

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: [616.831-005/009.86]:616-008.9

CIOBANU NATALIA

**PARTICULARITĂȚI PATOGENICE ALE ACCIDENTULUI VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC**

SPECIALITATEA 321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2020

Teza a fost elaborată la catedra de neurologie nr. 2 a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

Stanislav Groppa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM

Consultant științific:

Lucia Ciobanu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Referenți oficiali:

Pendefunda Liviu, doctor în științe medicale, profesor universitar (România),

Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Componență Consiliul Științific Specializat:

Pascal Oleg, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Zota Eremei, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Odobescu Stela, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Vataman Eleonora, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Vișnevschi Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar,

Odainic Olesea, doctor în științe medicale.

Susținerea tezei va avea loc la 23 decembrie 2020, ora 14:00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 321.05-120 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC.

Rezumatul a fost expediat la _____ 2020.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,

Zota Eremei, dr.șt. med., conf. univ. _____

Conducător științific,

Groppa Stanislav, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM _____

Consultant științific,

Ciobanu Lucia, dr. hab. șt. med., conf. cercet. _____

Autor

Ciobanu Natalia _____

CUPRINS

| | |
|--|-----------|
| Repere conceptuale ale cercetării..... | 4 |
| Conținutul tezei | 9 |
| 1. Actualități în domeniul dereglărilor metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral..... | 9 |
| 2. Materiale și metode de studiu..... | 9 |
| 3. Caracteristica clinică a pacienților din loturile studiate..... | 12 |
| 4. Caracteristica markerilor imuno-inflamatori, afectării cerebrale ischemice, a stresului oxidativ și disfuncției endoteliale la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic..... | 16 |
| 5. Statutul vascular al pacienților din loturile studiate. Examenul ecografic prin doppler-duplex al vaselor carotidiene, segmentul extracranian..... | 20 |
| 6. Concluzii generale și recomandări practice..... | 25 |
| Bibliografie..... | 27 |
| Lista publicațiilor autorului la tema tezei..... | 28 |
| Lista abrevierilor | 31 |
| Adnotare | 32 |
| Аннотация | 33 |
| Summary..... | 34 |

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Accidentul vascular cerebral (AVC) este una din cele mai importante probleme de sănătate publică, cu un puternic impact socio-economic la nivel mondial, fiind totodată și o cauză majoră a dizabilităților în țările înalt dezvoltate. AVC este a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate în lume [1, 2]. Ponderea AVC în structura bolilor cerebro-vasculare în Republica Moldova, în medie, constituie 25,0%. Media incidenței prin AVC, în perioada 2004-2014, a fost egală cu 9,5 cazuri la 10000 locuitori. Media mortalității prin AVC, integral pe republică constituie 201,2 cazuri la 100000 de locuitori [3, 4]. Incidența actuală a accidentelor vasculare cerebrale și lipsa unor măsuri eficiente de tratament au dus la necesitatea aprofundării cercetării factorilor de risc. Analiza factorilor majori de risc pentru AVC-urile ischemice evidențiază faptul că un loc important între aceștia îl ocupă unele componente definitorii ale sindromului metabolic sau aflați în strânsă relație cu acesta, precum: hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, diabetul zaharat, inactivitatea fizică, boala coronariană, prezența markerilor biologici de inflamație [6-8].

Descrierea situației în domeniul și identificarea problemelor de cercetare. Sindromul metabolic (SM) reprezintă o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebrovasculară în particular. La ora actuală, denumirea recomandată este de „sindrom metabolic“ și se utilizează definiția propusă în 2009 de Asociația Americană de Cardiologie, Federația Internațională de Diabet Zaharat și Institutul Național al Inimii, Plămânului și Sângelui [6, 9-14].

Asocierea dintre sindromul metabolic și AVC ischemic este mai mică decât în cazul bolii coronariene cardiace. În ghidurile pentru profilaxia primară a evenimentelor vasculare, realizate de Asociația Americană de Cardiologie și Asociația Americană de Stroke, SM este încadrat ca un factor de risc mai puțin documentat [15, 16]. Prevalența ridicată a sindromului metabolic în populație sugerează că legătura sa cu AVC este cu siguranță relevantă pentru a avea o mai bună înțelegere etiologică și pentru a identifica indivizii cu risc crescut pentru AVC [17-19].

Scopul: cercetarea particularităților complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în relație cu markerii afectării cerebrale ischemice, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană și elaborarea unor criterii pentru prognozarea evoluției evenimentelor cerebrovasculare în efortul de a dezvolta precoce metode terapeutice de prevenție primară și secundară.

Obiectivele lucrării:

1. Evidențierea caracteristicilor clinice și a spectrului factorilor de risc la pacienții cu AVC ischemic cu și fără sindrom metabolic.

2. Identificarea fenotipurilor carotidiene și asocierea acestora cu plăci aterosclerotice la pacienții cu AVC ischemic cu sau fără sindrom metabolic.
3. Determinarea corelației dintre nivelul markerilor proinflamatori, indicatorii metabolismului lipidic și glucidic, parametrii antropometrici și markerii de afectare aterosclerotică a vaselor carotide la pacienții cu AVC.
4. Cercetarea dinamicii markerilor afectării cerebrale ischemice, a stresului oxidativ și glucotoxicității în faza acută a evenimentului vascular la pacienții cu și fără sindrom metabolic și corelarea lor cu dinamica deficitului neurologic cu evidențierea rolului acestora în prognozarea recuperării funcționale a pacienților cu AVC.
5. Elaborarea în baza datelor obținute a unor criterii pentru prognozarea evoluției evenimentelor vasculare cerebrale în efortul de a dezvolta precoce metode terapeutice de prevenție primară și secundară.

Materiale și metode: Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării s-a efectuat studiu de cohortă ce a inclus 2 loturi de pacienți cu AVC ischemic: unul cu SM care a cuprins 102 bolnavi și al doilea fără manifestări de SM, constând din 108 participanți. **Analiza statistică a datelor** s-a realizat utilizând programele EXCEL și aplicația XLSTAT. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea lui $p < 0,05$. Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Pentru a determina valorile predictive ale markerilor biologici s-au analizat curbele ROC, s-a calculat aria de sub curbă prin intermediul aplicației XLSTAT. Riscul relativ (RR) și eroarea standard, intervalul de încredere (CI) 95% sunt calculate conform recomandărilor Altman, 1991.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a realizat în premieră în Republica Moldova un studiu al complexului de dereglări metabolice la pacienții cu AVC ischemic cu stabilirea relațiilor dintre factorii de risc ce compun SM, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană. S-au evidențiat corelația dintre prezența factorilor de risc, parametrii antropometrici, markerii biologici ai inflamației, indicatorii metabolismului lipidic și glucidic cu markerii de afectare aterosclerotică a carotidilor. S-a calculat riscul relativ al afectării vaselor carotide la pacienții cu diabet zaharat (DZ) și cu SM. S-au cercetat biomarkerii afectării cerebrale ischemice în faza acută și rolul acestora în prognozarea recuperării funcționale. S-au elucidat valorile hsPCR, proteinei S-100 β și MMP-9 în prognozarea evoluției AVC ischemic. S-a calculat riscul relativ de dezvoltare pe parcursul vieții a DZ în funcție de prezența DZ la rudele de gradul 1.

Problema științifică soluționată constă în stabilirea unei relații complexe între factorii de risc ce constituie SM cu biomarkerii afectării cerebrale ischemice și markerii afectării aterosclerotice a carotidelor la pacienții cu AVC ischemic. Identificarea acestor factori de risc va contribui la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, fapt ce va permite reducerea numărului de pacienți cu SM și, respectiv, cu AVC ischemic, patologii care sunt la moment pe un trend ascendent.

Importanța teoretică.

Rezultatele cercetării au demonstrat rolul unui spectru de factori de risc pentru AVC ischemic, precum HTA prezent în proporție de 98,04% din pacienți, supraponderabilitate/obezitate – 84,3% și dislipidemie 66,7%. S-a arătat rolul factorilor de risc de tip metabolic asupra structurii peretelui vascular carotidian.

S-a evidențiat rolul major genetic al moștenirii DZ, demonstrând un risc de 7,79 ori mai mare de dezvoltare a diabetului zaharat la persoanele cu rude diabetice de gradul unu.

S-au obținut date obiective noi în ceea ce privește dinamica markerilor stresului oxidativ, a inflamației, disfuncției endoteliale, markerilor afectării cerebrale ischemice în primele 48 ore de la debutul AVC ischemic și evoluția biomarkerilor pe parcursul a 7 zile de tratament. S-au evidențiat corelații strânse dintre biomarkerii afectării cerebrale ischemice și gradul de deficit neurologic care a permis elaborarea ulterioară a unor criterii de predicție a evoluției deficitului neurologic și al complicațiilor, acestea, pe viitor dictând tactica de tratament. S-a arătat că pacienții cu SM prezintă un grad de expresie al inflamației mai mare, manifestat prin valori semnificativ statistic elevale ale IL-6 și hsPCR, s-a observat o corelație pozitivă între acești indicatori și valorile IMT ($r=0,45$, respectiv $r=0,38$), plăcile ateromatoase la nivelul segmentului extracranian al arterelor carotide întâlnindu-se cu o frecvență de 2 ori mai mare comparativ cu lotul de control.

Valoarea aplicativă a lucrării.

Rata înaltă a factorilor de risc constituenți ai SM la pacienții cu AVC ischemic constatată în prezentul studiu, impune necesitatea screening-ului obligatoriu pentru acest sindrom la toți pacienții cu sau fără AVC ischemic, rezultatele studiului confirmând și semnificația hipertensiunii arteriale, obezității/supraponderabilității, dislipidemiei și insulinoresistenței ca componente a SM, conform consensului Asociației Americane de Cardiologie, Federației Internaționale de Diabet Zaharat și Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui (2009).

Această cercetare demonstrează gradul de expresie semnificativ statistic mai exprimat al inflamației sistemice și al stresului oxidativ la pacienții cu SM, de asemenea la această categorie

de pacienți cu o frecvență de 2 ori mai mare s-au întâlnit plăci ateromatoase la nivelul arterelor carotide, pe când în grupul de control cu o frecvență mai mare a fost prezentă fibrilația atrială și tabagismul.

Grație acestui studiu de cohortă s-au obținut date noi ce țin de oportunitatea și utilitatea aprecierii unor biomarkeri specifici ca: catalazei, ceruloplasminei, AGE, AOPP, hsPCR, IL-1 β , MMP-9, proteinei S-100, care ar deține un rol de predictor în evoluția evenimentelor vasculare majore la pacienții cu SM sau fără SM.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Ponderea factorilor de risc de tip dismetabolic la grupul general de studiu a fost după cum urmează: un singur factor de risc de tip dismetabolic a fost identificat la 17% pacienți, 2 factori de risc la 34,3%, 3 factori de risc 25,2%, 4 factori de risc 19,5%, iar 5 factori de risc 3,8%. În grupul de control cea mai frecventă combinație a factorilor de risc a fost hipertensiunea arterială și obezitatea abdominală întâlnită la 62%, iar în grupul de bază aceeași combinație de factori de risc s-a constatat în 95% cazuri.
2. Valorile hsPCR și IL-6, AOPP și AGE au fost semnificativ statistic elevate în grupul de pacienți cu AVC ischemic și SM, pe când ale factorilor antioxidanți precum ceruloplasmina și catalaza au fost diminuate, ceea ce ar demonstra gradul de expresie al inflamației sistemice și al stresului oxidativ mai înalt la această categorie de pacienți.
3. Concentrațiile citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, IL-10) au corelat cu deficitul neurologic, dar sunt necesare studii viguroase pentru a demonstra rolul acestora în prognosticul recuperării funcționale la victimele unui AVC.
4. Concentrațiile hsPCR, MMP-9 și ale Proteinei S-100 β pot fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza evoluția evenimentului vascular, iar concentrațiile IL-1 β și MMP-9 ar putea fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza transformarea hemoragică a focarului ischemic.
5. În studiul de față s-a arătat că pacienții cu sindrom metabolic prezintă valori ale IMT și ale diametrului intern al arterei carotide comune semnificativ mai mari decât subiecții fără sindrom metabolic. Stenoza arterelor carotide $\geq 50\%$ s-a întâlnit cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare la pacienții cu SM.
6. Fenotipul carotidian 3 s-a înregistrat la mai mult de jumătate din pacienții cu SM (59,8%), acest fenotip asociind plăci cu stenoza severă în 57,4% cazuri, iar fenotipul 1 a predominat la pacienții fără SM (62,9%), frecvența plăcilor cu stenoza $\geq 50\%$, întregându-se la 20,5% pacienți.

7. Diagnosticul și managementul corect al SM reprezintă o parte importantă a profilaxiei AVC. Rezultatele obținute ne sugerează faptul că clusterul de factori de risc constituenți ai SM se asociază cu alterarea structurii arterelor carotide, aceste modificări explicând relația dintre SM și riscul înalt al patologiilor cardio-cerebro-vasculare.

Implementarea rezultatelor științifice s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de neurologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Neurologie BCV și a Laboratorului științific de Boli cerebrovasculare și Epilepsie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele de esență ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice: al V-lea Congres al Neurologilor din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2015); The 6th European Teaching Course on Neurorehabilitation (Cluj-Napoca, 2016); Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, studenților și rezidenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2016, 2018); The 26th European Stroke Conference (Berlin, 2017); The 3rd Congress of the European Academy of Neurology (Amsterdam, 2017); XXIII World Congress of Neurology (Kyoto, 2017); al VI-lea Congres al Neurologilor și Neurochirurgilor (Chișinău, 2017); The 4th Congress of the European Academy of Neurology (Lisabona, 2018); The 4th European Stroke Organisation Conference (Gothenburg, 2018).

Materialele tezei au fost discutate și aprobate la ședința comună a Catedrei Neurologie nr. 2 a IP USMF „N. Testemițanu” din 19 septembrie 2018 (proces verbal nr. 2); la ședința Seminarul științific de profil „Neurologie clinică – 321.05, Neurochirurgie – 321.21, Neuroștiințe (inclusiv psihofiziologie) – 312.02” din cadrul IP USMF „N. Testemițanu” din 11 octombrie 2018 (proces verbal nr. 2).

Publicații la tema tezei.

Materialele studiului au fost reflectate în 26 lucrări științifice, inclusiv 12 articole au fost publicate în edițiile unor reviste de circulație națională, 3 publicații ca monoautor, 2 articole în reviste internaționale, prezentări și comunicări rezumative la 2 conferințe științifice naționale, 7 conferințe științifice internaționale și 4 congrese internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este constituită din următoarele compartimente: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 190 surse și 5 anexe. Lucrarea este expusă pe 110 de pagini text de bază și include 37 tabele, 29 figuri.

Cuvinte-cheie: Accident vascular cerebral, sindrom metabolic, factori de risc, biomarkeri, artere carotide.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ACTUALITĂȚI ÎN DOMENIUL DEREGLĂRILOR METABOLICE LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC.

Acest capitol cuprinde o sinteză succintă a datelor din literatură cu referire la realizările și problematica domeniului de interes investigațional. Sunt prezentate datele epidemiologice ale AVC și SM la nivel mondial, factorii de risc, ipotezele etiopatogenice ale maladiei bazate pe suportul științific contemporan, este elucidată evoluția conceptelor despre SM și criteriile de diagnostic. Este descrisă corelația clinico-patogenetică dintre sindromul metabolic și riscul cerebrovascular. Un subcapitol aparte este dedicat citokinelor inflamatorii: este elucidat mecanismul de acțiune ale acestora și rolul acestora în AVC. Un alt subcapitol este dedicat investigației prin Doppler-duplex al vaselor extracraniene carotidiene: utilitatea măsurării complexului intimă–medie, gradarea stenozei carotidiene și clasificarea plăcilor ateromatoase. Revista literaturii de domeniu denotă faptul că sindromul metabolic reprezintă o constelație de factori de risc strâns înrudiți pentru boala cardiovasculară în general și cerebrovasculară în particular, iar prevalența SM în populația generală este de circa 24%-35% la persoanele adulte și este în continuă creștere [9, 10]. SM asociază cu un risc crescut de AVC acut ischemic, non-embolic, la pacienții în vârstă. Dată fiind prevalența ridicată a SM în populație, evaluarea asocierii sale cu AVC este cu siguranță relevantă pentru a avea o mai bună înțelegere etiologică a cauzelor AVC și pentru a identifica indivizii cu risc crescut pentru AVC [7].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

În prezenta cercetare a fost proiectat un studiu de cohortă care a inclus 210 pacienți cu AVC ischemic, internați în secția Neurologie BCV a IMSP IMU în perioada 13 iunie 2016–24 noiembrie 2017. Pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de prezența/absența SM: lotul de bază a cuprins 102 bolnavi cu sindrom metabolic, iar al doilea lot a constat din 108 pacienți fără sindrom metabolic, dar care, la rândul său, puteau prezenta fie unul, doi sau nici un factor de risc constituent al SM.

Toți pacienții au fost supuși următoarelor examinări:

- **anchetării:** a fost utilizată ancheta de estimare a factorilor de risc pentru AVC, elaborată în cadrul Laboratorului de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie de către Groppa S., Zota E., Efremova D., ș. a. în 2015. Informațiile din fișă au cuprins: date personale (nume, prenume, vârstă, sex, ocupație, reședința, proveniența etnică), acuzele la internare, istoricul bolii actuale

(timpul scurs din momentul debutului până la adresare, tip de debut, tip de adresare), factori de risc habituali pentru un eveniment vascular acut (activitatea fizică, cultura alimentației, tabagismul, consumul de alcool), antecedente personale (accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor în anamneză, infarct miocardic, fibrilație atrială, cardiopatie ischemică, valvulopatie, stenoză a vaselor magistrale, obezitate, dislipidemie, migrenă, dereglări de somn ș.a.) și eredocolaterale semnificative (hipertensiune arterială, diabet zaharat, accident vascular cerebral, infarct miocardic),

- **clinic antropometric** (tală, masa corporală, circumferința abdominală, indicele masei corporale), valorile TA,

- statusul **neurologic** a fost evaluat utilizând scalele NIHSS, Rankin, indicele Barthel, clasificările TOAST și Bamford/Oxford,

- de **laborator**: analiza generală a sângelui, metabolismul lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, trigliceride, LDL-colesterol, indicele de aterogenitate s-a calculat conform formulei propuse de Климов А. Н. și Никульчева Н. Г. în 1999; metabolismul glucidic: glicemia a jeun, insulina bazală, produșii finali de glicozilare avansată (AGE). S-au examinat și câțiva indicatori caracteristici sistemului de hemostază: indexul protrombinic, timpul de trombină, timp de tromboplastină parțial activă, fibrinogenul; s-au evaluat markerii activității imuno-inflamatorii: TNF alfa, hsPCR, IL-1 β , IL-6, IL-10; markerii stresului oxidativ: produșii finali de oxidare avansată (AOPP), ceruloplasmina, catalaza; metaboliții oxidului nitric: NO₂, NO₃; markerii afectării cerebrale ischemice: metaloproteinaza-9, S-100 β , citokinele inflamației. Markerii activității imuno-inflamatorii, markerii stresului oxidativ, metaboliții oxidului nitric, markerii afectării cerebrale ischemice au fost studiați în primele 48 ore de la debutul bolii și la a 7-ea zi de tratament.

Toți pacienții au fost supuși examenului **imagistic** (Doppler-duplex al vaselor extracraniene cu constatarea la nivelul arterelor carotide comune a complexului intimă–medie (IMT), prezența și morfologia plăcii ateromatoase, prezența și gradul stenozării arterei carotide. A fost utilizat protocolul de examinare prin ecografie al segmentului extracranian al arterelor carotide elaborat de către Laboratorului de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie (Groppa S., Zota E., Efremova D., ș. a., 2015).

Critetiile de includere în cercetare au fost:

- Acordul informat în formă scrisă al pacientului.
- Pacienți cu AVC ischemic.
- Timpul de adresare de la debutul bolii până la internare până la 48 h.

- TC cerebrală.
- Vârsta > 18 ani.

Criterii de excludere a pacienților din studiu:

- Lipsa acordului informat al pacientului.
- AVC hemoragic.
- Hemoragie subarahnoidală.
- Alte patologii (ne-vasculare) ale sistemului nervos.
- Timpul de adresare de la debutul bolii > 48 h.
- Pacienții cu vârsta de până la 18 ani.
- Pacienții cu diabet zaharat de tipul 1 insulinodependent.
- Pacienții cu patologie somatică în faza decompensată, insuficiență renală sau hepatică, insuficiență cardiacă avansată (gradul IV NYHA), infarct miocardic și AVC suportat pe parcursul ultimului an, patologii oncologice sau alte maladii severe.
- Pacienții supuși tratamentului de recanalizare vasculară.
- Pacienții cu deficit neurologic sever (NIHSS >14).

Analiza statistică a datelor s-a realizat utilizând programele EXCEL și aplicația XLSTAT cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul T-criteriu de selecții coerente. Studiul interacțiunii dintre parametrii cantitativi s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Statistic semnificativă în cazul tuturor metodelor de analiză a fost considerată valoarea lui $p < 0,05$. Pentru a determina valorile predictive ale markerilor biologici s-au analizat curbele ROC, s-a calculat aria de sub curbă prin intermediul aplicației XLSTAT. Riscul relativ (RR) și eroarea standard, intervalul de încredere (CI) 95% sunt calculate conform recomandărilor Altman, 1991.

Metoda de calculare a valorilor predictive.

Curbele de evaluare a capacității unui test de diagnostic de a diferenția subiecții sănătoși de subiecții bolnavi (Receiver-operating characteristic curves) reprezintă o modalitate excelentă de a compara testele diagnostice. Suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC este o reflectare a capacității testului diagnostic de a distinge pacienții cu sau fără boală/complicație. Cu cât suprafața este mai mare, cu atât testul este mai perfect. Acuratețea testului de diagnostic utilizând sistemul de punctare **AUROC** este după cum urmează: 0,9-1,0 – excelentă; 0,8-0,9 – bună; 0,7-0,8 – echitabil/rezonabil; 0,6-0,7 – slab; 0,5-0,6 – eșuat.

3. CARACTERISTICA CLINICĂ A PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE

Acest capitol prezintă o caracteristică detaliată a lotului general de studiu și compară cele 2 grupe de studiu conform datelor demografice, modul de viață, antecedente patologice și ereditare, dă o caracteristică clinică și a rezultatelor investigațiilor paraclinice.

Vârsta medie a persoanelor luate în studiu în lotul general a constituit $66,99 \pm 8,48$ ani. Grupa de vârstă cea mai frecvent întâlnită a fost cuprinsă între 61-70 ani (48%), fiind urmată de grupa de vârstă 71-80 ani (28%). Din numărul total de 210 participanți, bărbați au fost 104 (49,5%) cu vârsta medie $64,74 \pm 8,51$ ani, iar femeii au fost 106 (50,5%), cu vârsta medie $69,2 \pm 7,89$ ani, s-a constatat o diferență semnificativă statistic între vârstele femeilor și a bărbaților ($p=0,00011$). Ceea ce ține de debutul deficitului neurologic focal ce ar sugera debutul unui AVC, majoritatea pacienților au solicitat ajutor medical la un interval de 1-3 ore de la debutul maladiei (32,5%), dar un număr semnificativ de bolnavi s-au adresat după ajutor peste 24 ore de la apariția manifestărilor clinice (21,4 %).

Modul de viață la cele două grupe de studiu nu a diferenciat în ceea ce privește efortul fizic efectuat și consumul de alcool, s-a observat că în grupul de control au predominat pacienții fumători (17,6% vs. 10,7%) și ușor ex-fumătorii (29,6% vs. 27,4%) și cu o frecvență mai înaltă s-au înregistrat pacienți cu consum sporit de grăsimi de origine animalieră (**tabelul 3.1**). În ceea ce privește antecedentele patologice în grupul de control au predominat pacienții cu FA (33,3% vs. 17,64%) și IM în antecedente (11,1% vs. 6,8%), dar în grupul de bază cu DZ (60,8% vs. 0,92%) și CPI (65,7% vs. 51,8%).

Din categoria pacienților ce au declarat că au rude de gradul 1 cu diabet zaharat, 47 sufereau la momentul includerii în studiu de DZ, ceea ce reprezintă 82,45% din grupul de pacienți diabetici ce au rude de gradul 1 cu DZ, aceasta ne demonstrează rolul major genetic al moștenirii DZ. Persoanele cu rude gradul unu cu diabet zaharat tip 2 au risc de 7,79 mai mare de dezvoltare a diabetului ($RR=7,79$, $CI_{95\%} 4,1-14,5$, $z=6,4$). Numărul pacienților normoponderali, estimat prin utilizarea valorilor IMC a fost unul destul de mic (15,7%, $n=66$), restul pacienților fiind sau supraponderali sau obezi (**tabelul 3.2**). În grupul de bază au fost identificați 3,9% (4 pacienți) normoponderali, 24,5 % ($n=25$) supraponderali, 34,3% ($n=35$) obezi gr.1, 24,5% ($n=25$) obezi gr.2, 13,7% ($n=14$) obezi gr.3, iar în lotul de control 26,8% ($n=29$) normoponderali, 37,9% ($n=41$) supraponderali, 19,44% ($n=21$) obezi gr.1, 12% ($n=13$) obezi gr.2, 2,8 % ($n=3$) obezi gr.3. Obezitatea abdominală în grupul de control s-a constatat la 85,2% ($n=46$) femei și 38,8% ($n=21$) bărbați, iar în grupul de bază 100% femei ($n=52$) și 91,8% ($n=45$) bărbați.

Tabelul 3.1. Caracteristica lotului de studiu, conform factorilor comportamentali de risc vascolari și antecedentelor patologice

| | Lot de bază (102) | Lot control (108) | P |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Activitatea fizică | | | |
| Ușoară | 51 (50%) | 47 (43,5%) | 0,07 |
| Medie | 51 (50%) | 59 (54,62%) | 0,14 |
| Grea | | 2 (1,85%) | |
| Alimentația | | | |
| Vegetariană | 3 (2,9%) | 4 (3,7%) | 0,66 |
| Consum sporit de grăsimi animaliere | 14 (13,72%) | 22 (20,37%) | 0,03 |
| Consum sporit de proteină animalieră | 31 (30,4%) | 35 (32,4%) | 0,23 |
| Echilibrată | 54 (52,9%) | 47 (43,5%) | 0,09 |
| Tabagism | | | |
| fumători | 11 (10,78%) | 19 (17,59%) | 0,023 |
| <10 țigări/zi | 2 (1,96%) | 3 (2,77%) | 0,44 |
| 10-20 țigări/zi | 4 (3,92%) | 11 (10,2%) | 0,012 |
| >20 țigări/zi | 5 (4,9%) | 5 (4,6%) | 0,61 |
| ex-fumători | 28 (27,4%) | 32 (29,6%) | |
| nefumători | 63 (61,76%) | 57 (52,77%) | 0,13 |
| Consum de alcool | | | |
| Nu consumă | 53 (51,96%) | 45 (41,66%) | 0,06 |
| Consum cu moderație | 46 (45,09%) | 61 (56,48%) | 0,05 |
| Abuz de alcool | 3 (2,94%) | 2 (1,85%) | 0,66 |
| Antecedente patologice | | | |
| AIT în anamneză | 1 (0,98%) | 2 (1,85%) | 0,44 |
| AVC ischemic | 16 (15,68%) | 20 (18,51%) | 0,54 |
| AVC hemoragic | 0 | 2 (1,85%) | |
| Susțin că suferă de HTA | 96 (94,11%) | 94 (87,03%) | 0,53 |
| Susțin că suferă de FA | 18 (17,64%) | 36 (33,33%) | 0,023 |
| Susțin că au suferit un IM | 7 (6,86%) | 12 (11,11%) | 0,15 |
| Susțin că suferă de CPI | 67 (65,6%) | 56 (51,85%) | 0,05 |
| Susțin că suferă de DZ | 62 (60,78%) | 1 (0,92%) | <0,001 |

Tabelul 3.2. Caracteristica celor 2 grupe de studiu în funcție de datele morfometrice

| | Lot de bază | Lot control | Valoarea lui p |
|-------------------------------|-------------|--------------|----------------|
| Circumferința abdominală (cm) | 105,7±11,6 | 94,97±12,24 | <0,001 |
| Talia (cm) | 165±12,71 | 165,61±12,71 | 0,68 |
| Greutatea (kg) | 92,79±15,25 | 78,75±15,58 | <0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 33,8±5,84 | 28,9±5,59 | <0,001 |
| TA sistolică (mmHg) | 145,77±18,4 | 142,17±16,5 | 0,14 |
| TA diastolică (mmHg) | 84,9±7,92 | 84,49±7,57 | 0,7 |

În urma comparării manifestărilor clinice ale patologiei neurologice în cele două grupuri de studiu s-a constatat o ușoară predominare a afectării unui hemicorp exprimat prin hemipareză/hemiplegie și sindrom hemisenzitiv la pacienții grupului de bază, iar la lotul de control cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare s-a întâlnit sindromul atactic și bulbar, posibil datorită faptului că în grupul de bază cu o frecvență ușor mai mare a fost afectată circulația anterioară, pe când în celălalt grup cu o frecvență mai înaltă - circulația posterioară.

În studiul efectuat dislipidemia a fost prezentă la un număr mare de pacienți, un procent de 66,6% (144 pacienți) au prezentat hiperlipidemie. Pentru întreg lotul de pacienți, dislipidemia cea mai frecvent întâlnită a fost cea mixtă (25,23%, 53 pacienți) urmată de hipercolesterolemie diagnosticată la 23,8 % (50 participanți). Hipertrigliceridemie izolată au prezentat 10,95 % (23 pacienți). LDL-colesterol elevat izolat s-a determinat la 6,7% (14 bolnavi). Indice de aterogenitate cu valoarea ce a depășit valoarea considerată normală (>3), s-a constatat la 19,5% (n=41). În lotul de bază au fost identificați 77 subiecți (75,5%) cu dislipidemie pe când în lotul de control 63 (58,3%). La lotul de bază a predominat dislipidemia mixtă (26,5%, n=27), fiind urmată de hipertrigliceridemie (19,6%, n=20) și hipercolesterolemie (18,6%, n=19), LDL-colesterol elevat izolat la grupul de bază s-a întâlnit în 10,8% cazuri (n=11), pe când la lotul de control a predominat hipercolesterolemia (24% din numărul de pacienți fără SM, n=26), fiind urmată de dislipidemia mixtă (22,2%, n=24) și LDL-colesterol elevat izolat (9,2%, n=10).

Conform clasificării clinico-imagistice Bamford/Oxford (1991) cea mai frecventă formă a AVC ischemic a fost afectarea parțială a circulației anterioare (131 pacienți; 62%), fiind urmată de afectarea circulației posterioare (45 pacienți; 22%) și AVC lacunar (26 pacienți; 12,0%), cea mai rară formă în studiul nostru fiind afectarea circulației anterioare totale (8 pacienți; 4,0%), 3 din cei 8 pacienți cu afectare totală a circulației anterioare au prezentat SM, dintre care 2 au decedat în decurs de 4 zile de la internare. Comparând cele două loturi în funcție de tipul AVC

ischemic, am observat că în lotul de bază au predominat cele cu afectarea parțială a circulației anterioare și cele lacunare, pe când în lotul control – afectarea parțială a circulației anterioare și de 2 ori mai frecvent s-a întâlnit afectarea circulației posterioare.

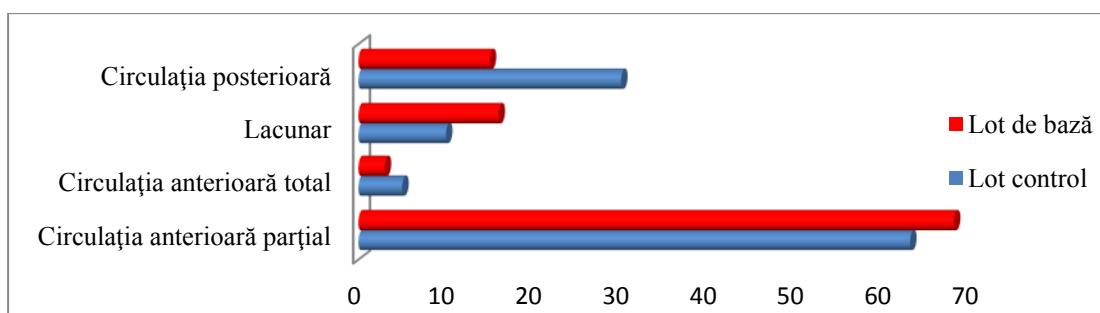


Fig. 3.1. Repartizarea în funcție de subtipul de accident vascular cerebral utilizând clasificarea Bamford/Oxford (%).

Conform clasificării TOAST (1993) cea mai frecventă formă a AVC ischemic a fost macroangiopatia (80 pacienți; 38%), fiind urmată de AVC de origine cardioembolică (56 pacienți; 27%) și microangiopatia (26 pacienți; 12%), 48 (23%) cazuri au fost de origine neidentificată, iar cazuri de AVC ischemic de altă origine nu s-au înregistrat. Deci în lotul de bază au predominat pacienții cu AVC de origine aterotrombotică (45%), cardioembolică (21,6%) și lacunară (15,7%), pe când în lotul de control cu o frecvență similară s-a întâlnit AVC de origine cardioembolică (31,5%) și macroangiopată (31,5%), fiind urmate de AVC de etiologie nedeterminată (27,8%) (**fig. 3.2**).

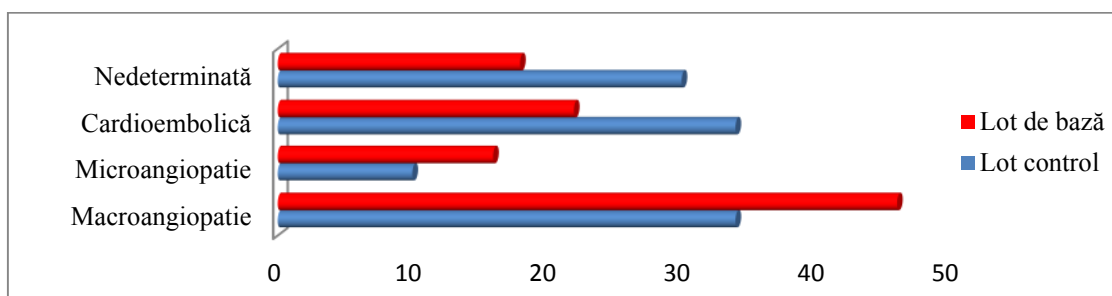


Fig. 3.2. Repartizarea în funcție de subtipul de accident vascular cerebral ischemic utilizând clasificarea TOAST (%).

Valorile medii ale deficitului neurologic conform scalei NIHSS la pacienții lotului de bază la internare au fost $8,91 \pm 4,73$, la a 7-ea zi de la internare – $7,36 \pm 4,34$, iar la externare – $6,56 \pm 3,92$, pe când la lotul control a fost $8,07 \pm 3,79$ la internare, la a 7-ea zi – $6,73 \pm 3,88$, iar la externare – $6,04 \pm 3,81$. Valorile lui NIHSS au fost ne semnificativ statistic mai mari la lotul de bază atât la internare ($p=0,27$), la a 7-ea zi ($p=0,56$), cât și la externare ($p=0,42$), în comparație cu lotul de control.

Ponderea pacienților cu un singur factor de risc de tip dismetabolic în grupul general de

studiu a fost 17% (36 pacienți), cu 2 factori de risc 34,3% (n=72), cu 3 factori de risc 25,2% (n=53), cu 4 factori de risc 19,5% (n=41), iar cu 5 factori de risc 3,8% (n=8). Din categoria de pacienți cu un singur factor de risc de tip dismetabolic, pacienții incluși în studiu fie că prezentau obezitate abdominală (n=2, 5,55%), fie valori elevate ale TA (n=34, 88,8%), 14 (38,9%) bolnavi au prezentat FA pe traseul ECG, iar 11 (30,5%) erau fumători. Din grupul de pacienți cu 2 FR, obezitate viscerală s-a constatat la 65 (90,27%), toți pacienții au prezentat valori crescute ale TA (100%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 5 (6,94%), hipo-HDL colesterol la un pacient (1,4%), diabet zaharat tip 2 s-a depistat la un pacient, 8 persoane au prezentat tabagism (11,11%), și 21 FA (29,2%). Din grupul celor cu 3 FR obezitate viscerală s-a constatat la 48 (90,6%), toți pacienții au prezentat valori crescute ale TA (100%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 31 (58,5%), hipo-HDL colesterol la 19 pacienți (35,8%), diabet zaharat tip 2 s-a observat la 20 pacienți (37,7%), 8 persoane au prezentat tabagism (15,1%), și 11 FA (20,75%). Din grupul bolnavilor cu 4 FR obezitate viscerală s-a constatat la toți participanții (100%), 39 pacienții au prezentat valori crescute ale TA (95,12%), hipertrigliceridemie s-a depistat la 38 (92,6%), hipo-HDL colesterol la 7 pacienți (17,07%), diabet zaharat tip 2 s-a depistat la 35 pacienți (85,4%), 2 persoane au prezentat tabagism (4,8%) și 8 FA (19,5%). Din grupul bolnavilor cu 5 FR diabet zaharat tip 2 s-a depistat la 7 pacienți (87,5%), 1 persoană a prezentat tabagism (12,5%), și 3 FA (37,5%).

Deci, în grupul de control cea mai frecventă combinație a factorilor de risc a fost HTA și obezitatea abdominală întâlnită la 67 reprezentanți ai grupului de control (62%), HTA, obezitatea viscerală și FA la 34 (31,5%), iar HTA, obezitate și tabagism la 11 (10,2%).

În grupul de bază cea mai frecventă combinație de factori de risc constatată a fost asocierea dintre obezitate abdominală, HTA și DZ întâlnindu-se în proporție de 58,8% (n=60) și, respectiv, HTA, obezitate abdominală și hipertrigliceridemie – 67,6% (n=69), iar asocierea dintre valori elevate ale TA, trigliceridelor, CA și DZ s-au depistat în 32,35% cazuri (n=33).

4. CARACTERISTICA MARKERILOR IMUNO-INFLAMATORII, A STRESULUI OXIDATIV ȘI GLUCOTOXICITĂȚII, A METABOLIȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI INSULINOREZISTENȚEI LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC

Inflamația este o componentă importantă a SM care ar putea reprezenta legătura dintre SM și riscul pentru evenimentele cardio-cerebro-vasculare. Un grad scăzut de inflamație sistemică a fost demonstrat în câteva studii de a fi prezent la pacienții cu SM.

Sânge venos s-a colectat a jeun în primele 24 ore de la internare și a 7-ea zi de la internare. S-a colectat și sânge venos a jeun la 39 subiecți sănătoși pentru a compara datele obținute de la pacienții cu AVC ischemic cu cele obținute de la subiecți absolut sănătoși din aceeași grupă de vârstă.

S-a observat că valorile citokinelor inflamatorii la pacienții cu AVC ischemic au fost semnificativ elevate în comparație cu valorile determinate la subiecții sănătoși. Valorile medii la internare ale citokinelor inflamatorii au fost după cum urmează: IL-6 a fost $15,69 \pm 11,8$ pg/ml, IL-1 β — $8,01 \pm 5,4$ pg/ml, IL-10 — $6,81 \pm 2,39$ pg/ml, TNF- α — $40,13 \pm 17,71$ pg/ml. Valorile medii la externare au fost: IL-6 — $14,95 \pm 10,83$ pg/ml, IL1 β — $6,11 \pm 3,46$ pg/ml, IL-10 — $6,75 \pm 3,27$ pg/ml, TNF- α — $34,02 \pm 14,38$ pg/ml.

Valorile medii ale citokinelor inflamatorii la 2 bolnavi cu transformare hemoragică a focarului ischemic au fost: IL-1 β 17,34 pg/ml, IL-6 13,88 pg/ml, IL-10 6,37 pg/ml, TNF- α 45,71 pg/ml la internare, și IL-1 β 15,74 pg/ml, IL-6 25,38 pg/ml, IL-10 12,15 pg/ml, TNF- α 39,0 pg/ml la a 7-ea zi. Valorile medii ale citokinelor inflamatorii la internare la această categorie de pacienți nu au depășit valorile medii ale întreg lotului de studiu, cu excepția IL-1 β care a avut valoare dublă față de nivelul mediu al întreg lotului. De asemenea s-a observat că IL-10 și IL-6 aproximativ de două ori au depășit valoarea care s-a înregistrat la internare, iar cele ale TNF- α și IL-1 β ușor au diminuat.

S-a determinat o corelație pozitivă între valorile TNF- α , IL-6, IL-10 și valorile NIHSS stabilite la internare ($r=0,36$, $r=0,34$ și $r=0,21$), cea mai bună corelație stabilindu-se între valorile IL-1 β și NIHSS ($r=0,67$). Aceste rezultate ne-au sugerat că concentrațiile citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ar putea fi luate în considerație la pacienții cu AVC ischemic în faza acută cu scop de a prognoza evoluția evenimentului vascular. Valorile hsPCR și IL-6 au fost semnificativ statistic elevate în grupul de pacienți cu AVC ischemic și SM atât în primele 24 ore ($p=0,014$, respectiv $p=0,043$) de la internare, cât și în a șaptea zi ($p=0,035$, respectiv $p=0,016$), ceea ce ar demonstra gradul de expresie al inflamației sistemice mai înalt la această categorie de pacienți.

Gradul de expresie al proteinei S-100 β a fost semnificativ statistic elevat, comparativ cu valorile subiecților sănătoși, atât la grupul de bază ($p<0,001$), cât și la grupul de control ($p<0,001$), dar comparând cele două grupe de studiu între ele nu s-a remarcat o diferență semnificativă statistic. Valoarea medie a S-100 β la întreg lotul de studiu a fost la internare $0,83 \pm 0,47$ $\mu\text{g/L}$ (min. 0,17 $\mu\text{g/L}$, max. 2,37 $\mu\text{g/L}$), valoarea medie la externare a fost $0,55 \pm 0,43$ $\mu\text{g/L}$ (min. 0,11 $\mu\text{g/L}$, max. 2,48 $\mu\text{g/L}$). Un pacient a suferit transformare hemoragică a focarului

ischemic la a doua zi de spitalizare, valoarea S-100 la acest pacient nu a depășit valoarea medie a întreg grupului de studiu (la internare 0,86 $\mu\text{g/L}$, la externare 0,49 $\mu\text{g/L}$). S-a determinat o corelație pozitivă între scorul NIHSS și valorile proteinei S-100 β la internare ($r=0,62$) și la externare ($r=0,28$).

În cadrul cercetării noastre valorile medii ale activității MMP-9 la internare au fost semnificativ statistic elevate în ambele grupe de studiu (de control și de bază) spre deosebire de gradul de expresie al activității MMP-9 la subiecții sănătoși ($p=0,001$, respectiv $p<0,001$)

Valorile medii ale activității MMP-9 la internare au fost $7,44\pm 5,32$ ng/dl (min 1,55 ng/dl, max 34,84 ng/dl), valoarea maximă a fost identificată la pacientul la care s-a observat la a doua zi de spitalizare transformarea hemoragică a focarului ischemic, ceea ce corespunde cu datele din literatură, acesta fiind propusă în calitate de biomarker al transformării hemoragice al focarului ischemic. Valoarea medie la externare al activității MMP-9 a fost $6,34\pm 4,03$ ng/dl (min. 1,91 ng/dl, max. 22,74 ng/dl).

Corelațiile dintre valorile NIHSS și ale MMP-9 au fost după cum urmează: la internare $r=0,42$, la externare $r=0,37$, nu a existat o diferență semnificativă statistic între gradul de expresie al MMP-9 la internare și externare ($p=0,306$).

Din numărul total de de pacienți cu AVC ischemic, valori ale insulinei serice mai înalte de normale ($>12,2$ $\mu\text{U/ml}$) s-au identificat la 41,02% din pacienți, iar valori ale indexului HOMA $>2,5$ s-au constatat la aceiași pacienți cu valori majorate ale insulinei serice, toți acești bolnavi făcând parte din grupul de bază. S-au comparat valorile medii ale insulinei bazale ale subiecților sănătoși cu cele ale lotului de bază ($p<0,001$) și lotului control ($p=0,03$), determinând că acestea au fost semnificativ elevate la pacienții cu AVC cu sau fără SM. Nu s-a constatat vreo legătură între valorile NIHSS la internare și nivelul insulinei bazale în primele 24 ore de la internare ($r=0,08$) și nici cu index HOMA ($r=0,16$), iar la a 7-ea zi de la internare s-a constatat o corelație de intensitate slabă cu insulina bazală ($r=0,38$).

Valorile AOPP au fost elevate la pacienții cu AVC ischemic în comparație cu nivelul înregistrat la subiecții sănătoși, de asemenea s-a observat o diferență semnificativă între valorile AOPP în cele două grupe de studiu, fiind mai mari la pacienții cu SM atât în primele 24 ore, cât și în primele 7 zile de la internare ($p=0,002$, $p=0,006$).

Gradul de expresie al ceruloplasminei la lotul de control a fost semnificativ statistic majorat comparativ cu lotul de bază în prima zi de spitalizare ($p=0,003$), o asemenea diferență nu s-a observat în a șaptea zi de spitalizare ($p=0,066$). Valoarea catalazei a fost semnificativ statistic micșorată la lotul total atât în primele 24 ore de la internare, cât și în a 7-ea zi de

internare comparativ cu subiecții sănătoși ($p < 0,001$, respectiv $p = 0,009$). Comparând gradul de expresie al catalazei am remarcat valori mai mari la lotul de pacienți fără SM ($p = 0,04$) în primele 24 ore de internare și la a șaptea zi ($p = 0,02$). Valorile AGE pentozidin-like și AGE vesperlysine-like au fost semnificativ statistic mai mari în lotul general de studiu comparativ cu cele obținute de la subiecții sănătoși ($p = 0,027$, $p = 0,039$), dar la compararea gradului de expresie a AGE pentozidin-like și AGE vesperlysine-like între pacienții cu AVC cu și fără SM am observat o majorare semnificativă statistic în grupul de bază ($p < 0,001$, respectiv $p = 0,0001$), atât în primele ore de la internare, cât și în a 7-ea zi de internare ($p < 0,001$, respectiv $0,09$) (**tabelul 4.1**).

Tabelul 4.1. Valorile medii ale indicatorilor stresului oxidativ în loturile de studiu

| | Lot de bază la internare | La a 7-ea zi | p | Lot control la internare | Lot control la 7-ea zi | p |
|---|-----------------------------|-------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|------|
| AOPP, $\mu\text{M/L}$ | 72,49 \pm 33,4 | 54,42 \pm 21,03 | 0,007 | 52,31 \pm 20,18 | 42,73 \pm 13,46 | 0,01 |
| Catalaza, $\mu\text{M/L}$ | 14,7 \pm 3,61 | 14,06 \pm 5,47 | 0,55 | 16,89 \pm 5,35 | 17,14 \pm 6,1 | 0,84 |
| Ceruloplasmina, mg/L | 217,3 \pm 68,85 | 251,8 \pm 115,4 | 0,16 | 301,5 \pm 155,4 | 273,3 \pm 133,3 | 0,39 |
| AGE pentozidine- like, $\mu\text{g/ml}$ | 784,2 \pm 307,7 | 710,9 \pm 337,6 | 0,33 | 470,9 \pm 214,3 | 438,7 \pm 185,8 | 0,48 |
| AGE vesperlyzine- like, $\mu\text{g/ml}$ | 687,7 \pm 245,3 | 585,3 \pm 188,4 | 0,05 | 499,1 \pm 166,2 | 516,1 \pm 160,9 | 0,64 |

Am observat că valorile metaboliților oxidului nitric au fost semnificativ statistic (NO_3 , NO_2) micșorate la pacienții cu AVC ($p < 0,001$, $p < 0,001$), în comparație cu grupul de subiecți fără AVC, același fenomen s-a observat și în ceea ce privește suma dintre metaboliții oxidului nitric ($p < 0,001$) și raportul NO_3/NO_2 ($p = 0,023$). Comparând cele 2 grupe de studiu am constatat că valorile NO_2 și NO_3 ($p = 0,05$, $p = 0,31$) nu au fost diferite statistic. Valorile NO_2 și NO_3 nu prezintă o modificare semnificativă la a 7-ea zi de la internare, aceasta ne poate demonstra un răspuns slab al endoteliului vascular prin sinteza agentului vasodilatator NO la această categorie de pacienți în condițiile tratamentului administrat.

Valorile predictive de evoluție a AVC ischemic

Prezentăm graficele curbei ROC pentru a aprecia utilitatea markerilor cercetați în prognosticul agravării neurologice:

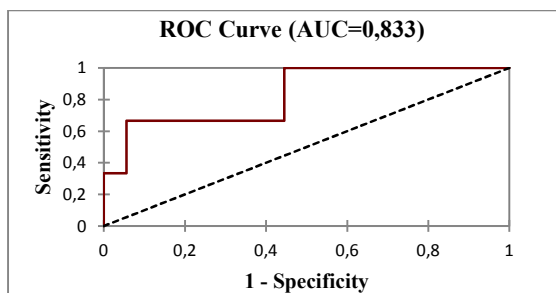


Fig. 4.1. Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a hsPCR ($\mu\text{g/ml}$).

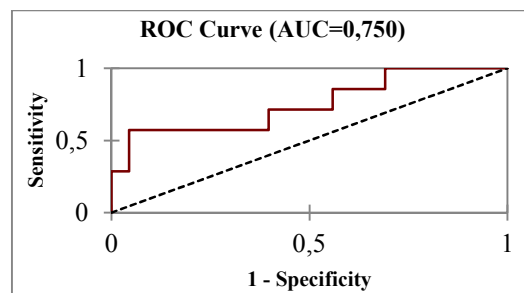


Fig. 4.2. Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a proteinei S-100 β ($\mu\text{g/L}$).

Din **fig. 4.1** și **fig. 4.2** reeșă că hsPCR și Proteina S-100 β pot fi utilizate pentru prognosticarea evoluției nefavorabile a AVC ischemic. Pentru hsPCR am stabilit drept valoare predictivă nivelul hsPCR >13 ($\mu\text{g/ml}$), pentru această valoare am determinat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 69%, iar pentru proteina S-100 β am stabilit drept valoare predictivă nivelul proteinei S-100 β >1,0 ($\mu\text{g/L}$) având o sensibilitate de 66% și o specificitate de 77%.

Din **fig. 4.3** deducem că valorile MMP-9 joacă rol în prognozarea evoluției deficitului neurologic. Pentru MMP-9 am stabilit o valoare predictivă >10 ng/dl, la această valoare am constatat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 86%.

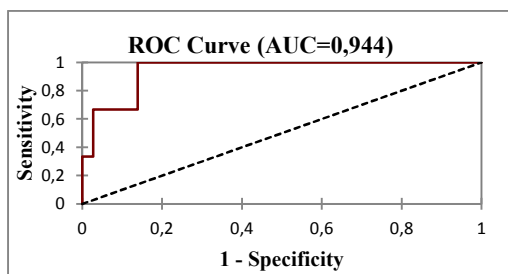


Fig. 4.3. Curba ROC pentru aprecierea posibilității de prognostic a evoluției AVC ischemic în funcție de gradul de expresie a MMP-9 (ng/dl).

Analiza curbelor ROC de apreciere a posibilității de prognostic nefavorabil de evoluție a AVC ischemic a demonstrat că citokinele inflamatorii nu pot fi utilizate în prognosticarea evoluției deficitului funcțional la pacienții ce au suferit un eveniment vascular cerebral acut.

5. STATUTUL VASCULAR AL PACIENȚILOR DIN LOTURILE STUDIATE. EXAMENUL ECOGRAFIC PRIN DOPPLER-DUPLEX AL VASELOR CAROTIDIENE, SEGMENTUL EXTRACRANIAN.

Acest capitol caracterizează datele geometrice ale arterelor carotide la nivelul segmentului extracranian și prezența afectării ateromatoase în funcție de prezența sau lipsa factorilor de risc constituenți ai SM.

Deci analiza descriptivă a parametrilor arteriali pe întreg lotul de studiu evidențiază valori medii ale acestora în limite considerate patologice. Astfel, valoarea medie a complexului inimă-medie (IMT) la pacienții cu AVC a fost $1,01\pm 0,3$ mm pe dreapta (minim 0,5 mm, maxim 2,0 mm), $0,98\pm 0,32$ mm (minim 0,44, maxim 2,0 mm) pe stânga, iar a diametrului luminal al arterei carotide comune (ACC) a fost $6,92\pm 1,1$ mm (minim 4,07 mm, maxim 11,0 mm) pe dreapta și $6,96\pm 1,22$ mm (minim 4,5 mm, maxim 11,0 mm) pe stânga.

În studiul de față s-a arătat că pacienții cu SM prezintă valori ale IMT și ale diametrului intern al arterei carotide comune semnificativ mai mari decât cei fără SM (**tabelul 5.1**).

Tabelul 5.1. Compararea IMT (mm) și diametrul ACC (mm) la loturile de studiu

| | IMT (mm) | Diametrul ACC (mm) |
|-----------------------------------|----------------|--------------------|
| Pacienții cu AVC ischemic și SM | $1,09\pm 0,3$ | $7,07\pm 1,15$ |
| Pacienții cu AVC ischemic fără SM | $0,94\pm 0,29$ | $6,84\pm 1,17$ |
| p | $<0,001$ | 0,04 |

Am comparat valorile IMT la femei ($0,94\pm 0,24$ mm) și bărbați ($1,01\pm 0,34$) și am constatat că IMT este semnificativ statistic mai mare la bărbați ($p=0,04$). Am comparat valorile IMT la femeile din grupul de bază ($1,07\pm 0,26$ mm) și control ($0,89\pm 0,23$ mm), observând că în grupul cu SM valorile IMT au fost semnificativ mai mari ($p<0,001$), același fenomen l-am observat și la bărbați (valoarea medie IMT grupul de bază $1,11\pm 0,33$ mm, iar la grupul control $0,9\pm 0,32$ mm) ($p<0,001$). S-a demonstrat că valorile IMT și ale diametrului ACC cresc în funcție de grupele de vârstă. IMT este semnificativ statistic îngroșat la pacienții cu SM, posibil datorită faptului că SM și diabetul zaharat influențează de sinestătător valorile IMT. S-a determinat că 86,67% din pacienții cu insulinorezistență au prezentat plăci ateromatoase, dintre care mai mult de jumătate stenoza $>50\%$. Am calculat riscul relativ pentru valori elevate ale IMT (mm) la pacienții cu SM în comparație cu pacienții fără SM, astfel am constatat că $RR=1,6$ (CI 95%=1.3629-1.8877, $p<0,001$). Am determinat riscul relativ pentru stenoza peste 50% la pacienții cu SM în comparație cu pacienții fără SM, am obținut un risc de 2,18 ori mai mare la această categorie de pacienți (CI 95% 1,25-3,8, $z=2,77$). Riscul relativ pentru plăci la pacienții cu SM și valori ale $IMT\geq 0,9$ mm este de 3,7 ori mai mare decât la pacienții cu SM, dar cu $IMT<0,9$ mm, și de 1,9 ori mai mare pentru stenoze carotidiene de peste 50%, pe când la pacienții fără SM riscul relativ pentru plăci ateromatoase în caz de $IMT\geq 0,9$ mm a fost 1,2 (CI 95% 0,38–3,2, $z=0,2$), iar pentru stenoza de peste 50% $RR=1,11$ (CI 95% 0,4–3,2, $z=0,2$).

Din **tabelul 5.2** se observă prezența unei corelații între valorile IMT cu gradul de expresie al IL-6 ($r=0,45$), AGE pentozidine-like ($r=0,42$), insulina bazală ($r=0,25$) și cu hsPCR ($r=0,38$).

Tabelul 5.2. Corelarea valorilor markerilor imuno–inflamatori cu markerii aterogenetici

| | IMT (mm) | Diametru ACC (mm) |
|--|----------|-------------------|
| IL-1 beta (pg/ml) | -0,04 | -0,12 |
| IL-6 (pg/ml) | 0,45 | -0,10 |
| IL-10 (pg/ml) | 0,078 | -0,32 |
| TNF-alfa (pg/ml) | 0,063 | 0,05 |
| Insulina bazală (ng/ml) | 0,25 | -0,17 |
| hsPCR ($\mu\text{g/ml}$) | 0,38 | -0,05 |
| Index HOMA | 0,19 | -0,22 |
| AGE vesperlysine-like ($\mu\text{g/ml}$) | 0,17 | 0,06 |
| AGE pentozidine-like ($\mu\text{g/ml}$) | 0,42 | -0,16 |

S-a constatat prezența unei corelații între vârsta participanților la studiu și diametrul ACC ($r=0,47$) și între vârstă și IMT ($r=0,2$). Nu s-a evidențiat nici o corelație între numărul de FR ce constituie SM și valorile diametrului ACC ($r=0,08$), pe când între IMT și numărul FR ($r=0,31$) am observat o corelație slabă. Am determinat că valorile IMT și ale diametrului ACC au fost semnificativ mai mari în lotul de bază comparativ cu grupul de control, aceste date ne indică gradul înalt de afectare ateromatoasă a vaselor carotide la pacienții cu SM. Deci prezența SM influențează nu doar dimensiunile IMT, dar și ale diametrului luminal.

Am observat că există o legătură între numărul factorilor de risc și prezența ateroamelor cu stenoza $\geq 50\%$, astfel 19,4% din pacienții cu un singur factor de risc au prezentat stenoza peste 50%, cu 2 factori de risc - 19,4%, cu 3 factori de risc - 24,5%, cu 4 factori de risc - 36,4%, cu 5 factori de risc - 37,5%.

S-a constatat că IMT al foștilor fumători ($1,02 \pm 0,33$ mm) și al fumătorilor ($1,04 \pm 0,41$ mm) este nesemnificativ statistic diferit ($p=0,74$). Durata medie de abandonare a fumatului a fost $12,25 \pm 8,78$ ani, valorile IMT la grupul de fumători și ex-fumători au fost nesemnificativ statistic mai mari comparativ cu IMT al nefumătorilor ($0,97 \pm 0,25$ mm) ($p=0,26$, respectiv $p=0,2$). S-a observat că diametrul ACC la fumători este semnificativ statistic mai mic ca cel al ex-fumătorilor ($p=0,0003$) și al nefumătorilor ($p=0,0002$), dar între ex-fumători și nefumători nu s-a

constatat o diferență semnificativă ($p=0,59$). Valoarea medie a diametrului ACC la fumători a fost $6,46 \pm 0,91$ mm, la ex-fumători - $7,06 \pm 1,29$ mm, iar la nefumători - $6,99 \pm 1,11$ mm.

Fenotipurile carotidiene au fost clasificate în dependență de valorile IMT și ale diametrului ACC, astfel fenotipul 1 este reprezentat de valori considerate normale ale IMT și diametrului arterelor carotide, fenotip 2 – valori ridicate ale diametrului ACC și în limitele normei ale IMT, fenotip 3 – valori ridicate ale IMT și în limite considerate normale ale diametrului ACC, fenotip 4 valori elevate ale IMT și ale diametrului ACC. Fenotipul carotidian unu s-a înregistrat la 28 participanți din grupul de bază, 10 dintre aceștea fiind cu stenoză >50% și 68 persoane din grupul de control dintre care 14 au prezentat stenoză >50%. Fenotip 2 s-a depistat la 8 pacienți dintre care 5 erau cu SM și 2 prezentau stenoză peste 50%, iar 3 fără SM, 2 din ei fiind cu stenoză severă (preocluzie), fenotip 3 s-a înregistrat la 35 pacienți din lotul control dintre care 12 au prezentat stenoză peste 50%, iar 61 erau cu SM, dintre aceștea 35 cu stenoza peste 50%. Fenotipul 4 s-a observat a fi prezent la 8 persoane (4 fiind cu stenoza peste 50%) cu SM și 2 fără SM (1 prezentând stenoza peste 50%).

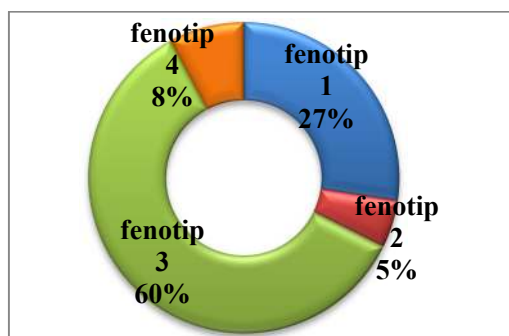


Fig. 5.1. Distribuția în funcție de fenotipul carotidian la pacienții cu AVC și SM.

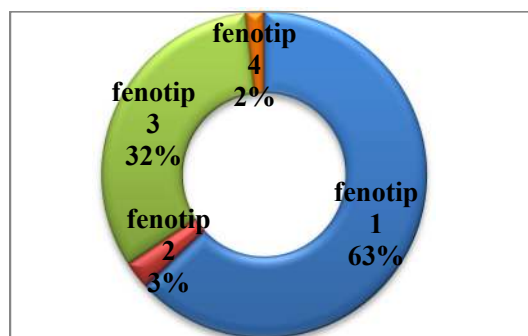


Fig. 5.2. Distribuția în funcție de fenotipul carotidian la pacienții cu AVC fără SM.

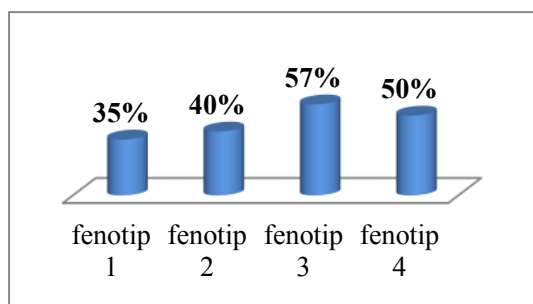


Fig. 5.3. Frecvența plăcilor cu stenozare severă la pacienții cu AVC ischemic și SM.

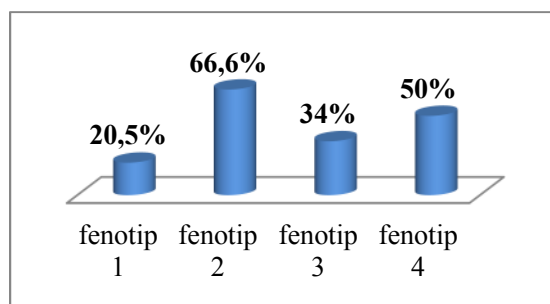


Fig. 5.4. Frecvența plăcilor cu stenozare severă la pacienții grupului de control.

Respectiv, deducem că cele mai frecvente fenotipuri înregistrate în grupurile de studiu au fost fenotipul 1 și fenotipul 3, din cadrul grupului de bază 35,7% pacienți cu fenotip 1 au fost cu stenoză severă, și 20,5% din grupul de control, din cei cu fenotip 3 în lotul de pacienți cu SM 57,4% au fost cu stenoză de peste 50%, iar în grupul fără SM – 34,3%. Fenotipurile 2 și 4 s-au întâlnit mai rar, dar în 50% cazuri s-au asociat cu stenoze severe. Accentuăm că fenotipul 3 s-a înregistrat la mai mult de jumătate din pacienții cu SM (n=61, 59,8%), iar fenotipul 1 a predominat la pacienții fără SM (n=68, 62,9%) (fig. 5.1, fig. 5.2, fig. 5.3, fig. 5.4).

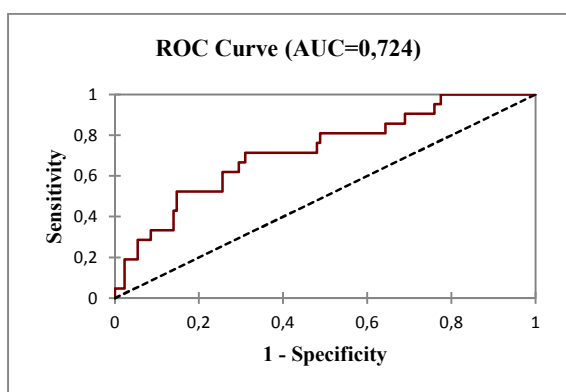


Fig. 5.5. Curba ROC de prognozare a stenozelor $\geq 50\%$ la pacienții cu AVC ischemic în funcție de valorile IL-6, IMT și prezența SM.

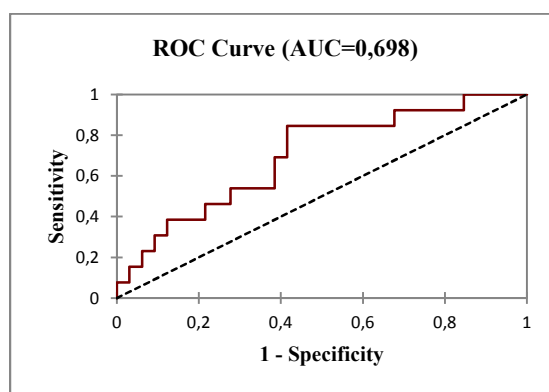


Fig 5.6. Curba ROC de prognozare a stenozelor $\geq 50\%$ la pacienții cu AVC ischemic în funcție de valorile hsPCR.

Prin metoda regresiei logistice am determinat posibilitatea prognozării dezvoltării plăcilor ateromatoase cu stenozare $\geq 50\%$ în caz de prezență la pacienți a SM, valori elevate ale IMT și IL-6 (fig. 5.5). Am constatat că valorile înalte ale hsPCR influențează valorile IMT (mm) și prezența plăcilor ateromatoase. Riscul relativ pentru stenoze carotidiene de peste 50% pentru valori ≥ 6 $\mu\text{g/ml}$ ale hsPCR la pacienții cu AVC ischemic este de 1,7 ori mai mare la pacienții cu SM în comparație cu cei fără SM (CI_{95%} 1.15–2.5, z=2,6) (fig. 5.6).

Rezultatele obținute ne sugerează faptul că clusterul de factori de risc constituenți ai SM se asociază cu alterarea structurii arterelor carotide, aceste modificări explicând relația dintre SM și riscul înalt al patologiilor cardio-cerebro-vasculare. În SM riscul bolilor cerebro-vasculare este multifactorial, iar depistarea precoce al acestora și tratarea lor, pot preveni evenimentele vasculare.

6. CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Manifestările clinice la pacienții cu SM și AVC nu au diferențiat de cele prezentate de grupul de pacienți cu AVC ischemic, dar fără SM, cu excepția că la pacienții din grupul de control de 2 ori mai frecvent s-a înregistrat sindromul atactic.
2. Cel mai frecvent FR prezentat de pacienții cu AVC ischemic a fost HTA de divers grad, ponderea acestuia constituind 98,04%, fără vreo diferență semnificativă statistic în cele 2 grupe de studiu. Numărul pacienților cu obezitate abdominală și dislipidemie s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu SM (95,09% vs. 62,03%, respectiv 75,5% vs 58,3%). Cea mai frecventă combinație din 2 factori de risc a fost HTA și obezitatea abdominală întâlnită la 62% reprezentanți ai grupului de control și 95% din grupul de bază.
3. La grupul de pacienți cu SM s-a observat un fenotip carotidian manifestat prin valori crescute ale IMT întâlnindu-se în 59,8% pacienți cu SM și asociind plăci cu stenozare severă în 57,4% cazuri, pe când în grupul de control a predominat fenotipul carotidian cu valori normale ale ACC și IMT.
4. S-a stabilit prezența corelației între numărul factorilor de risc constituenți ai SM ($r=0,3$), nivelul ridicat al insulinei bazale ($r=0,25$), AGE pentozidine-like ($r=0,42$) și IL-6 ($r=0,45$) și markerii afectării aterosclerotice ai carotidelor, precum sunt IMT. Stenoza arterelor carotide $>50\%$ s-a întâlnit cu o frecvență de aproape 2 ori mai mare la pacienții cu SM. S-a determinat că pacienții cu SM au risc de 1,6 ori mai mare de a prezenta valori elevate ale IMT (mm) și de 2,18 ori mai mare pentru stenoză carotidiană $\geq 50\%$.
5. În pofida constatării unei corelații între gradul de expresie al citokinelor inflamatorii și gradului de deficit neurologic utilizând scala NIHSS, utilitatea acestora pentru prognozarea recuperării funcționale la pacienții ce au suferit un AVC ischemic nu este încă suficient argumentată, fiind, însă, necesară acumularea unor dovezi viguroase pentru elaborarea unor sisteme complexe de estimare a prognosticului pacienților cu AVC ischemic în funcție de valorile citokinelor inflamatorii.
6. Am stabilit valori predictive pentru un prognostic nefavorabil al AVC ischemic pentru MMP-9 (>10 ng/dl), pentru proteina S-100 β ($>1,0$ μ g/l), pentru hsPCR (>13 μ g/l).
7. Utilizarea combinată a markerilor stresului oxidativ (AOPP, AGE, catalaza, ceruloplasmina) este posibilă cu scopul estimării agravării deficitului neurologic la pacienții în faza acută a AVC ischemic. Valorile AOPP și AGE au fost semnificativ statistic elevate la pacienții cu SM, pe când factorii antioxidanți (ceruloplasmina și catalaza) au fost diminuați.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării argumentează necesitatea diagnosticării, la nivelul sectorului de asistență medicală primară, a SM în baza criteriilor AHA, NHLBI, IDF (2009), în vederea inițierii precoce a măsurilor de profilaxie și evitare a complicațiilor vasculare.

Propunem următorul algoritm de evaluare în scopul profilaxiei primare:

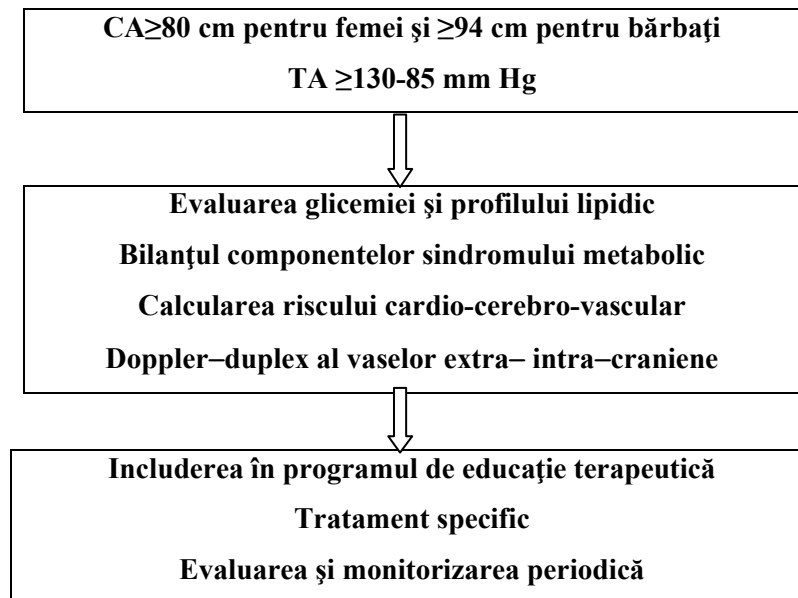


Fig. 6.1. Algoritm de evaluare în scopul profilaxiei primare.

Ținând cont de faptul că o parte semnificativă de pacienți cu AVC ischemic au solicitat ajutor medical în afara ferestrei terapeutice este argumentată necesitatea de a informa medicii de familie și de a introduce în sistemul de școlarizare a pacientului, în special a celui hipertensiv, diabetic și cu SM, a scorului FAST de recunoaștere a semnelor unui stroke.

2. Se recomandă examenul ecografic al segmentului extracranian al arterelor carotide la toți pacienții cu SM în scopul profilaxiei primare a evenimentelor vasculare, și la toți pacienții ce au suferit un AVC acut indiferent de prezența/absența SM în scopul profilaxiei secundare.

3. Implementarea în practică a determinării valorilor serice ale IL-6 și hsPCR la pacienții cu SM ar putea fi utilă în cuantificarea riscului individual pentru un accident vascular cerebral.

4. MMP-9 este un marker fidel de permeabilitate a barierei hemato-encefalice, ar putea fi utilizat pentru prognosticul nefavorabil al AVC ischemic și posibilitatea transformării hemoragice a focarului ischemic, este oportun includerea pe viitor în criteriile de selectare a pacienților eligibili pentru tratament de recanalizare vasculară.

5. Proteina S-100β și hsPCR ar putea fi utilizați drept markeri de prognostic, pentru depistarea precoce a posibilității evoluției nefavorabile a AVC și ar ajuta la acordarea asistenței medicale precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. KOBAYASHI, A., CZLONKOWSKA, A, et. al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. In: *European Journal of Neurology*. 2018;25: 425-433. ISSN: 1468-1331.
2. JOHNSON, W., ONUMA, O., OWOLABI, M., SACHDEV, S. Stroke: a global response is needed. In: *Bulletin of the World Health Organization* [online]. 2016; 94: 634-634A [citat: 03.02.2020]. ISSN: 1564-0604. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.181636>.
3. ZOTA, E., SPINEI, L., MANEA, D., et. al. Impactul mortalității prin boli cerebrovasculare asupra sănătății populației Republicii Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016; 3(52): 150-154. ISSN: 1857-0011.
4. BERNIC, V., GROPPA, S., FRIPTULEAC, G., et. al. Evaluarea particularităților de răspândire a accidentelor vasculare cerebrale în Republica Moldova. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 29-32. ISSN: 1857-0011.
5. COZAC, V., ROTARU, L., PASCAL, O. Transcranial magnetic brain stimulation in post-stroke rehabilitation: a brief review with a focus on motor recovery. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015; 2(47): 82-85. ISSN: 1857-0011.
6. American Heart Association. Cardiovascular Conditions – about metabolic syndrome [online]. 2015 [citat: 03.02.2020]. Disponibil: <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>.
7. CIOBANU N., GROPPA S. Accidentul Vascular Cerebral Ischemic și Sindromul Metabolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2015, nr. 2(47), pp. 90-94. ISSN 1857-0011.
8. GROPPA S., CIOBANU N., EFREMOVA D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2016, nr. 3, pp. 146-150. ISSN 1857-0011.
9. American Heart Association. Clinical Practice Guideline of AHA. Metabolic Syndrome Guidelines [online]. 2018 [citat: 12.10.2019]. Disponibil: https://www.bcbsil.com/pdf/clinical/metabolic_syndrome_guidelines.pdf.
10. RAKESH, M. Parikh, VISWANATHAN, Mohan. Changing definitions of metabolic syndrome. In: *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 16(1): 7-12. ISSN: 2230-9500.
11. SUPREEYA, Swarup, ROMAN, Zeltser. Metabolic Syndrome. In: *StatPearls Publishing* [online]. 2020 [citat: 04.02.2020]. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>

12. The National Heart, Lung, and Blood Institute. In: *Metabolic Syndrome* [online]. 2019 [citat: 04.02.2020]. Disponibil: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome>.
13. CARSON, C., LAWSON, H. A. Epigenetics of metabolic syndrome. In: *Physiol. Genomics*. 2018; 50(11): 947-955. ISSN: 1094-8341.
14. HE, Y., WU, W., WU, S., et. al. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis. In: *Microbiome*. 2018; 6(1): 172. ISSN: 2049-2618.
15. WALTER, N. Kernan, BRUCE, Ovbiagele, HENRY, R. Black, et. al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. In: *Stroke*. 2014; 45(7): 172 p. ISSN: 1524-4628.
16. JAMES, F. Meschia, CHERYL, Bushnell, BERNADETTE, Boden-Albala et. al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. In: *Stroke*. 2014; 45: 3754–3832. ISSN: 1524-4628.
17. CIOBANU, N., GROPPA, S. Metabolic syndrome as a risk factor for ischemic stroke. In: *Moldovan Medical Journal*. 2017; 1(60): 20-21. ISSN 2537-6373.
18. KIM, J., YI, E. Analysis of the relationship between physical activity and metabolic syndrome risk factors in adults with intellectual disabilities. In: *J Exerc Rehabil*. 2018; 14(4): 592-597. ISSN: 2288-1778.
19. CATHARINA, A. S., MODOLO, R., RITTER, A. M. V., et. al. Metabolic Syndrome-Related Features in Controlled and Resistant Hypertensive Subjects. In: *Arq. Bras. Cardiol*. 2018; 110(6): 514-521. ISSN: 1678-4170.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice

în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1. CIOBANU, N., GROPPA, S. The relationship between vascular changes and risk of vascular events in subjects with metabolic syndrome. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017, nr. 52(1), pp. 68-74. ISSN 0041-6940.
2. CIOBANU, N. Sindromul Metabolic și Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. Rolul Receptorilor activați de Proliferatorii Peroxizomilor (PPAR) (Review literar). In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015, 50(2), pp. 164-169. ISSN 0041-6940.

în reviste din străinătate recunoscute

3. CIOBANU, N., GROPPA, S., PANTEA, V., GUDUMAC, V. The correlation of serum S-100 β protein level with the severity of stroke. In: *MEDICUS International medical scientific journal*. Волгоград, Россия, 2018, nr. 3(21), pp. 37-40. ISSN 2409-563X.

4. CIOBANU, N. The correlation of inflammatory cytokines levels with the severity of stroke. In: *MEDICUS International medical scientific journal*. Волгоград, Россия, 2018, nr. 5(23), pp. 26-34. ISSN 2409-563X.

în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B

5. CIOBANU, N., GUDUMAC, V., CIOBANU, L., GROPPA, S. The correlation of serum MMP-9 level with the severity of stroke. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, 2018, nr. 3, pp. 9-15. ISSN: 2345-1467.

6. CIOBANU, N. Rolul sindromului metabolic în patogenia accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În: *Akademios*. Chișinău, 2018, nr. 4, pp. 67-73. ISSN: 1857-0461.

7. CIOBANU, N., GROPPA, S., PANTEA, V., GUDUMAC, V. Rolul metaboliților oxidului de azot în accidentele cerebrovasculare ischemice la pacienții cu sindrom metabolic. În: *Akademios*. Chișinău, 2018, nr. 2, pp. 48-54. ISSN: 1857-0461.

8. MANOLE, E., LISNIC, V., GROPPA, S., COSTRU-TAȘNIC, E., FILIOGLO, A., ODAINIC, O., MORE, V., DRAGAN, G., CIOBANU, N. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naționale în cadrul unui proiect internațional. În: *Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr. 5(57), pp. 72-77. ISSN 1857-0011.

9. CIOBANU, N., GROPPA, S. Metabolic Syndrome as a risk factor for Ischemic Stroke. In: *Curierul Medical*. Chișinău, 2017, nr. 1, pp. 20-22. ISSN 1857-0666. 1.3.6.

10. GROPPA, S., CIOBANU, N., EFREMOVA, D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2016, nr. 3, pp. 146-150. ISSN 1857-0011.

11. CIOBANU, N., GROPPA, S. Study of carotid artery changes in patients with ischemic stroke and metabolic syndrome. In: *Curierul Medical*. 2016, nr. 5, pp. 14-19. ISSN 1857-0666.

12. CHIȘCA, V., CIOBANU, N., CORDUNEANU, A., GROPPA, S. Studiu asupra modificărilor potențialelor evocate la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2016, nr. 3, pp. 143-146. ISSN 1857-0011.

13. CIOBANU, N., GROPPA, S. Accidentul Vascular Cerebral Ischemic și Sindromul Metabolic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revistă științifico-practică*. Chișinău, 2015, nr. 2(47), pp. 90-94. ISSN 1857-0011.

Teze în culegeri științifice

în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

14. CORDUNEANU, A., CHIȘCĂ, V., CIOBANU, N. ș. a. Modificările vasculare carotidiene la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Volum de rezumate RAO*. Iași, România, 2018, nr. 1, p. 105.
15. GROPPA, S., MANOLE, E., CIOBANU, N. et. al. The registry of stroke care quality (RES-Q) in Republic of Moldova: the first nation-wide data on stroke care quality. In: *8th European Teaching Course on Neurorehabilitation*. Eforie Nord, România, 2018, p. 32-33.
16. GROPPA, S., EFREMOVA, D., CIOBANU, N. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova and strategies of primary prevention. In: *European Stroke Journal*. Göteborg, Suedia, 2018, vol. 3(1S), p. 411.
17. MANOLE, E., GROPPA, S., COSTRU-TASNIC, E., FILIOGLO, A., ODAINIC, O., CIOBANU, N. et. al. In-Hospital management in the Republic of Moldova – Analysis of first data of the RES-Q as part of ESO-EAST project. In: *European Stroke Journal*. Göteborg, Suedia, 2018, vol. 3(1S), p. 321-322.
18. CIOBANU, N., GROPPA, S. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. In: *European Stroke Journal*. Göteborg, Suedia, 2018, vol. 3(1S), p. 365.
19. EFREMOVA, D., CIOBANU, N., GROPPA, S. Association of obesity with other stroke risk factors in young adults of the Republic of Moldova. In: *European Journal of Neurology*. Lisabona, Portugalia, 2018, 25 (Suppl. 2), p. 284.
20. CHIȘCA, V., CORDUNEANU, A., CIOBANU, N., GROPPA, S. Studiul modificărilor potențialelor evocate vizuale la pacienții cu retinopatie diabetică. În: *Volum de rezumate RAO*. Iași, România, 2017, nr. 1, p. 17-18.
21. CIOBANU, N., GROPPA, S. Relation between the metabolic syndrome and first acute ischemic stroke. In: *European Stroke Conference. 26th Conference*. Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book, Cerebrovasc Dis. 2017, 43(suppl 1): I-II, p. 18. http://misc.karger.com/websites/CED_2017_043_S1/index.html
22. CIOBANU, N., GROPPA, S. Association between ischemic stroke and metabolic syndrome. В: *Журнал МедиАль*. Нижний Новгород, Россия, 2017, nr. 1(19), с. 187.
23. GROPPA, S., CIOBANU, N., EFREMOVA, D. Stroke risk factors in the population of Republic of Moldova. In: *Abstracts/Journal of the Neurological Sciences*. Kyoto, Japonia, 2017, nr. 381, p. 411.
24. EFREMOVA, D., CIOBANU, N., GROPPA, S. Risk factors and primary stroke prevention in the population of Republic of Moldova. In: *European Journal of Neurology*. Copenhaga, Danemarca, 2016, nr. 23 (Suppl. 1), p. 134.

25. CIOBANU, N., GROPPA, S. Pathogenic aspects of ischemic stroke in patients with metabolic syndrom. In: *6th European Teaching Course on Neurorehabilitation. Book of Abstracts*. Cluj-Napoca, România, 2016, p. 27.

Lucrări științifico-metodice și didactice

Protocoale clinice

26. GROPPA, S., GAVRILIUC, M., ZOTA, E., CRIVORUCICA, I., CIOBANU, N. ș. a. *Accidentul vascular cerebral ischemic*. Protocol clinic național. Chișinău, 2017. 112 p.

LISTA ABREVIERILOR

| | |
|--|---|
| ACC – artera carotidă comună | IMC – indicele masei corporale |
| AGE – agenții finali de glicozilare avansată | IMT – grosimea intimei medii a arterei carotide |
| AOPP – produsele proteice de oxidare avansată | IMV – infarct miocardic vechi |
| AUROC – suprafața de sub nivelul curbei ROC “sensibilitatea versus” | LDL-colesterol – lipoproteine cu densitate joasă |
| AVC – accident vascular cerebral | MMP-9 – matrix metaloproteinaza-9 |
| CA – circumferința abdomenului | NO – oxidul nitric |
| CI – interval de încredere | NO₂ – nitrat |
| DZ – diabet zaharat | NO₃ – nitrit |
| FA – fibrilație atrială | p – test de semnificație statistică |
| HOMA – indice de rezistență la insulină | r – indice de corelație |
| HTA – hipertensiune arterială | ROC – Receiver-operating characteristic curves |
| HDL-colesterol – lipoproteine cu densitate înaltă | RR – risc relativ |
| hs-PCR – proteina C reactivă înalt sensibilă | SM – sindromul metabolic |
| HTA – hipertensiunea arterială | TA – tensiune arterială |
| HVS – hipertrofia de ventricul stâng | TAs – tensiune arterială sistolică |
| IDF – Federația Internațională de Diabet | TAd – tensiune arterială diastolică |
| IC – insuficiență cardiacă | TNF-α – factorul necrozei tumorale |
| IL – interleukina | TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment |
| IM – infarct miocardic | |

ADNOTARE

Ciobanu Natalia. Particularități patogenice ale accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu sindrom metabolic

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2020. Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 190 titluri, 110 pagini de text de bază, 37 tabele, 29 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 26 lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, accident vascular cerebral, factor de risc, citokine inflamatorii, vase carotide. **Domeniul de studiu:** neurologie. **Scopul și obiectivele lucrării** vizează cercetarea particularităților complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic în relație cu markerii afectării cerebrale ischemice, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană și elaborarea unor criterii pentru prognozarea evenimentelor vasculare cerebrale în efortul de a dezvolta precoce metode terapeutice de prevenție. **Noutatea și originalitatea științifică:** s-a efectuat un studiu al complexului de dereglări metabolice la pacienții cu accident vascular cerebral (AVC) ischemic cu stabilirea relațiilor dintre factorii de risc ce compun sindromul metabolic (SM), subtipul de AVC ischemic, markerii biologici și ultrasonografici de afectare vasculară aterosclerotică carotidiană. S-au cercetat biomarkerii afectării cerebrale ischemice (citokine inflamatorii, proteina S-100 β , MMP-9) în faza acută și rolul acestora în prognozarea recuperării funcționale. **Problema științifică soluționată în teză** rezidă în determinarea unui complex de factori de risc ce constituie SM la pacienții cu AVC, identificarea cărora va contribui la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie primară și secundară și tratament. S-au elaborat criterii de prognostic a evoluției AVC cu recomandări ce țin de prevenție. **Semnificația teoretică:** au fost relevate particularitățile clinico-biochimico-dopplerografice ai factorilor de risc ce compun SM la pacienții cu AVC, rolul biomarkerilor cerebrali cu elaborarea în baza datelor obținute a unor criterii pentru prognozarea evenimentelor cerebro-vasculare. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Implementarea în practică a criteriilor Federației Internaționale de Diabet, Asociației Americane de Cardiologie și Institutului Național al Inimii, Plămânului și Sângelui de estimare a SM, de comun cu valorificarea markerilor cerebrali ischemici și Doppler-duplex al segmentului extracranian al vaselor carotidiene, care vor facilita diagnosticul precoce al SM și al componentelor sale, precum și riscul pentru un AVC primar sau repetat. **Implementarea rezultatelor științifice** s-a efectuat în activitatea clinică a catedrei de neurologie nr. 2 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a secției de Neurologie BCV și a Laboratorului științific de Boli Cerebrovasculare și Epilepsie a IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

АННОТАЦИЯ

Чобану Наталья. Патогенные особенности ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом, диссертация на соискание ученой степени доктора медицины, Кишинев, 2020. **Структура диссертации:** введение, 5 главы, выводы и рекомендации, библиография из 190 источников, 110 страниц основного текста, 37 таблиц, 29 рисунков. Результаты исследования опубликованы в 26 научных работах. **Ключевые слова:** метаболический синдром, инсульт, факторы риска, воспалительные цитокины, каротидные сосуды. **Область исследования:** неврология. **Цель и задачи работы** включают исследование особенностей комплекса метаболических нарушений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в соотношении с маркерами церебрального ишемического поражения, биологическими и ультразвуковыми маркерами каротидного атеросклеротического поражения сосудов, и разработку ряда критериев для прогнозирования эволюции инсульта в попытке развить терапевтические методы профилактики. **Новизна и оригинальность исследований:** было проведено исследование метаболических нарушений у пациентов с ИИ с установлением отношений между факторами риска, составляющими метаболический синдром (МС), подтип ИИ, маркеры каротидного атеросклеротического поражения сосудов. Были исследованы биомаркеры ишемического поражения головного мозга (воспалительные цитокины, протеин S-100B, MMP-9) в острой фазе и их роль в прогнозировании функционального восстановления. **Решенная научная задача:** заключается в установлении комплекса факторов риска, составляющих МС у пациентов с ИИ, установление которых способствует оптимизации выделения групп риска, принятие мер первичной и вторичной профилактики. Были разработаны прогностические критерии развития ИИ. **Теоретическая значимость:** были соотнесены клиничко-биохимико-доплерографические особенности факторов риска, составляющих МС у пациентов с ИИ, роль церебральных биомаркеров с разработкой на базе полученных данных некоторых критериев для прогнозирования ИИ. **Практическая ценность работы:** применение критериев Международной Федерацией Диабета, Американской Ассоциацией Кардиологов и Национальным Институтом Сердца, Легкого и Крови по оценке МС, в совокупности с валорификацией церебральных маркеров и ультразвуковое исследование экстракраниального сегмента каротидных сосудов, для раннюю диагностику МС а также и риска первичного или повторного ИИ. **Внедрение результатов:** принципы результатов данной работы использованы и успешно внедрены в повседневной практике Кафедры неврологии №2, Кишинёвский Государственный Университет Медицины и Фармации им. ‘‘Николая Тестемицану’’, отделение Неврологии Церебро-васкулярных заболеваний и Научной Лаборатории Церебро-васкулярных заболеваний и Эпилепсии Института Скорой Медицинской Помощи.

SUMMARY

Ciobanu Natalia. Pathogenic peculiarities of ischemic stroke in patients with metabolic syndrome, thesis for the scientific degree of PhD, Chisinau, 2020. **Thesis structure:** introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography from 190 sources, 110 pages as basic text, 37 tables, 29 figures. The results obtained are published in 26 scientific works. **Key words:** metabolic syndrome, stroke, risk factor, inflammatory cytokines, carotid arteries. **Field of study:** neurology. **The aim and objectives** of the thesis target to investigate the peculiarities of metabolic syndrome in patients with ischemic stroke in relation with the markers of ischemic stroke, the ultrasonographic and biological markers of carotid atherosclerotic vascular damage and to elaborate some criteria for the outcome of cerebrovascular events in order to develop preventive therapeutic methods. **Novelty and scientific originality:** the study has been conducted on the cluster of metabolic syndrome (MS) risk factors in patients with ischemic stroke with setting the relationships between the risk factors making up the MS, ischemic stroke subtype and the biological and ultrasonographic markers of carotid atherosclerotic artery disease. There were investigated the biomarkers of the cerebral ischemic damage (inflammatory cytokines, MMP-9, protein S-100) in the acute phase and their role in the prognosis of functional recovery. **The scientific problem** highlight the role of MS in stroke, whose identification will contribute to the optimizations of risk stratification, early initiation of primary and secondary prophylaxis measures and treatment. There have been developed outcome criteria for stroke with recommendations related to prevention. **Theoretical significance:** have been revealed the clinical-biochemical-dopplerographic particularities of the risk factors making up MS in patients with stroke, the role of cerebral biomarkers in stroke patients, there have been elaborated some criteria for the prognosis of cerebrovascular events. **Practical value:** practical implementation of the criteria of International Diabetes Federation, American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute in order to estimate the SM, practical use of ischemic cerebral markers and of ultrasound exam of the extra-cranial segment of carotid arteries which will facilitate the early diagnosis of its components, as well as the risk for stroke. **Implementation of the results** were made in the daily practice of Neurology Nr. 2 Department, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Cerebrovascular Disease Department and Scientific Laboratory of Cerebrovascular Disease and Epilepsy of IMSP Institute of Emergency Medicine.

CIOBANU NATALIA

**PARTICULARITĂȚI PATOGENICE ALE ACCIDENTULUI VASCULAR
CEREBRAL ISCHEMIC LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 19.02.2020

Hârtie of set. Tipar ofset.

Coli de tipar: 2.0

Formatul hârtiei 60 x 84 1/16

Tirajul: 50 ex.

Comanda nr. 1099

SRL Tipografie-Sirius
MD-2004, Chișinău, str. Lăpușneanu 2
Tel. (022) 23 23 52