală
DCPO	– disfuncție cognitivă postoperatorie
DCT	– testul de conectare a numerelor ( <i>l. engl. digit conection test</i> )
DS	– deviere standard
DSST	– testul substituirii simbolurilor cu numere ( <i>l. engl. digit symbol substitution test</i> )
DST	– testul memorizării numerelor ( <i>sin. Wechsler</i> ) ( <i>l. engl. digit span test</i> )
ISPOCD	– studiul internațional al disfuncției cognitive postoperatorii ( <i>l. engl. international study postoperative cognitive dysfunction</i> )
LR	– raport de verosimilitate ( <i>engl. likelihood ratio</i> )
MMS	– examinarea statutului mini-mental ( <i>l. engl. minimal status examination</i> )
RCST	– testul interferenței culorilor ( <i>l. engl. reedley colour stroop test</i> )
RR	– riscul relativ
SF-36	– forma scurtă a chestionarului de apreciere a calității vieții SF-36
SNC	– sistem nervos central
TIVA	– anestezie intravenoasă totală
UTI	– unitate de terapie intensivă
VPN	– valoare predictivă negativă
VPP	– valoare predictivă pozitivă

**SEVERIN GHENADIE**

**DISFUNȚIA COGNITIVĂ POSTOPERATORIE ÎN CHIRURGIA  
ABDOMINALĂ: FACTORI DE RISC ȘI PREVENIRE**

**321.19 – ANESTEZIOLOGIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

---

Aprobat spre tipar: 10.09.2020

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei: 60×84 1/16

Tiraj: 50 ex.

Comanda nr.

---

Tipografia Sirius SRL  
str. Alexandru Lăpușneanu, 2, Chișinău, MD-2004  
Tel.: + (022) 23 23 52