

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.62-008.221-07-055.2(043.2)

IVANOV Mihaela

**DIAGNOSTICUL VEZICII URINARE HIPERACTIVE LA
FEMEI ȘI IMPACTUL SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza clinică IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Conducător

Ceban Emil,
dr. hab. șt. med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM

Conducător prin cotutelă

Lacusta Victor,
dr. hab. șt. med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit

Membrii comisiei de îndrumare:

Bumbu Gheorghe,

dr. prof. univ.

Tanase Adrian,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Banov Pavel,

dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 04.09.2024, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.06.2024 (*proces verbal nr. 40*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Ghicavîi Vitalii,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Ceban Emil,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM

Lacusta Victor,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit

Bernic Jana,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Piterschi Alexandru,

dr. șt. med.

Lisnic Vitalie,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Bumbu Gheorghe

dr., prof. univ.

Autor

Ivanov Mihaela

©Ivanov Mihaela, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL DE FOND AL TEZEI	8
1. VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ: ASPECTE TEORETICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE.....	8
2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE.....	9
2.1. Caracteristica generală, design-ul studiului, criteriile de includere și excludere	9
2.2. Examenul urologic clinic și paraclinic	11
2.3. Evaluarea indicilor psihovegetativi și neurofiziologici	12
2.4. Prelucrarea matematico-statistică	13
3. INTERRELAȚIILE INDICILOR CLINICI UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI LA PACIENTE CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ	13
4. INDICII UROLOGICI LA FEMEI CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ ÎN FUNȚIE DE ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SUPRASEGMENTAR	17
5. ASOCIEREA INDICILOR UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI CU VARIANTE DE ACTIVITATE SIMPATICĂ/PARASIMPATICĂ SUPRASEGMENTARĂ LA PACIENTE CU VEZICĂ URINARĂ HIPERACTIVĂ	19
6. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	20
CONCLUZII GENERALE.....	23
RECOMANDĂRI PRACTICE	24
BIBLIOGRAFIE	25
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE.....	26
ADNOTARE (română, engleză)	30
LISTA ABREVIERILOR.....	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei cercetate. Vezica urinară hiperactivă (VUH) se caracterizează prin prezența simptomelor tractului urinar inferior ca urgență micțională, nocturie, frecvență urinară diurnă, cu sau fără incontinență urinară imperioasă [1,2].

VUH intră în componența a 10 celor mai răspândite maladii de pe globul pământesc. Prevalența vezicii urinare hiperactive în populația generală oscilează de la 8% până la 16,9%. Prevalența VUH la femei este mai înaltă decât la bărbați (33,7% femei vs. 14,6% bărbați) [1,3].

La baza diagnosticului a vezicii urinare hiperactive stau chestionarele clinice și investigațiile urodinamice propuse de *European Association of Urology* și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology* [2]. Pacienții cu VUH au un dezechilibru vegetativ și psihovegetativ. În prezent se studiază conceptul PUD (*psychogenic urinary dysfunction*) – dereglări urologice însoțite cu manifestări psihovegetative determinate de disfuncția diferitor centre cerebrale vegetative. Aproape jumătate (48%) din pacienții cu vezica urinară hiperactivă au dereglări psihovegetative anxioase [4].

O importanță deosebită dereglările psihovegetative au la pacienții de sex feminin, fiind mai vulnerabile la acțiunea factorilor psiho-traumatizanți [1,5]. Interrelația dintre vezica urinară hiperactivă și starea psihoemoțională este complexă și studiată insuficient: factorii psihoemoționali pot contribui la apariția/agravarea vezicii urinare hiperactive, iar prezența acestei afecțiuni poate fi asociată cu apariția sau intensificarea tulburărilor psihoemoționale [1,6].

O problemă nesoluționată este interrelația proceselor de reglare vegetativă suprasedimentară și dereglărilor psihovegetative cu hiperactivitatea detrusorului (DO), incidența căruia este estimată de la 22% până la 58,4% la femei cu VUH [1,7].

La femei cu vezica urinară hiperactivă dereglările urologice influențează considerabil calitatea vieții, iar asocierea dereglărilor psihovegetative agravează aceste manifestări. În acest aspect nu se cunoaște în ce măsură calitatea vieții este influențată de componenta urologică versus dereglările psihovegetative [8].

Actualmente se cercetează posibilitatea elaborării unor criterii obiective de diagnostic a vezicii urinare hiperactive bazate pe patogeniza acestei maladii. În etiopatogenia vezicii urinare hiperactive, de rând cu alte mecanisme, procesele de reglare vegetativă ocupă locul central. Blanc et al. au fost primii autori care au sugerat că disfuncția subclinică a sistemului nervos vegetativ poate fi un factor cauzal al vezicii urinare hiperactive idiopatice [9]. O variantă nouă de diagnostic a funcțiilor vegetative prezintă potențialele evocate vegetative, care oferă posibilitatea de a determina cantitativ și calitativ funcțiile vegetative suprasedimentare implicate în patogeniza vezicii urinare hiperactive. Primele publicații în acest domeniu au elucidat importanța diagnostică a acestor potențiale la pacienții cu vezica urinară hiperactivă [10].

La pacienții cu VUH există o interacțiune strânsă între dereglările urologice și psihovegetative cu activitatea centrelor de micțiune localizate la diferite nivele ale sistemului nervos [11]. Actualmente se realizează primele investigațiile privind activitatea reflectorie a trunchiului cerebral, unde sunt proiectate centrele de micțiune (*pontine micturion center* - PMC). O metodă obiectivă de studiere a activității reflectorii a trunchiului cerebral este analiza reflexului de clipire [12]. Se postulează ipoteza referitor la rolul formației reticulate a trunchiului cerebral în reglarea funcțiilor vezico-sfincteriene [13].

Diagnosticul vezicii urinare hiperactive rămâne a fi o problemă actuală și studiată insuficient. Analiza surselor bibliografice moderne de specialitate reflectă *necesitatea elaborării unor noi criterii de diagnostic al vezicii urinare hiperactive, care ar facilita evidențierea polimorfismului*

clinic și gradului de severitate a dereglărilor prin includerea indicilor urologici clinici/urodinamici, psihovegetativi și activității reflectorii a trunchiului cerebral [1,13]. Validarea clinică în această direcție ar putea optimiza diagnosticul și managementul terapeutic al vezicii urinare hiperactive.

Ipoteza de lucru

Diagnosticul tradițional al vezicii urinare hiperactive bazat pe criteriile clinice/paraclinice urologice, necesită completarea cu indici psihovegetativi și activității trunchiului cerebral, care ar permite optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive (ipoteza urologic-cerebrală).

Scopul lucrării: analiza manifestărilor clinice și urodinamice a vezicii urinare hiperactive la femei și completarea cu indicii activității sistemului nervos vegetativ suprasedgmentar, activității reflectorii a trunchiului cerebral, cu elaborarea algoritmului complex de diagnostic.

Obiectivele cercetării

1. Analiza particularităților urologice clinice și paraclinice la femei cu vezica urinară hiperactivă.

2. Evidențierea frecvenței de manifestare a variantelor de disfuncție vegetativă suprasedgmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă.

3. Studiarea interrelației indicilor urologici clinici și urodinamici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu activitatea vegetativă suprasedgmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă.

4. Studiarea variantelor de asociere a manifestărilor vezicii urinare hiperactive cu nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasedgmentară.

5. Elaborarea criteriilor urologic-neurofiziologice și algoritmului complex pentru optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive.

Metodologia cercetării științifice

Metodologia de cercetare s-a axat pe conceptele contemporane:

1. Conceptul etiopatogeniei complexe a vezicii urinare hiperactive: impactul factorilor psihoemoționali și stresogeni; activitatea complexului vezico-sfincterian; modificarea nervilor periferici vegetativi și somatici; reglarea neurogenă segmentară și suprasedgmentară a funcțiilor vezico-sfincteriene.

2. Conceptul polimorfismului clinic al vezicii urinare hiperactive: manifestările dereglărilor urologice sunt în funcție de mai mulți factori (vârstă, sex etc); vezica urinară hiperactivă este asociată de dereglări în diferite sisteme ale organismului (psihoemoțional, vegetative sistemice etc).

3. Calitatea vieții la pacientele cu vezica urinară hiperactivă, influențată de mai mulți factori (severitatea și durata dereglărilor urologice, psihovegetative etc).

Noutatea și originalitatea științifică

1. În premieră se propune ipoteza integrativă de diagnostic al vezicii urinare hiperactive, realizată în baza manifestărilor urologice clinice/urodinamice, dereglărilor clinice vegetative sistemice, proceselor de reglare vegetativă suprasedgmentară, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicilor calității vieții (*ipoteza urologică psihovegetativ-trunchiular reflectorie*).

2. S-a stabilit că activitatea vegetativă suprasedgmentară simpatică are o influență mai semnificativă asupra manifestărilor urologice clinice/paraclinice.

3. Pentru prima dată a fost demonstrat că polimorfismul clinic/paraclinic al vezicii urinare hiperactive este în funcție de implicarea diferențiată a sistemului simpatic/parasimpatic suprasedgmentar și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral.

4. Pentru prima dată a fost stabilit că la paciențele cu vezica urinară hiperactivă calitatea vieții este afectată de severitatea dereglărilor urologice, psihovegetative sistemice în asociere cu disfuncția proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară.

5. Diagnosticul vezicii urinare hiperactive în baza *ipotezei urologice psihovegetativ-trunchiular reflectorie* oferă posibilități noi în tratamentul etiopatogen al afecțiunii (influența direcționată asupra centrelor rețelei autonome cerebrale, centrelor de micțiune etc).

Importanța practică

1. Diagnosticul personalizat al pacienților cu vezica urinară hiperactivă se poate realiza prin asocierea manifestărilor urologice cu disfuncțiile psihovegetative, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicii activității vieții.

2. În premieră a fost implementată tehnologie de examinare diagnostică a pacienților cu vezica urinară hiperactivă, care include trei nivele: 1) urologic-visceral; 2) vegetativ suprasegmentar/psihovegetativ; 3) trunchiular reflector.

3. Structura manifestărilor clinice și expresia indicilor urodinamici la pacienții cu vezica urinară hiperactivă este în funcție de modificările funcționale cantitative (gradul de expresie) și calitative (simpatic/parasimpatic) a sistemului vegetativ suprasegmentar.

4. La pacienți cu vezica urinară hiperactivă dereglările urologice în asociere cu disfuncțiile vegetative suprasegmentare au un impact esențial asupra indicii calității vieții, cu predominarea modificărilor în domeniile *Deranjament și Îngrijorare*.

5. Evidențierea particularităților de activitate a sistemului vegetativ suprasegmentar și activității reflectorii a trunchiului cerebral oferă posibilități noi în tratamentul etiopatogen al vezicii urinare hiperactive (rețeaua vegetativă centrală, centrele de micțiune).

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, activitate metodologică și clinică în Secția de urologie cu cabinet endourologic al Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” (Act de implementare nr. 2 din 24.01.2024, Act de implementare nr 3 din 24.01.2024).

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele au fost prezentate prin 13 participări active la foruri științifice naționale și internaționale, printre care: Conferința științifică anuală ”Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (2020, Chișinău, Republica Moldova; 2021, Chișinău, Republica Moldova; 2022, Chișinău, Republica Moldova; 2023, Chișinău, Republica Moldova); Congresul Medical Internațional MedEspera (2020, Chișinău, Republica Moldova; 2022, Chișinău, Republica Moldova); Al XXXVIII-lea Congres Național de Urologie, ROMURO (2022, București, România); Congresul The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post-COVID-19 era (2023, Chișinău, Republica Moldova); The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New horizons in Urology” (2023, Chișinău, Republica Moldova); Conferința internațională 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Proceedings of ICNBME-2023 (2023, Chișinău, Republica Moldova); 49th Geneva International Exhibition of Inventions 17-21 April 2024 (2024, Geneva, Elveția – Gold Medal).

Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 3/5.11 din 06.06.2021). Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului în cadrul ședinței din 23.04.2021.

Rezultatele au fost aprobate la ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (process verbal nr. 7 din 16.04.2024) și la ședința Seminarului Științific de Profil 321.22 - Urologie și Andrologie (process verbal nr. 6 din 22.05.2024).

Publicații la tema tezei

Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 36 lucrări științifice, inclusiv 13 prezentări/postere la diferite manifestări științifice naționale și internaționale (conferințe, congrese, simpozioane), 4 articole în reviste de profil recenzate naționale (categoria B), 3 articole în reviste de profil recenzate internaționale, 6 comunicări rezumative publicate în materialele congreselor și conferințelor internaționale, 4 teze ale comunicărilor științifice naționale, 1 publicație fără coautori, 2 acte de invenție, 4 acte de drept de autor.

Volumul și structura tezei

Textul tezei este expus pe 140 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 278 surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 3 tabele, 31 figuri și 1 formulă.

Cuvinte-cheie: *vezica urinară hiperactivă, diagnostic, urodinamica, potențiale evocate vegetative, dereglări psihovegetative, reflex de clipire.*

CONȚINUTUL DE FOND AL TEZEI

1. VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ: ASPECTE TEORETICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE

În capitolul respectiv este efectuată o trecere în revistă a literaturii de specialitate care abordează diferite aspecte ale etiologiei și patogeniei vezicii urinare hiperactive, factorilor de risc și diagnosticului multimodal al acestei afecțiuni. Astfel, în baza analizei literaturii au fost evidențiate următoarele particularități:

- Ipotezele teoretice a controlului vezicii urinare și sfincterului în geneza VUH în prezent sunt bine argumentate, însă nu sunt suficient elaborate și implementate metode specifice pentru obiectivizarea acestor procese (urodinamice, neurofiziologice, imune ș.a.). Problema esențială este elaborarea metodelor informative de diagnostic a VUH la diferite etape ale bolii, *cât mai precoce posibil*.

- Factorii de risc ale VUH pot fi și genetici și dobândiți; acțiunea patogenă a factorilor de risc se poate manifesta la diferite nivele: vezico-uretral, sistem nervos periferic, spinal, cerebral.

- Componenta centrală include atât centre de reglare a vezicii urinare și sfincterului, cât și centrele psihovegetative care creează condiții de facilitare/inhibare a funcțiilor vezico-sfincterine. Există o influență bidirecțională între tulburările psihovegetative și VUH cu mecanisme biologice comune (neurogene, hormonale, metabolice, etc).

- Cercetările experimentale demonstrează că disfuncția severă și subclinică a sistemului nervos vegetativ este un factor cauzal ale VUH idiopatic, ce creează necesitatea de elaborare a metodelor diagnostice eficiente pentru depistarea disfuncțiilor vegetative subclinice. Activitatea sistemului nervos vegetativ poate influența funcția tractului urinar cu apariția simptomelor VUH și fără prezența unor semne organice urogenitale de afectare.

- Datele din literatură reflectă insuficiența informației referitor la corelarea indicilor investigațiilor urodinamice cu starea psihoemoțională a pacientului și procesele de reglare vegetativă al tractului urinar, ceea ce împiedică abordarea complexă și personalizată a pacienților cu VUH în procesul diagnosticului.

- Cercetările moderne ale patogeniei VUH reflectă participarea diferitor structuri cerebrale (trunchiului cerebral, cerebelul, rețeaua autonomă centrală etc), însă nu sunt elaborate metode diagnostice pentru practica clinică urologică, care ar evidenția nivelul și severitatea de afectare a proceselor de reglare cerebrală al tractului urinar. Prezența în creier a multiplelor zone și centre de reglare a căilor urinare inferioare, disfuncția cărora pot provoca simptome ale VUH sugerează existența a mai multor fenotipuri de VUH, care necesită un diagnostic și tratament diferit.

- Calitatea vieții la pacienții cu VUH este influențată considerabil de dereglările urologice și, în diferită măsură, de dereglările asociate. Diagnosticul precoce al VUH și tratamentul adecvat poate limita considerabil influența negativă a dereglărilor urologice și psihovegetative asociate asupra indicilor calității vieții pacienților.

- Diagnosticul VUH și indicarea tratamentului adecvat se bazează pe investigațiile clinice și paraclinice în baza teoriilor moderne ale patogeniza acestei afecțiuni (miogenă, neurogenă, urotelială, uretrogenă).

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală, design-ul studiului, criteriile de includere și excludere

Proiectul de cercetare a fost realizat în perioada anilor 2019-2024, în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, șef catedră dr. hab. șt. med., prof. univ., Tanase Adrian.

Pentru realizarea obiectivelor s-a planificat un studiu transversal bazat pe materialele de examinare clinice și paraclinice a pacientelor, care s-au adresat la cabinetul consultativ specializat al Policlinicii IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova, pe investigațiile paraclinice urodinamice realizate în cadrul Centrului de Sănătate pentru Tineri „Neovita” și pe investigațiile clinice și neurofiziologice realizate în Clinica Universitară „Neuronova” (Chișinău). Investigațiile și procesul de analiză multidimensională a informației au fost ghidate de catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Diagnosticul vezicii urinare hiperactive a fost stabilit conform: recomandărilor *International Continence Society (ICS)*; *guideline*-urilor internaționale *European Association of Urology (EAU)* „Simptomele tractului urinar inferior non-neurogene la femei” (2021); *American Urological Association (AUA) / The Society of Urodynamics and Female Urology (SUFU)* „Diagnosticul și tratamentul vezicii urinare hiperactive non-neurogene la adulți (2019), care includ: 1) colectarea anamnezei; 2) aplicarea chestionarelor clinice validate; 3) examinarea clinică urologică; 4) investigații de laborator (analiza generală de urină, urocultura); 5) examinarea paraclinică de urodinamică.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare (studiu transversal) a fost determinat prin utilizarea următoarei formule, recomandate în literatura de specialitate:

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times 2 \times \frac{P(1 - P)}{D^2} \quad (2.1)$$

Z_{α} – la o semnificația statistică de 95.0%, α are valoarea de 0.05, iar coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – la setarea convențională a puterii statistice la 95%, $Z_{\beta} = 1.645$

D – diferența pentru detectare (dimensiunea efectului – *effect size*) – diferența între grupuri ar trebui să fie 25% (0.25)

$P(1-P)$ – varianța estimată; conform datelor de literatură, prevalența OAB la femei este de 24%, astfel că varianța estimată este de $0.24 \times 0.76 = 0.1824$

Introducând datele în formula, am obținut:

$$n = (1.96 + 1.645)^2 \times 2 \times 0.1824 / (0.25)^2 = 75.85 \text{ persoane}$$

Astfel, în cadrul studiului, au fost înrolate 76 de femei sănătoase și 76 de femei cu VUH.

Criterii de includere în cercetare a pacienților cu vezica urinară hiperactivă: pacienți de sex feminin; paciente cu vârstă cuprinsă între 18-68 ani; acceptul prin semnarea consimțământului informat; diagnostic clinic urologic confirmat al vezicii urinare hiperactive conform criteriilor de diagnostic internaționale stabilite de către *International Continence Society*, *European Association of Urology* și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology*; paciente fără depresie sau cu depresie ușoară, evaluată în baza chestionarului pentru depresie (PHQ-9) – au fost incluse femeile cu indicele < 9 ; paciente cu variabilitatea duratei ciclului menstrual în normă (calculată conform indicelui duratei fazei menstruale foliculare); paciente fără simptomele severe ale menopauzei, evaluate conform Scalei de evaluare pentru menopauză (MRS) – au fost incluse femeile cu indicele < 16 ; paciente cooperante.

Criteria de excludere din cercetare a pacienților cu vezica urinară hiperactivă: incontinența urinară de stres ca simptom predominant la screening; obstrucție infravezicală ($Q_{max} < 12$ mL/sec); paciente cu urina reziduală postmicțiune > 100 ml determinată prin ultrasonografie; un volum total mediu zilnic de urină > 3000 mL (consemnat într-un interval de 3 zile din calendarul micțional), paciente cu incontinență urinară de urgență moderată/severă (ICIQ-UI < 5); intervențiile asupra tractului urinar, afecțiuni oncologice și inflamatorii ale organelor bazinului mic și tractului urinar; disfuncția neurogenă a vezicii urinare (afecțiuni cerebrale, patologii degenerative și demielinizate ale SNC, afecțiuni organice ale măduvei spinării etc), paciente cu maladii psihice; afecțiuni ginecologice în faza de acutizare; dereglări endocrine în faza de acutizare; femei gravide.

Criteria de includere în cercetare pentru lotul de persoane sănătoase: acceptul prin semnarea consimțământului informat; persoane de sex feminin; persoane cuprinsă între 18 – 65 ani; persoane fără afecțiuni în faza de acutizare; lipsa gravidității; persoane cooperante.

Vârsta medie a femeilor fără VUH a fost de 40.43 ± 10.38 , iar în lotul de studiu – 43.67 ± 12.82 , diferențele dintre grupe nefiind semnificative statistic conform medianelor ($W = 2515.500$, $p = 0.1702$). Locul de trai al femeilor sănătoase a fost de 39 (51.31%) în mediul rural și 37 (48.68%) în mediul urban, iar în lotul de studiu – 34 (44,73% – rural) și 42 (55.26% – urban), diferențele privind aceste frecvențe fiind statistic ne semnificative ($\chi^2 = 0.6546$, $p = 0.4185$, $p_{Fisher} = 0.5162$). În baza caracteristicilor individuale ale persoanelor înrolate în studiu, nu s-a observat lipsă de omogenitate după vârstă și loc de trai.

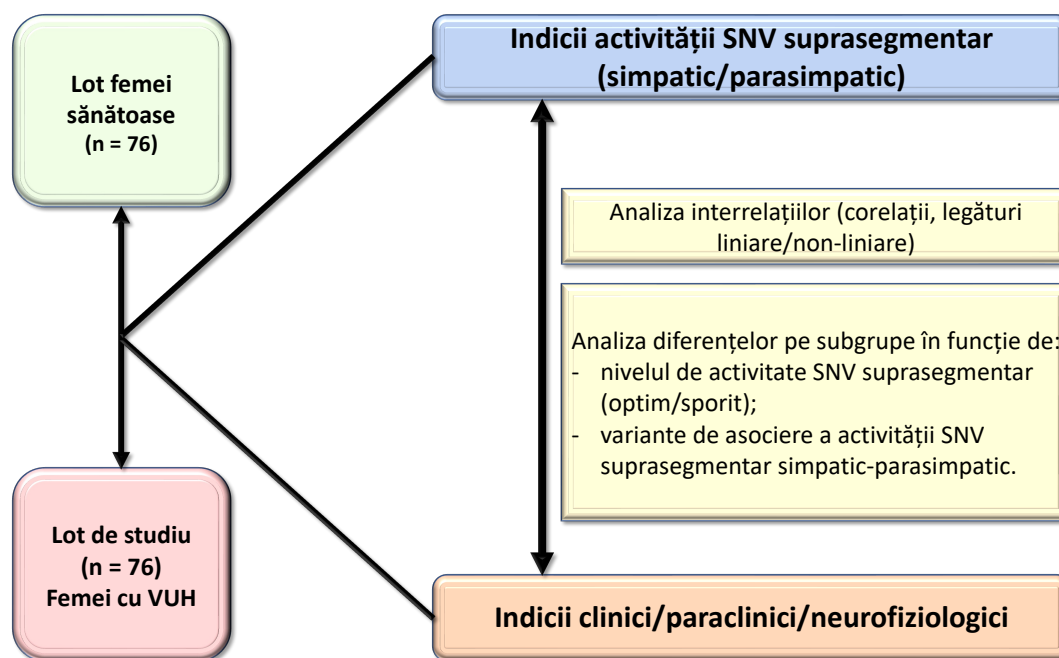


Figura 2.1. *Design-ul studiului*

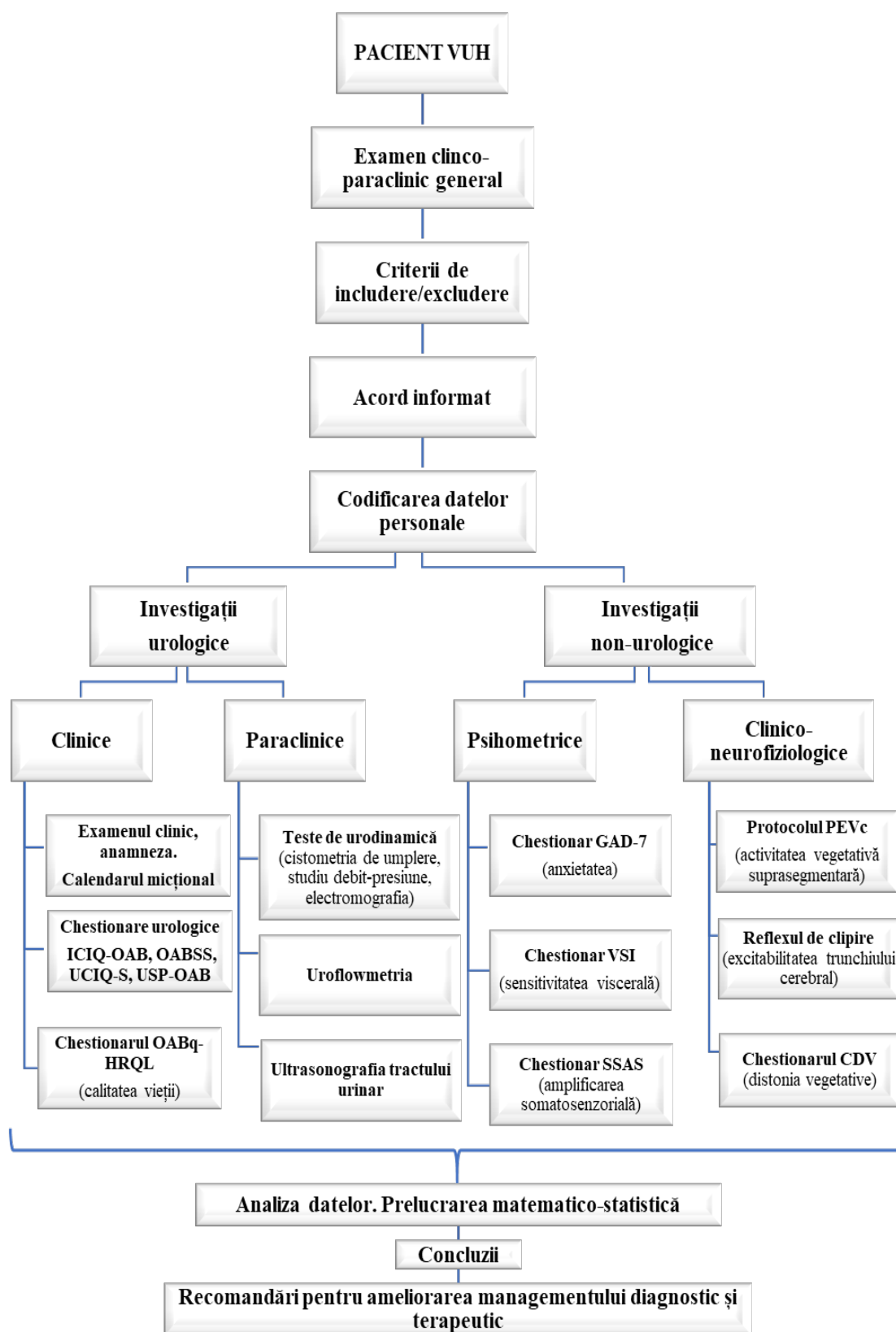


Figura 2.2. Algoritm investigațiilor aplicate pacienților cu vezică urinară hiperactivă

Conform scopului și obiectivelor propuse, a fost creat design-ul studiului și algoritmul investigațiilor (figura 2.1., 2.2.).

2.2. Examenul urologic clinic și paraclinic

În vederea diagnosticării VUH, inițial s-a evaluat detaliat istoricul medical al pacienților, obținând informații despre momentul apariției, evoluția și durata simptomelor. Au fost elucidate

simptomele predominante ale simptomelor tractului urinar inferior: urgența micțională, frecvența urinară, nocturua și incontinența urinară de urgență.

Evaluarea clinică obiectivă a inclus examenul abdomenului pentru a identifica prezența/absența unei vezici palpabile sau a maselor. De asemenea, a fost efectuat examenul ginecologic prin evaluarea vaginitei atrofice și a prolapsului organelor pelvine.

La vizita inițială, participantelor în studiu li s-a explicat pe larg calendarul micțional de către coordonatorii studiului. Indicatori evaluați din calendarul micțional au fost: frecvența urinării diurne și nocturne, volumul lichid administrat în 24h (VLA24), volumul total urinat (VTU24) în 24h, volumul la fiecare urinare, volumul mediu de urină eliminat într-o perioadă de 24 de ore, volumul de urină diurn și nocturn (VTUN), prezența episoadelor de incontinență urinară, indicele nocturiei (IN), capacitatea funcțională nocturnă a vezicii urinare (CFV) pe o perioadă de 24 de ore, indicele de poliurie nocturnă (IPN), capacitatea nocturnă a vezicii urinare (ICNV), scorul mediu a percepției pacientului a intensității urgenței micționale (PPIUS), gradul sensitivității vezicii urinare (SR-BDurata) și indicele total al urgenței și frecvenței urinare (TUFS).

Chestionarele clinic validate aplicate în cadrul studiului au fost: chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB), chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (OABSS), chestionarul privind severitatea și impactul simptomelor de urgență urinară (USIQ-S), profilul simptomelor urinare (USP-OAB), chestionarul percepției pacientului privind starea vezicii urinare (PPBC) și chestionarul de evaluare al impactului asupra calității vieții a VUH (HRQoL - OABq).

Pentru a exclude problemele de golire a vezicii urinare, pacientele au fost investigate ecografic și au fost efectuate măsurări asupra cantității de urină reziduală rămasă după micțiune.

Studiile urodinamice au inclus teste de uroflowmetrie, cistometrie de umplere, studiul debit-presiune în timpul actului de micțiune și electromiografia non-invazivă.

S-au evaluat indicii uroflowmetrici: debitul urinar maxim (Qmax), debitul urinar mediu (Qave), volumul urinat (VU), timpul de urinare, timpul până la atingerea Qmax și Indexul urinării (FI). Indicii cistometrici au inclus măsurarea volumelor la prima senzație de a urina (ml), senzația normală de a urina (ml), senzația intensă de a urina (ml), imperiozitatea, durerea, capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (ml), complianța vezicii urinare (ml/cm H₂O), testele de provocare (sunetul apei curgătoare). Hiperactivitatea detrusorului a fost considerată prezentă dacă s-au observat contracții involuntare spontane fazice sau provocate ale detrusorului în timpul cistometriei de umplere (Qmax de >20 ml/s, PdetQmax de >30 cmH₂O). Contractilitatea detrusorului a fost evaluată folosind Presiunea Isovolumetrică Proiectată (PIP1) la femei, calculată prin sumarea debitului urinar maxim (Qmax) + presiunea detrusorului la Qmax (PdetQmax).

2.3. Evaluarea indicilor psihovegetativi și neurofiziologici

La toate pacientele din cadrul studiului au fost aplicate chestionate validate pentru evaluarea stării psihoemoționale.

Anxietatea generalizată a fost determinată prin aplicarea chestionarului GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7). Pentru evaluarea anxietății specifice la paciente s-a aplicat chestionarul sensitivității viscerale (VSI), fiind un instrument multidimensional validat, care evaluează senzațiile somatice specifice atacurilor de panică („devin neliniștită când merg într-un restaurant nou”), disconfortul cognitiv (incapacitatea de a se concentra) și frica de disfuncția observabilă public. Scala amplificării somatosensoriale (SSAS) s-a folosit în evaluarea sensibilității percepute la mai multe senzații corporale neplăcute, majoritatea dintre ele nefiind legate de VUH. Severitatea

disfuncțiilor vegetative clinice a fost apreciată utilizând chestionarul pentru evidențierea distoniei vegetative (CDV).

Pentru realizarea obiectivelor propuse am utilizat metoda de determinare a potențialelor evocate vegetative cutanate ale creierului, ce reprezintă o metodă obiectivă, care permite aprecierea cantitativă (amplitudinea undei simpatice și parasimpatice) și calitativă (prezența și raportul activității simpatice/parasimpatice).

Determinarea activității reflectorie a trunchiului cerebral s-a efectuat prin aplicarea reflexului de clipire, ce reprezintă integral starea funcțională a formației reticulate și respectiv reprezintă integral starea reflectoria a centrelor de micțiune.

2.4. Prelucrarea matematico-statistică

În cadrul studiului, datele colectate de la subiecți au fost introduse în fișiere tabulare în format *.xlsx (Microsoft Excel, SUA) și *.sav (IBM SPSS v. 27, SUA). Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată în programele specializate de analiză statistică IBM SPSS v.27 (SUA), R Studio (R Project, SUA) și MedCalc (MedCalc, Belgia), cu aplicarea metodelor: verificarea normalității distribuției datelor (Shapiro-Wilk). Diferențele între frecvențe per grupuri (testele Chi2, Fisher,) cu evaluarea raportului de șanse (odds ratio) la necesitate. Diferențele între grupe (Mann Whitney, Kruskal-Wallis, post-hoc test Conovar – Iman) cu calculul dimensiunii de efect în baza ϵ^2 (epsilon-pătrat). Calculul coeficienților de variație (CFV) și evaluarea semnificației după Forkman. Evaluarea relațiilor dintre variabile s-a evaluat prin corelații neparametrice de tip Spearman rho și modele generalizate aditive (GAM – generalized additive model) cu raportarea parametrilor probabilitatea, interval de încredere Î95%, dimensiunii de efect, EDF, gradul de potrivire a modelului (R2adj). Ilustrarea grafică – distribution plots, heat map, boxplot, bar plots. Datele au fost considerate veridice pentru valoarea $p < 0,05$.

3. INTERRELAȚIILE INDICILOR CLINICI UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI LA PACIENTE CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ

În prezent majoritatea studiilor se referă la analiza activității sistemului vegetativ segmentar la pacienții cu VUH. Rezultatele acestor investigații demonstrează un rol esențial al sistemului nervos vegetativ în geneza simptomelor la pacienții cu VUH și eficiența tratamentului aplicat. Pe de altă parte pacienții cu VUH se caracterizează prin dereglări psihoemoționale și psihovegetative polimorfe, care evidențiază o dereglare esențială a mecanismelor suprasegmentare de reglare a proceselor vegetative. Multiple dereglări afective în special anxioase în conceptele moderne sunt privite, ca dereglări vegetative suprasegmentare. Aceste date demonstrează, că dereglările vegetative suprasegmentare necesită un studiu profund pentru a aprofunda cunoștințele referitor la etiopatogenia maladiei.

Indicii de activitate vegetativă suprasegmentară (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) prezintă valori diferite la femeii cu VUH (n = 76) față de femeile fără VUH (n = 76): activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) statistic semnificativ ($W = 885.500$, $p < 0.001$) era mai mare la femeii cu VUH față de cele din lotul fără VUH (media/DS 0.7039 ± 0.552 , mediana – 0.7000; VUH – 1.2371 ± 0.5942 , mediana – 0.9300); activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) statistic semnificativ ($W = 909.500$, $p < 0.001$) era mai mare la femeii cu VUH față de cele din lotul fără VUH (media/DS 3.4058 ± 0.0665 , mediana – 3.4000; VUH – 4.4417 ± 1.2574 , mediana – 4.0100); la femeii cu VUH, se atestau coeficienți de variație mult mai înalți ca la femeile sănătoase pentru indicele A1 (0.4803 vs. 0.0785) cu semnificație statistică ($F = 0.03260$, $p < 0.001$), cât și pentru indicele A2 (0.2831 vs. 0.0195) cu semnificație statistică ($F = 0.00512$, $p <$

0.001).

După cum se vede în tabelul 3.1., compararea valorilor indicilor clinici între paciente cu vezică hiperactivă – VUH (lotul de studiu, VUH, n = 76) și femei sănătoase (n = 76) arată că la femei cu VUH statistic semnificativ sunt diferite medianele, ceea ce relevă că pe dimensiunile (grupuri de indici) analizate, starea de sănătate este mai agravată la femei cu VUH.

Tabelul 3.1. Compararea expresiei indicilor clinici/paraclinici a vezicii urinare hiperactive la paciente cu vezica urinară hiperactivă versus femei sănătoase

Tip indici	Indici	Grup	Media	Mediana	DS	ESM	CFV	Test statistic Mediane (Mann Whitney)	Test diferențe CFV (Forkman)
Scoruri totale ale chestionarelor simptomatice	ICIQ-OAB	LC (n = 76)	0.5526	1.0000	0.6407	0.0735	1.1594	W = 0.0000, p < 0.001	F = 0.04488, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.6316	9.5000	2.3655	0.2713	0.2456		
	OABSS	LC (n = 76)	1.1711	1.0000	1.2690	0.1456	1.0836	W = 45.5000, p < 0.001	F = 0.11329, p < 0.001
		VUH (n = 76)	7.6579	8.0000	2.7931	0.3204	0.3647		
	USP-OAB	LC (n = 76)	1.2632	1.0000	1.3699	0.1571	1.0845	W = 2.0000, p < 0.001	F = 0.04259, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.5263	10.0000	2.1321	0.2446	0.2238		
	UCIQ-S	LC (n = 76)	14.8026	15.0000	13.1514	1.5086	0.8885	W = 97.0000, p < 0.001	F = 0.11455, p < 0.001
		VUH (n = 76)	61.7105	67.5000	18.5572	2.1287	0.3007		
Indicii stării psiho-vegetative	GAD-7	LC (n = 76)	7.7368	7.0000	4.7113	0.5404	0.6089	W = 2155.5000, p = 0.0068	F = 0.33325, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.6316	9.0000	3.3856	0.3884	0.3515		
	SSAS	LC (n = 76)	20.4605	21.0000	3.8968	0.4470	0.1905	W = 892.5000, p < 0.001	F = 1.18301, p = 0.46852
		VUH (n = 76)	28.0263	26.0000	5.8080	0.6662	0.2072		
	CDV	LC (n = 76)	22.3553	23.0000	8.5895	0.9853	0.3842	W = 940.5000, p < 0.001	F = 0.49314, p = 0.00253
		VUH (n = 76)	33.8026	31.0000	9.1200	1.0461	0.2698		
	VSI	LC (n = 76)	18.0000	18.0000	7.8740	0.9032	0.4374	W = 38.5000, p < 0.001	F = 0.30687, p < 0.001
		VUH (n = 76)	42.7895	37.0000	10.3696	1.1895	0.2423		
Indicii urodinamici	IU _{UFM}	LC (n = 76)	0.6345	0.6450	0.0955	0.0110	0.1505	W = 5556.5000, p < 0.001	F = 15.51943, p < 0.001
		VUH (n = 76)	0.2725	0.2750	0.1616	0.0185	0.5929		
	FSV	LC (n = 76)	268.5132	270.5000	30.3181	3.4777	0.1129	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 6.10686, p < 0.001
		VUH (n = 76)	63.5658	63.0000	17.7338	2.0342	0.2790		
	FSV _{WT}	LC (n = 76)	253.3158	261.0000	37.2366	4.2713	0.1470	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 4.55979, p < 0.001
		VUH (n = 76)	46.6184	44.5000	14.6314	1.6783	0.3139		
	FDV	LC (n = 76)	290.0789	296.0000	28.3670	3.2539	0.0978	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 4.28294, p < 0.001
		VUH (n = 76)	90.1053	93.0000	18.2352	2.0917	0.2024		
SDV	LC (n = 76)	313.3026	321.0000	32.2031	3.6940	0.1028	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 3.03871, p < 0.001	
	VUH (n = 76)	111.5263	114.0000	19.9876	2.2927	0.1792			
MCC	LC (n = 76)	333.6053	340.0000	34.0408	3.9047	0.1020	W = 5770.0000, p < 0.001	F = 4.38531, p < 0.001	
	VUH (n = 76)	149.6053	147.0000	31.9500	3.6649	0.2136			
PIP ₁	LC (n = 76)	54.6671	53.3000	7.3782	0.8463	0.1350	W = 1070.5000, p < 0.001	F = 1.45069, p = 0.10937	
	VUH (n = 76)	66.2711	64.9500	10.7788	1.2364	0.1626			
Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC)	LC (n = 76)	1.0037	1.0000	0.1727	0.0198	0.1721	W = 91.0000, p < 0.001	F = 2.50341, p = 0.00010	
	VUH (n = 76)	2.1000	1.9950	0.5718	0.0656	0.2723			

Pe lângă aceasta, majoritatea indicilor analizați, au demonstrat diferențe statistic semnificative privind variabilitatea indicilor (coeficienții CFV), astfel: în cazul indicilor scorurile totale ale chestionarelor simptomatice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S) relevă o

variabilitate statistic semnificativ mai înaltă la femei sănătoase, pe când la pacientele cu VUH, acestea au indicat o focusare a valorilor, spre valori mai grave (demonstrată și de apropierea valorilor mediilor și medianelor); o tendință similară s-a observat și pentru majoritatea indicilor stării psihovegetative (anxietății generale – GAD-7, distoniei vegetative – CDV, sensibilitatea viscerală asociată anxietății – VSI), ceea ce relevă că la femei cu VUH se atestă o focusare a valorilor spre polul agravării, în comparația cu variația observată în grupul persoanelor sănătoase; în cazul grupului de indici urodinamici (UI_{UFM}, FSV, FSV_{WT}, FDV, SDV, MCC), pentru majoritatea acestora, se observă o variabilitate statistic semnificativ mai sporită a indicilor, ceea ce atestă, despre variația modificărilor paraclinice urologice la femei cu VUH; excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) prezintă valori statistic semnificativ mai înalte a medianelor, precum și o variabilitate statistic semnificativ mai mare la paciente cu VUH față de femei sănătoase, ceea ce relevă că la acestea, ar putea exista o asociere dintre modificările ERTC și prezența VUH.

În baza studiului inter-relațiilor indicilor activității vegetative suprasedimentare și a indicilor clinici a VUH, s-au relevat multiple asocieri de diversă magnitudine, direcție și linearitate. Am realizat o analiză de sumarizare a rezultatelor obținute (tabelul 3.2.) pentru a delinea impactul diferit a activității simpatice/parasimpatice asupra acestor indici clinici.

Tabelul 3.2. Sumarul interrelațiilor statistic semnificative (corelații, modele GAM), cât și puterea medie de asociere/explicativă dintre predictorii A1/A2 și indicii clinici ai vezicii urinare hiperactive

Grup de indici		Nr. corelații semnificative statistic		Puterea medie a corelațiilor Semnificative statistic		Nr. GAM semnificative statistic		Putere medie explicativă (%)	
		A1	A2	A1	A2	A1	A2	A1	A2
Calendar micțional	<i>A. Capacitate funcțională</i>	2	0	0.300	-	4	1	11,02	3.71
	<i>B. Nocturie</i>	4 (3)*	2	0.254	0.432	3	4	9.44	7.02
	<i>C. Frecvența micțională</i>	0	3	-	0.338	0	3	-	15.12
	<i>D. Sensibilitatea vezicii urinare</i>	1	3	0.276	0.302	2	2	10.96	18.05
	TOTAL	7	8	0.276	0.357	9	10	8.35	10.97
<i>Chestionare simptomatice</i>		0	4	-	0.355	1	4	7.66	13.97
<i>Indici urodinamici</i>		1	5	0.268	0.312	1	4	21.2	21.15
<i>Calitatea vieții</i>		1	5	0.435	0.325	1	4	47.1	14.16
<i>Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral</i>		0	1	-	0.425	0	1	-	20.1
<i>Starea psiho-emoțională</i>		0	4	-	0.438	0	4	-	34.17
TOTAL		16 (15)*	35	0.301	0.364	21	37	14.71	15.84

Notă: * – în baza analizei intervalelor de încredere *bootstrapped*, în cazul indicelui IPN (grup indici ai nocturiei din calendarul micțional), se observă că valoarea 0 este parte a intervalului de încredere (în apropiere de limita superioară a intervalului), care relevă că rezultatul este o estimare non-fiabilă.

După cum se vede în tabelul 3.2, impactul indicilor activității vegetative suprasedimentare

(A1/A2) asupra indicilor clinici a VUH este variat, astfel: per general, activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) prezintă mai multe corelații statistic semnificative, o putere medie mai mare a corelațiilor, mai multe modele GAM statistic semnificative, cât și o devianță explicată mai mare decât activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1). În unele grupuri de indici se atestă exclusiv asocieri semnificative statistic (corelații Spearman) doar al activității vegetative suprasegmentare simpatică (A2) cu: indicii de frecvență micțională din calendarul micțional; indicii stării psiho-emoționale, excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral, cât și indicii de severitate a VUH (scorurile totale a chestionarelor simptomatice). Indicii capacității funcționale a vezicii urinare (calendarul micțional) prezintă asocieri semnificative statistic (corelații) exclusiv doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1). Indicii nocturiei demonstrează asocieri statistic semnificative (corelații) preponderent cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) față de cea simpatică (A2). Indicii urodinamici și cei de impact asupra calității vieții demonstrează asocieri statistic semnificative (corelații) preponderent cu activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) față de cea parasimpatică (A1).

Corelațiile Spearman calculate au reprezentat în mare majoritatea cazurilor estimări fiabile (în baza intervalelor de încredere de tip *bootstrapped*), cât și puterea corelațiilor determinată a corespuns cu dimensiunea de efect estimată prin intermediul Z_{Fisher} .

La nivel de corelații Spearman, s-au observat următoarele particularități de asociere: indici cu asocieri comune atât cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1), cât și cu cea simpatică (A2): ICNV; PIP_1 și HRQoL-SOC; indici cu asocieri distincte doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1): VMU24, CFV, IN, IPN, NPMN, PPIUS; indici cu asocieri distincte doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2): NAMN, NM24, NMD, NMN, TUFS, SRBD_{Durata}, PPBC, ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S, FSV, FSV_{WT}, FDV, SDV, HRQoL-SD, HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL_{ST}, ERTC, GAD-7, SSAS, CDV, VSI.

Între activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) ca predictor și indicii clinici ai VUH s-au relevat 21 de modele GAM statistic semnificative, dintre care preponderent erau prezente legături de tip liniar ($n = 17$). Între activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) ca predictor și indicii clinici ai VUH s-au relevat 37 de modele GAM statistic semnificative, dintre care preponderent erau prezente legături de tip non-liniar ($n = 21$).

S-au observat unele particularități de impact a predictorilor A1/A2 ai activității vegetative suprasegmentare.

A2 (activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică) în comparație cu A1 (activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică) are efect de predictor exclusiv asupra indicilor psihovegetativi, indicii de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) și excitabilității reflectoriei a trunchiului cerebral, și predomină după numărul de asocieri în grupurile de indici (chestionare simptomatice, calitatea vieții și indicii urodinamici).

A1 (activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică) în comparație cu A2 (activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică) are efect de predictor predominant după numărul de asocieri în grupul de indici – capacitatea funcțională a vezicii urinare (calendarul micțional).

La nivel de modele GAM, s-au observat următoarele particularități de asociere: indici cu impact comun atât la influența ca predictor a activității vegetative suprasegmentare parasimpatică (A1), cât și a celei simpatică (A2): IN, NPMN, ICNV, TUFS, ICIQ-OAB, PIP_1 , HRQoL-SOC; indici cu impact doar la influența ca predictor a activității vegetative suprasegmentare parasimpatică (A1): VLA24, VTU24, VMU24, CFV, PPIUS; indici cu impact doar la influența ca

predictor a activității vegetative suprasedgmentare simpatică (A2): VTUN, NAMN, NM24, NMD, NMN, PPBC, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S, FSV, FDV, SDV, HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL_{ST}, ERTC, GAD-7, SSAS, CDV, VSI.

Per general, se observă că A2 (activitatea vegetativă suprasedgmentară simpatică) are un rol mai variat ca predictor, cu impact asupra unui număr mai mare de indici diagnostici asociați VUH, cu predominarea de legături non-liniare, cât și cu tendințe de valori mai înalte a devianței explicate din indicii clinici.

4. INDICII UROLOGICI LA FEMEI CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SUPRASEGMENTAR

În baza rezultatelor observate anterior, dat fiind că impactul general al indicilor activității vegetative suprasedgmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) este multi-aspectual și cu diferită magnitudine a asocierii cu indicii clinici ai VUH, este oportună investigarea impactului a diferite nivele de activitate vegetativă suprasedgmentară parasimpatică (trofotropă) și simpatică (ergotropă) asupra indicilor clinici.

Privind nivelul activității trofotrope, în grupul sănătos (LC, n = 76), toate femeile au avut un nivel optim (TO, 100%, n = 76). În grupul de bolnavi, 26 persoane au prezentat un nivel optim de activitate trofotropă (TO, 34.21%) și 50 de persoane au avut o activitate trofotropă sporită (TS, 65,79%). Diferențele dintre grupuri sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 74.5592$, $df = 1$, $p_\chi < 0.001$, $p_{Fisher} < 0,001$. Raportul șanselor (OR – *odds ratio*) relevă că o persoană cu VUH are de 291,56 ori mai mare șansa de a avea un nivel sporit de activitate trofotropă, $\hat{I}_{95\%} = (17.3727, 4893,3418)$, $p = 0.0001$.

Privind nivelul activității ergotrope, în grupul sănătos, 75 de persoane au avut nivel optim (EO, 98.68%) și 1 persoană – activitate ergotropă sporită (ES, 1,32%). În grupul de bolnavi, 24 de persoane au avut nivel optim (EO, 31.58%) și 52 de persoane au avut o activitate ergotropă sporită (ES, 68,42%). Diferențele dintre grupuri sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 72.4223$, $df = 1$, $p_\chi < 0.001$, $p_{Fisher} < 0,001$. Raportul șanselor (OR – *odds ratio*) relevă că o persoană cu VUH are de 162.500 ori mai mare șansa de a avea un nivel sporit de activitate ergotropă, $\hat{I}_{95\%} = (21.3112, -1239.0770)$, $p < 0.0001$.

În baza studiului manifestării indicilor clinici la femeii cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ suprasedgmentar, am observat multiple asocieri cu nivele diferite de activitate SNV trofotropă/ergotropă. Am realizat o analiza de sumarizare a rezultatelor obținute, inițial identificând doar variabilele clinice care au demonstrat asocieri cu nivelurile de activitate SNV (trofotropă/ergotropă) (Figura 4.1).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat că nivelul de activitate sporită vegetativă suprasedgmentară simpatică prezintă asocieri: puternică pentru dereglările vegetative sistemice (testul Wein), moderate pentru indicii calendarului micțional (NM24, TUF5 și PPBC), chestionare clinice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), urodinamici (SDV), indicii anxietății (generalizată, somatică, viscerală) și domenii ale calității vieții (Deranjament, Îngrijorare).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat un spectru mult mai îngust de impact a activității vegetative suprasedgmentare parasimpatică, cu asocieri slabe cu indici calendarului micțional (poliurie nocturnă, număr de micțiuni per 24 h) și domeniul Social al

calității vieții.

După cum se vede în Figura 4.1, rezultatele relevă următoarele:

- diferite nivele de activitate vegetativă ergotropă au un impact mai vădit asupra variabilelor clinice a VUH (21 de asocieri *versus* 3 în cazul activității SNV trofotrope);
- activitatea SNV trofotropă prezintă asociere exclusivă cu subscala *Social* al HRQoL (HRQoL-SOC), indicele poliuriei nocturne (IPN);
- atât activitatea SNV trofotropă, cât și cea ergotropă influențează numărul de micțiuni per 24 ore (NM24);
- nivelul activității SNV ergotrope influențează o serie de grupe de indici (activitatea reflectorie a trunchiului cerebral, indicii stării psiho-emoționale, severitatea VUH în baza chestionarelor simptomatice, etc.).

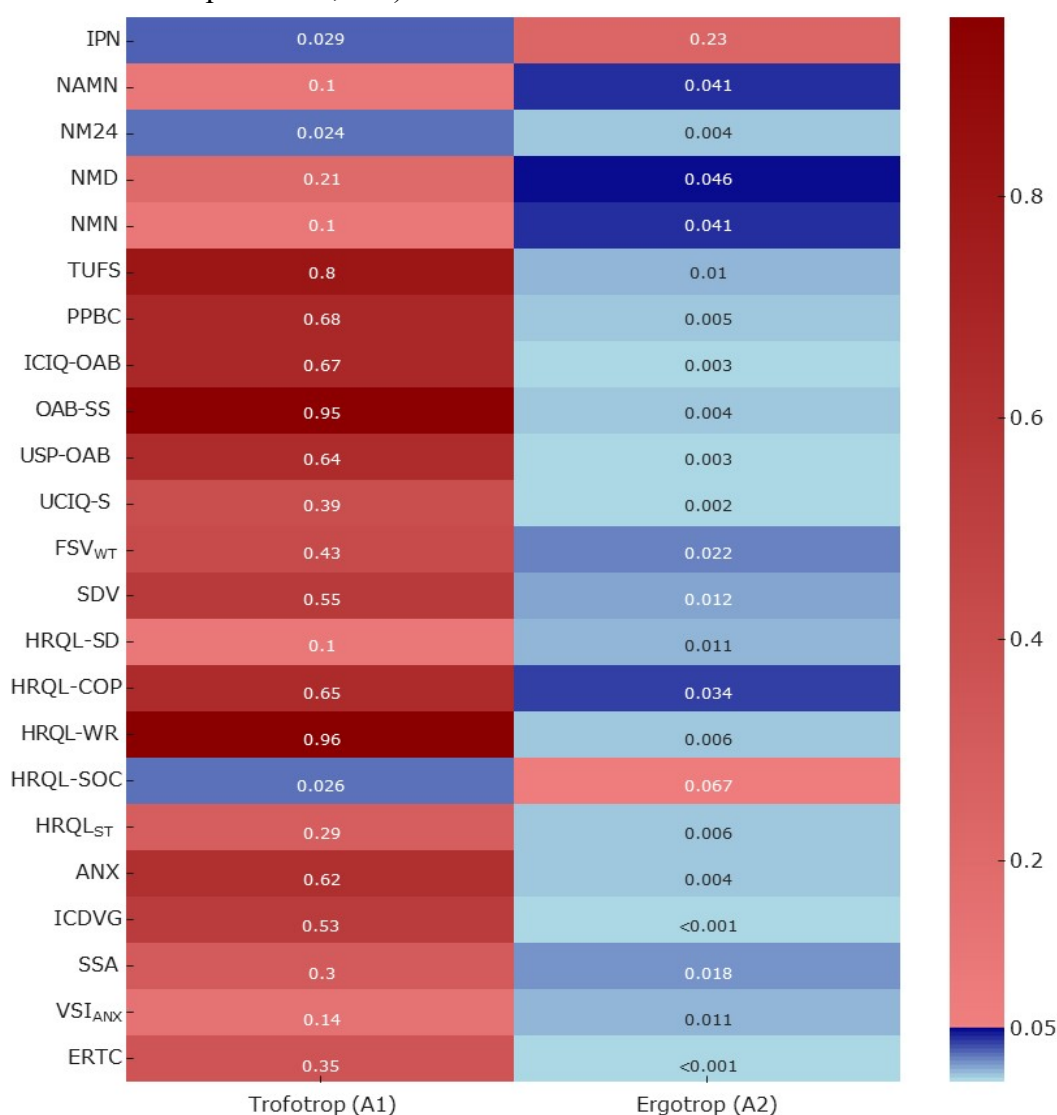


Figura 4.1. Harta termică a valorilor p (probabilitate) pentru variabilele clinice asociate cu nivelele de activitate vegetativă suprasedgmentară (trofotropă/ergotropă)

- analiza *post-hoc* a relevat că în caz de activitate SNV trofotropă sporită, se atestă valori mai severe privind creșterea numărului de micțiuni per 24h și impactul asupra activității sociale a persoanei (conform scalei *Social* din HRQoL), cu o dimensiune de efect mică;
- analiza *post-hoc* a relevat că în caz de activitate SNV ergotropă sporită, se atestă valori mai severe a multipli indici din diferite domenii, ce indică agravarea VUH o dată cu sporirea activității simpatice, cu dimensiune de efect preponderent medie.

5. ASOCIEREA INDICILOR UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI CU VARIANTE DE ACTIVITATE SIMPATICĂ/PARASIMPATICĂ SUPRASEGMENTARĂ LA PACIENTE CU VEZICĂ URINARĂ HIPERACTIVĂ

Având în vedere faptul că impactul diferitor nivele de activitate vegetativă suprasegmentară (optimă/sporită) în funcție de polaritate (trofotropă/ergotropă) cu indicii clinici a VUH la pacientele cu vezică urinară hiperactivă a relevat asocieri complexe și de diferită magnitudine, este oportună investigarea impactului a diferite combinații (diferite variante de asociere) a nivelelor de activitate vegetativă suprasegmentară (activitatea suprasegmentară simpatică/parasimpatică) la paciente cu VUH.

Comparând frecvența diferitor asocieri a activității simpatică/parasimpatică suprasegmentară între femeile sănătoase și pacientele cu VUH s-au observat următoarele frecvențe pentru cele 4 combinații: TO EO – *trofotrop optim-ergotrop optim*: sănătoși – 75 persoane (98.68%) versus 15 persoane (19.74%) la femeile cu VUH; TO ES – *trofotrop optim-ergotrop sporit*: sănătoși – 1 persoană (1.32%) versus 11 persoane (14.47%) la femeile cu VUH; TS EO – *trofotrop sporit-ergotrop optim*: sănătoși – 0 persoane (0%) versus 9 persoane (11.84%) la femeile cu VUH; TS ES – *trofotrop sporit-ergotrop sporit*: sănătoși – 0 persoane (0%) versus 41 persoane (53.95%) la femeile cu VUH. Diferențele observate sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 98.3333$, $df = 3$, $p_\chi < 0.001$.

Am realizat o analiza de sumarizare a rezultatelor obținute în baza studiului manifestării indicilor clinici la femei cu vezică urinară hiperactivă și asocierii cu activitatea suprasegmentară simpatică/parasimpatică (subgrupe cu diferite variante de asociere a activității simpatică/parasimpatică suprasegmentară), aranjate după valoarea p (probabilității) în baza testului statistic Kruskal-Wallis (Figura 5.1).

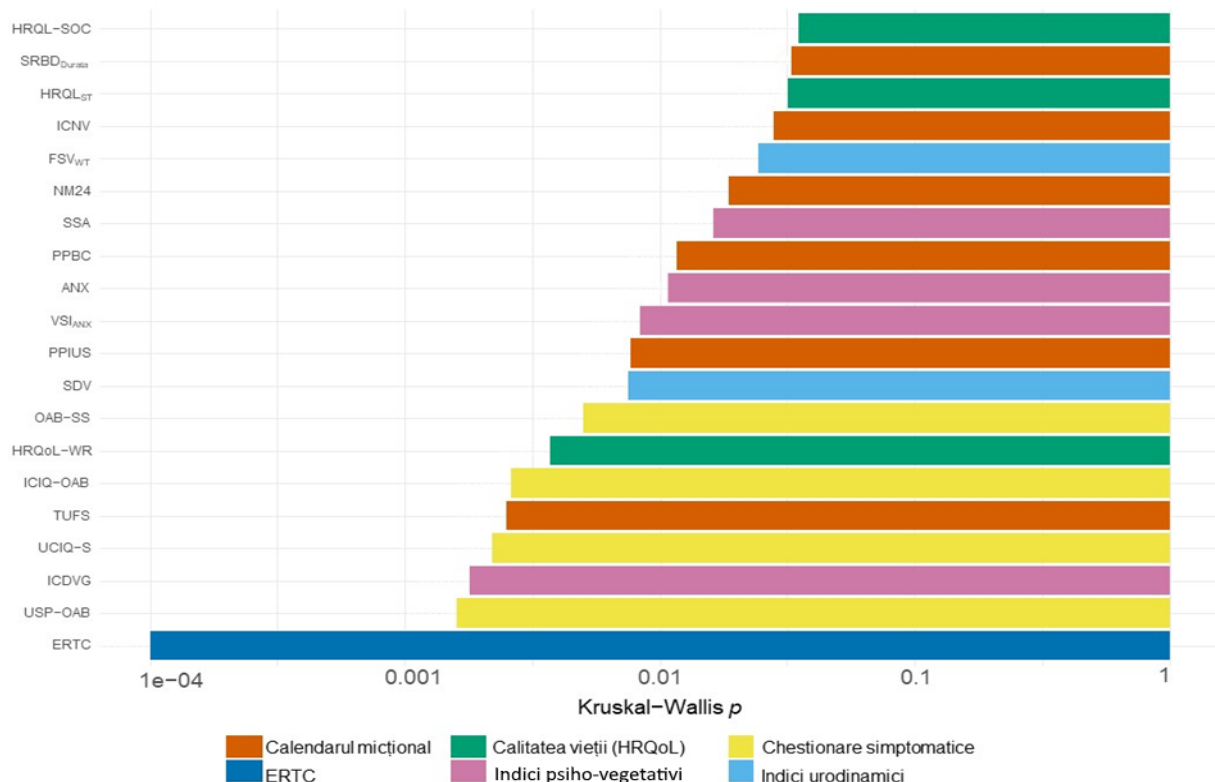


Figura 5.1. Indicii urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții la pacienți cu vezică urinară hiperactivă, aranjați după valoarea p (probabilitate, testul Kruskal-Wallis) privind asocierea cu activitatea vegetativă suprasegmentară

După cum se vede în figura 5.1, 20 de variabile dintre indicii clinici testați au demonstrat asocieri de diferită magnitudine cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică/simpatică. Per general, după natura lor, cele mai strânse legături se observă cu indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC), scorurile totale a chestionarelor urologice simptomatice și mai puțin cu indicii calendarului micțional, /urodinamici de calitate a vieții (HRQoL) și. În mare parte, în baza dimensiunii de efect, se observă un efect moderat-mare al acestor asocieri. La analiza post-hoc (Conover Iman), s-a observat că subgrupurile cu un component sporit ergotrop (ES), se deosebesc de celelalte grupe după valorile mediane, în special subgrupul TO ES (trofotrop optim – ergotrop sporit), urmat de TS ES (trofotrop sporit – ergotrop sporit), ceea ce atestă că o dată cu prezența unui component sporit ergotrop în activitatea vegetativă combinată parasimpatică/simpatică, indicii clinici ai VUH demonstrează valori mai severe, ceea ce atestă despre un tablou clinic mai agravat al bolii.

6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Studiul a fost realizat în baza ipotezei propuse, conform căreia diagnosticul tradițional al vezicii urinare hiperactive bazat pe criteriile clinice/paraclinice urologice, necesită completarea cu indici psihovegetativi și ai activității trunchiului cerebral, care ar permite optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive (ipoteza urologic-cerebrală).

În cadrul ipotezei propuse, înainte de realizarea investigațiilor clinice și paraclinice am realizat o analiză detaliată a anamnezei și patologiilor concomitente în vederea prezenței/absenței a factorilor de risc la pacientele cu VUH (figura 6.1).

Reieșind din obiectivele propuse am aplicat metode de investigații clinice urologice (examenul obiectiv, chestionare clinice validate, calendarul micțional autoraportat în 24h), paraclinice urologice (uroflowmetria, cistometria de umplere, studiul debit presiune, ultrasonografia), clinice psiho-vegetative (chestionare validate, scale clinice), paraclinice neurofiziologice (potențiale evocate vegetative, activitatea reflectorie a trunchiului cerebral) și indicii calității vieții (chestionarul HRQL-OABq, subscalele în chestionarele urologice ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S).

În cadrul studiului nostru, ne-am bazat nu doar pe manifestările clinico-paraclinice urologice, dar și pe verigele etiopatogene ale VUH.

Diagnosticul complex propus include evaluarea indicilor anxietății generalizate și/sau anxietății viscerale, indicii sensibilității senzitive generale și/sau a complexului vezico-uretral, indicii distoniei vegetative, potențialelor evocate vegetative cutanate și reflexului de clipire, ce va oferi posibilitatea de a elabora un algoritm diagnostic principial nou (figura 6.2). Acest algoritm se bazează pe ipoteza urologic cerebrală propusă, care permite diagnosticul personalizat cu evidențierea variantelor etiopatogene ale VUH: varianta visceral-urologică, urologic-anxioasă, urologic-senzitivă, urologic-vegetativă, urologic-trunchiular reflectorie, precum și asocierea acestor variante. În baza aprofundării ipotezei propuse apar posibilități noi de diagnostic, monitorizare și tratament personalizat al pacienților cu VUH în funcție de variantele etiopatogene.

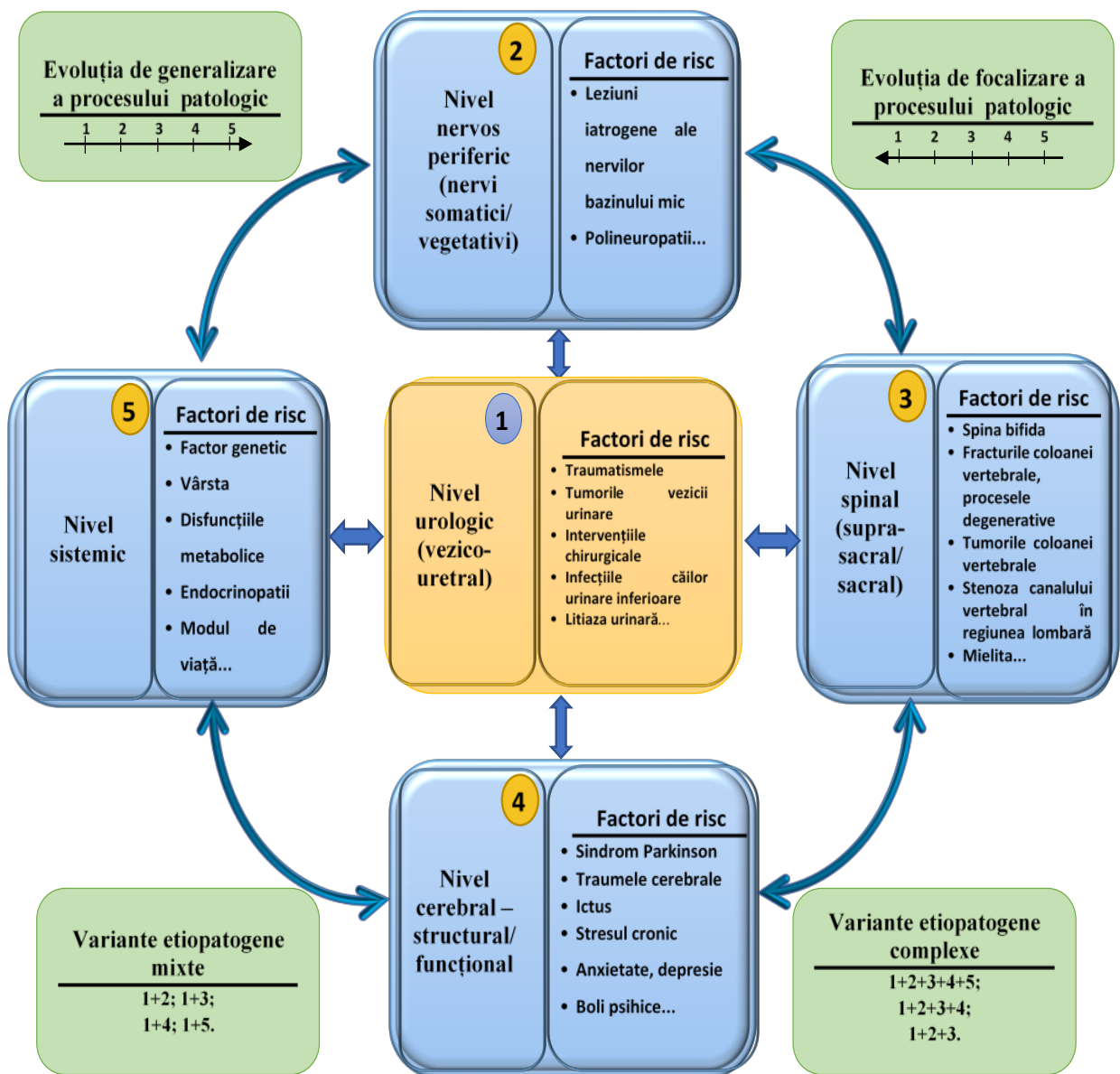


Figura 6.1. Schema procesului de evaluare diagnostică a afecțiunilor și dereglărilor la diferite nivele ale organismului ca factori de risc la pacienți cu vezica urinară hiperactivă

Diagnosticul variantei urologic-viscerale este bazat pe lipsa anxietății generalizate ($GAD-7 < 14$ puncte) și/sau anxietății viscerale ($VSI < 34$ puncte,) sensibilității senzitive generale ($SSAS < 29$ puncte) și/sau a complexului vezico-uretral ($PPIUS < 2$, $SR-BD < gr. 2$, $PPBC < 4$), absenței distoniei vegetative ($CDV < 35$ puncte), activității simpatice ($A2 < 3,34$ mA) și parasimpatice ($A1 < 0,66$ mA) și a excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral ($ERTC < 0,7$).

Varianta urologic-anxioasă se evidențiază în baza diagnosticului confirmat al VUH și în prezența anxietății generalizate ($GAD-7 \geq 15$ puncte) și/sau anxietății viscerale ($VSI \geq 35$ puncte).

Diagnosticul variantei urologic-senzitive se bazează pe prezența VUH confirmat conform ghidurilor internaționale și în prezența sensibilității senzitive generale ($SASS \geq 30$ puncte) și/sau a complexului vezico-uretral ($PPIUS \geq 3$, $SR-BD \geq gr. 3-4$, $PPBC \geq 5$).

Diagnosticul variantei urologic-vegetative, se bazează pe aprecierea indicilor cantitativi (amplitudinea undelor $A1$ și $A2$) și calitativi (simpatic/ergotrop, parasimpatic/trofotrop) al proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară, de rând cu manifestările vegetative clinice sistemice. Diagnosticul a fost stabilit în baza prezenței VUH, distoniei vegetative ($CDV \geq 36$ puncte) și activității simpatice ($A2 \geq 3,5$ mA) și parasimpatice ($A1 \geq 0,81$ mA).

Varianta urologic-trunchiular reflectorie se evidențiază în baza diagnosticului confirmat al VUH și în prezența excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC \geq 1,29).

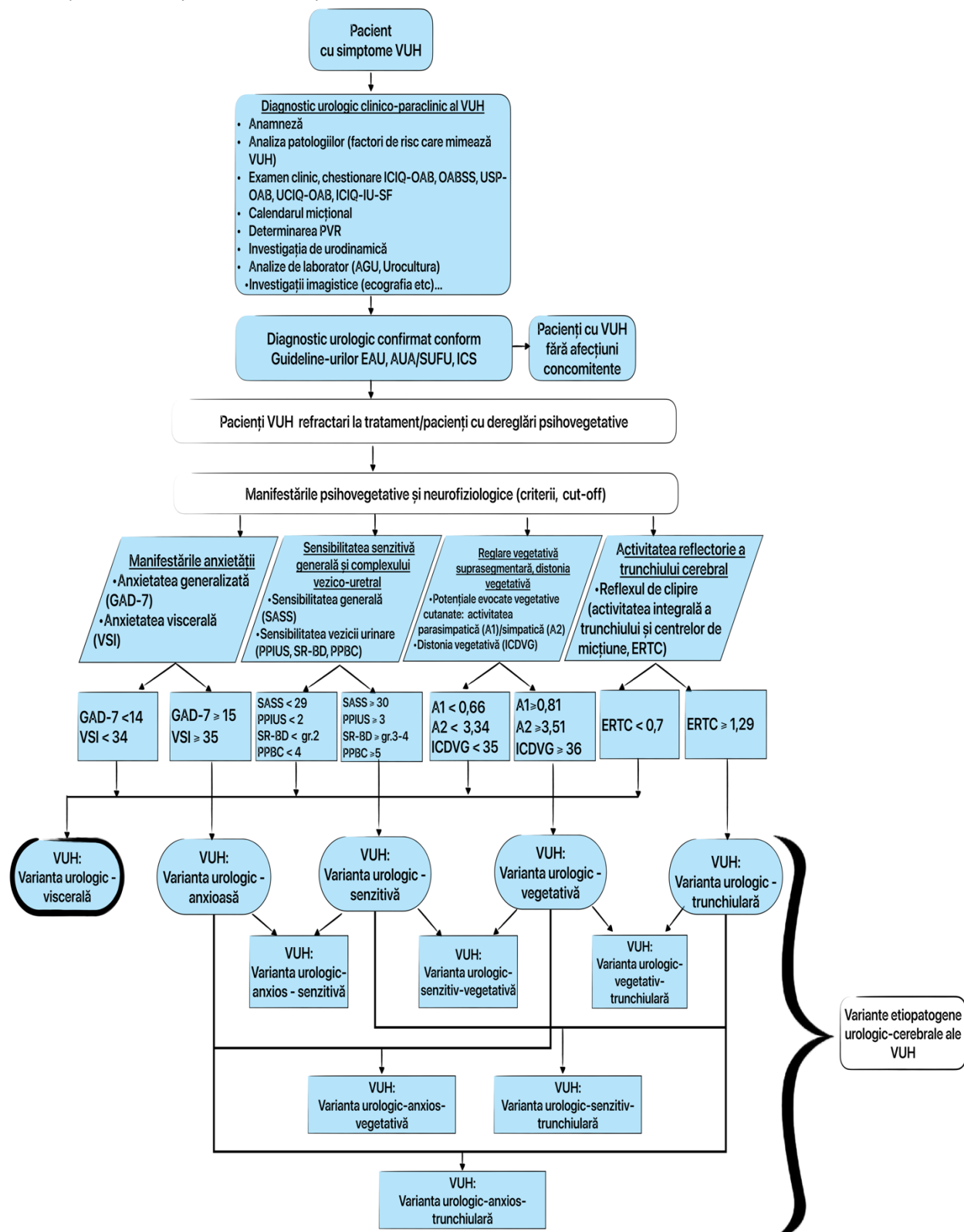


Figura 6.2. Algoritm de diagnostic al vezicii urinare hiperactive în funcție de structura manifestărilor urologice și dereglărilor asociate

În baza variantelor etiopatogene evidențiate ale VUH este posibilă recomandarea tratamentului personalizat al acestei maladii. Pentru a ilustra aceste posibilități terapeutice am analizat efectul de corecție a dereglărilor la o pacientă cu vezica urinară hiperactivă, cu activitatea reflectorie sporită a trunchiului cerebral versus activitatea slab moderată la altă pacientă.

CONCLUZII GENERALE

1. În baza studiului propriu se propune o ipoteză nouă a diagnosticului vezicii urinare hiperactive de integrare a manifestărilor urologice clinice/urodinamice cu procesele de reglare vegetativă suprasegmentară (potențiale evocate vegetative cutanate), disfuncții sistemice vegetative și psihovegetative în corelare cu starea funcțională a trunchiului cerebral (reflexul de clipire), unde se proiectează centrele reflectorii micționale.
2. Indicii de diagnostic al calendarului micțional (nocturie - IN, NPMN, ICNV; sensibilitate a vezicii urinare - TUFS), scorului total a chestionarului simptomatic ICIQ-OAB, indicelui urodinamic PIP1 și a subscalei HRQoL-SOC din calitatea vieții pot fi influențați atât de activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică, cât și de parasimpatică, având un rol de predictori în vezica urinară hiperactivă.
3. Indicii calendarului micțional (volum funcțional - VTUN; nocturiei - NAMN; frecvenței micționale - NM24, NMD, NMN; sensibilității vezicii urinare - PPBC), chestionarele simptomatice (OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), indicii urodinamici (FSV, FDV, SDV); indicii de impact a vezicii urinare hiperactive asupra calității vieții (HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoLST), indicii stării psiho-emoționale (GAD-7, SSAS, CDV, VSI) și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) pot fi influențați predominant de activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică la pacienți cu vezica urinară hiperactivă.
4. La femei cu vezica urinară hiperactivă semnificativ statistic mai frecvent se întâlnesc față de femei sănătoase, cazuri cu valori sporite, atât pentru nivelul de activitate vegetativă suprasegmentară trofotropă (65,79% vs 0%), cât și ergotropă (68,42% vs 1,32%). Evaluarea impactului diferitor nivele (optim/sporit) de activitate vegetativă suprasegmentară asupra indicilor investigați a relevat că activitatea ergotropă are un impact mai vădit asupra variabilelor clinice față de cea trofotropă; este asociată cu dereglări mai severe din diferite domenii, dimensiunea de efect fiind preponderent medie.
5. Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat prezența unei asocieri moderate a indicilor calendarului micțional (NM24, TUFS și PPBC), chestionarelor clinice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), indicilor urodinamici (SDV), anxietății (generalizată, somatică, viscerală) și domeniilor calității vieții (*Deranjament, Îngrijorare*) cu nivelul de activitate sporită vegetativă suprasegmentară simpatică. Calitatea vieții fiind influențată nu numai de dereglările urologice, dar și de factorii concomitenți.
6. În baza ipotezei urologic-cerebrale propuse se evidențiază variantele etiopatogene de bază ale vezicii urinare hiperactive (visceral-urologică, anxioasă, senzitivă, vegetativă, trunchiular reflectorie), care permit un diagnostic personalizat al afecțiunii și elaborarea unui tratamentului non-farmacologic inovativ (ex: stimularea transcraniană cu curent continuu).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă la pacienții cu vezica urinară hiperactivă și disfuncții pronunțate psihovegetative analiza anamnezei și manifestărilor actuale ale maladiilor, care pot mima vezica urinară hiperactivă sau prezintă factori de risc (aceste maladii au impact important asupra sistemului nervos vegetativ și respectiv asupra activității complexului vezico-uretral):
 - nivel vezico-uretral (infecțiile tractului urinar inferior, obstrucțiile infravezicale ...);
 - nivel nervos periferic (polineuropatii...);
 - nivel spinal sacral-suprasacral (spina bifida, mielita...);
 - nivel cerebral structural/funcțional (ictus, sindrom Parkinson ...);
 - nivel sistemic (modul de viață, boli metabolice ...).
2. Chestionarul ICIQ-OAB se recomandă pentru aprecierea severității VUH ca fiind mai informativ comparativ cu chestionarele OABSS, UCIQ-S, USO-OAB pentru aprecierea severității VUH.
3. Realizarea diagnosticului personalizat al pacienților cu VUH poate fi ameliorată în baza investigațiilor standardizate urologice clinice și urodinamice în asociere cu indicii psihovegetativi și activității reflectorii a trunchiului cerebral, care reflectă severitatea maladiei și dinamica procesului spre focalizare (ameliorare), sau generalizare (agravare).
4. Diagnosticul variantelor etio-patogene ale vezicii urinare hiperactive confirmate, bazate pe prezența/absența următoarelor criterii:
 - varianta urologic-viscerală: GAD-7 < 14, VSI < 34, SASS < 2, PPIUS < 2, SR-BD < gr. 2, PPBC < 4, CDV < 35, A2 < 3,34 mA, A1 < 0,66 mA, ERTC < 0,7;
 - varianta urologic-anxioasă: GAD-7 ≥ 15 , VSI ≥ 35 ;
 - varianta urologic-senzitivă: SASS ≥ 30 , PPIUS ≥ 3 , SR-BD \geq gr. 3-4, PPBC ≥ 5 ;
 - varianta urologic-vegetativă: CDV ≥ 36 , A2 $\geq 3,5$ mA, A1 $\geq 0,81$ mA;
 - varianta urologic-trunchiular reflectorie: ERTC $\geq 1,29$.
5. Se recomandă de elaborat protocolul național și de inclus în programul de investigație a pacienților cu vezica urinară hiperactivă:
 - aplicarea chestionarelor psihovegetative (GAD-7, VSI, SASS, CDV);
 - analiza paraclinică a activității sistemului nervos vegetativ suprasedgmentar prin aplicarea potențialelor evocate vegetative cutanate;
 - analiza activității reflectorii a trunchiului cerebral prin analiza indicilor reflexului de clipire (activitatea formației reticulate, unde se proiectează centrele reflectorii de micțiune).

BIBLIOGRAFIE

1. Ivanov M. Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinic. *Arta Medica*. 2023; 2: 61–72. DOI: 10.5281/zenodo.8213045
2. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol*. 2022; 82(1): 49–59.
3. Santander J, Plata M, Zuluaga L, Azuero J, Daza F, Trujillo CG, et al. What is the real burden of the overactive bladder? Results from a national prevalence study. *Neurourol Urodyn*. 2022; 41(4): 926–934.
4. Nacu A, Revenco M, Curocichin G, Chihai J, Deliv I. *Tulburări de anxietate. Protocol clinic național PCN-278*. 2017. p. 1-77.
5. Abdul-Razzak KK, Alshogran OY, Altawalbeh SM, Al-Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Alazab RS, et al. Overactive bladder and associated psychological symptoms: a possible link to vitamin D and calcium. *Neurourol Urodyn*. 2019; 38(4): 1160–1167.
6. Mutungi S, Parrish J, Maunder R, Alarab M, McDermott CD, Lemos N, et al. Is overactive bladder independently associated with anxiety? *Int Urogynecol J*. 2019; 30(10): 1763–1769.
7. Huang T-X, Lo T-S, Tseng H-J, Lin Y-H, Liang C-C, Hsieh W-C. Correlation between overactive bladder and detrusor overactivity: a retrospective study. *Int Urogynecol J*. 2023; 34(4): 867–875.
8. Hsu CC, Liang CC, Chang SD, Chien CW, Hsieh WC. Comparison of urodynamic results and quality of life between women with interstitial cystitis and overactive bladder. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020; 59(1): 39–42.
9. Blanc F, Pichot V, Roche F, Barthelemy JC, Tostain J. Activity of the autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence. *Prog Urol*. 2001; 11(3): 492–497.
10. Van der Lely S, Liechti MD, Schmidhalter MR, Schubert M, Bachmann LM, Kessler TM, et al. optimized measurement parameters of sensory evoked cortical potentials to assess human bladder afferents - a randomized study. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19478.
11. Appenzeller O, Lamotte GJ, Coon EA. Neurogenic control of micturition. Introduction to Basic Aspects of the Autonomic Nervous System. In: *Neurogenic control of micturition*. Elsevier; 2022. p. 491–557.
12. Bocci T, Ferrucci R, Barloscio D, Parenti L, Cortese F, Priori A, et al. Cerebellar direct current stimulation modulates hand blink reflex: implications for defensive behaviour in humans. *Physiol Rep*. 2018; 6(10): e13471.
13. Zorba OÜ, Kırbaş S, Uzun H, Çetinkaya M, Önem K, Rifaioğlu MM. Overactive Bladder and Pontine Reticular Formation. *Urol Int*. 2013; 91(4): 417–422.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE LA TEMA TEZEI

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Ivanov M.**, Colasurdo J., Galescu A., Lacusta V., Ceban E. Overactive bladder: correlation between urodynamic values and psycho-emotional indices in women. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2023; 58(4): 358-367. **(IF:0.125)**

DOI: <https://doi.org/10.31688/ABM U.2023.58.4.07>

2. **Ivanov M.**, Ceban E. The importance of multimodal diagnostic methods for therapeutic decision making for overactive bladder in women. In: *Medicine and Pharmacy Reports*, 2024; (Ahead of print: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2669>) **(IF:1.98)**
DOI: 10.15386/mpr-2669

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Ivanov M.**, Ceban E. Importanța diagnosticului preoperator urodinamic în tratamentul injectabil cu toxina botulinică la pacienți cu detrusor hiperactiv idiopatic. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022;1:50-57.

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.07>

4. **Ivanov M.**, Ceban E. Variability of urodynamic parameters in patients with idiopathic overactive bladder before intradetrusor botulinum toxin injections. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 28(2): 5-12.

DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.01>

5. **Ivanov M.**, Ceban E. Importance of urodynamic testing prior to treatment for overactive bladder in women. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 29(3): 21-26. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.3.04>

6. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinic. In: *Arta Medica*, 2023; 2(87):61-72. DOI: 10.5281/zenodo.8213045

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

7. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *FMBE Proceedings, Springer, Cham*. 2023; 92: 267-277. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_29 **(SJR: 0.155, SCOPUS)**

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

8. **Ivanov M.**, Ceban E. Autonomic nervous system response at botulinum neurotoxin treatment for idiopathic overactive bladder syndrome in women. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 51-52. ISBN 978-9975-151-11-5.
9. **Ivanov M.**, Lacusta V. Non-invasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic overactive bladder in woman. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 86-87. ISBN 978-9975-151-11-5.
10. Lacusta V., Fala V., **Ivanov M.**, Bordeniuc G., Grîu C., Litovcenco A. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. In: *Abstract book. Congresul Aniversării a 75 de ani a USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020. p. 713. ISBN 978-9975-82-198-8
11. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Ceban E. The role of botulinum toxin type A in treatment of overactive bladder (clinical case). In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate:calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 255. ISBN 978-9975-82-223-7
12. Creciun M., **Ivanov M.**, Banov P., Ceban E. Impact of overactive bladder syndrome on sexual life in women. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate:calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 257. ISBN 978-9975-82-223-7
13. **Ivanov M.**, Ceban E. Importance of urodynamic investigations in the management of women with overactive urinary bladder. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 418. ISBN 978-9975-3544-2-4
14. **Ivanov M.**, Ceban E. Idiopathic overactive bladder treatment in women after reinjection of botulin toxin. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 415. ISBN 978-9975-3544-2-4.
15. **Ivanov M.**, Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală ”Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”*. Chișinău, 2022. p. 304. ISSN 2345-1467.
16. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Arian I., Ceban E. Role of urodynamic and clinical findings in women with refractory overactive bladder. In: *Abstract book. The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New horizons in Urology”*. Chișinău, 2023. p. 380. ISSN 1584-9244

17. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *Abstract book. ICNBME-2023 Conference*. Chișinău, 2023. p. 70. ISBN 978-9975-72-773-0.
18. **Ivanov M.**, Croitor O. Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*. Chișinău, 2023. p. 488. ISSN 2345-1467.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - ✓ **DA (Drept de autor)**
19. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Indicii clinici urologici și urodinamici în subgrupe de pacienți cu vezica urinară hiperactivă cu diferite variante de asociere ale activității simpatică/parasimpatică suprasegmentară*. AGEPI Nr. de intrare: 2580 din 23.01.2024.
20. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Indicii urologici la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar*. AGEPI Nr. de intrare: 2581 din 23.01.2024,
21. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ*. AGEPI Nr. de intrare: 2578 din 23.01.2024.
22. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Interrelațiile indicilor activității vegetative suprasegmentare cu indicii clinici a vezicii urinare hiperactive*. AGEPI Nr. de intrare: 2579 din 23.01.2024.
- ✓ **Certificat de inovator**
23. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Evaluarea indicilor urologici și psiho-vegetativi la pacienți în perioada reproductivă și climacterică cu vezica urinară hiperactivă*. Nr. 6161 din 02.01.2024
24. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Algoritm de diagnostic a pacientelor cu vezica urinară hiperactivă cu includerea indicilor urologici și psiho-vegetativi*. Nr. 6162 din 02.01.2024
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **naționale cu participare internațională**
25. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.** Interdisciplinary approach to the pain syndrome in masticatory muscle dysfunction. *International Black Sea Coastline Countries Scientific Research Symposium - VI*. 28-30 April 2021. Giresun, Turkey.
26. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.**, Grâu C. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. *ISARC. International Health Sciences And Biomedical Congress*. 21-22 May 2021. Ankara, Turkey.
27. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.**, Grâu C. Diagnostic value of sympathetic skin responses via electric stimulation and jaw contraction. *Cukurova 7th International Scientific Researches Conference*. 7-8 September, 2021. Adana, Turkey.
28. **Ivanov M.** Provocările actuale în diagnosticul contemporan al incontinenței urinare. *The 37th Balkan*

Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post-COVID-19 era. 2023, 7-9 June, Chișinău, Republica Moldova.

29. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. *ICNBME-2023 Conference.* 20-23 September, 2023. Chisinau, Republic of Moldova.

✓ **naționale**

30. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Ceban E. Rolul toxinei botulinice tip A în tratamentul vezicii urinare hiperactive (caz clinic). *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"* (Online), 20-22 Octombrie 2021. Chișinău, Republica Moldova.
31. **Ivanov M.**, Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*, 19-21 Octombrie 2022. Chișinău, Republica Moldova.
32. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*, 18-20 Octombrie 2023. Chișinău, Republica Moldova.

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

✓ **internaționale**

33. **Ivanov M.**, Arian I., Ceban E. Botulinum toxin efficiency on overactive bladder and detrusor overactivity treatment in women. *Al XXXVIII-lea Congres National de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, București, România.
34. Arian I., Dumbraveanu I., Haimov D., Bradu A., **Ivanov M.**, Tanase A., Ceban E. Nocturia – a critical assessment of current diagnostic and treatment errors. *Al XXXVIII-lea Congres National de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, București, România.

✓ **naționale cu participare internațională**

35. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Arian I., Croitor O., Ceban E. Rolul parametrilor urodinamici și clinici la femeile cu vezica urinară hiperactivă. *The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era.* 2023, 7-9 June, Chișinău, Republica Moldova.

✓ **naționale**

36. Lacusta V., Fala V., **Ivanov M.**, Bordeniuc G., Grău C., Litovcenco A. Valoarea diagnostică a potențialului simpatic cutanat evaluat la angrenarea forțată a maxilarelor la pacienții cu dereglări autonome. *Congresul consacrat aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”* 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

ADNOTARE

Ivanov Mihaela

„Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ”,
teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2024

Structura tezei. Textul tezei este expus pe 140 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 278 surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 3 tabele, 31 figuri și 1 formulă.

Cuvinte-cheie: vezica urinară hiperactivă, diagnostic, urodinamica, dereglări psihoemoționale, indici vegetativi suprasedgmentari, trunchi cerebral.

Domeniul de studiu: 321.22 – Urologie și andrologie.

Scopul lucrării: analiza manifestărilor clinice și urodinamice a vezicii urinare hiperactive la femei și completarea cu indicii activității sistemului nervos vegetativ suprasedgmentar, activității reflectorii a trunchiului cerebral, cu elaborarea algoritmului complex de diagnostic.

Obiectivele cercetării: analiza particularităților urologice clinice și paraclinice la femei cu vezica urinară hiperactivă. Evidențierea frecvenței de manifestare a variantelor de disfuncție vegetativă suprasedgmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă. Studiarea interrelației indicilor urologici clinici și urodinamici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu activitatea vegetativă suprasedgmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă. Studiarea variantelor de asociere a manifestărilor vezicii urinare hiperactive cu nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasedgmentară. Elaborarea criteriilor urologic-neurofiziologice și algoritmului complex pentru optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră diagnosticul personalizat al vezicii urinare hiperactive, s-a realizat în baza integrării manifestărilor urologice clinice/urodinamice cu disfuncțiile clinice vegetative, procesele de reglare vegetativă suprasedgmentară simpatică/parasimpatică și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral. S-a stabilit că dereglările urologice mai severe sunt asociate preponderent cu sporirea activității reflectorie a trunchiului cerebral și proceselor de reglare ergotropă. Pentru prima dată a fost demonstrat că polimorfismul clinic/paraclinic al vezicii urinare hiperactive este în funcție de implicarea diferențiată a sistemului simpatic/parasimpatic suprasedgmentar și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral.

Importanța practică. Diagnosticul personalizat al pacienților cu vezica urinară hiperactivă se poate realiza prin asocierea manifestărilor urologice cu disfuncțiile psihovegetative, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicii calității vieții. În premieră a fost propusă tehnologie de examinare diagnostică a pacienților cu vezica urinară hiperactivă, care include trei nivele: 1) urologic-visceral; 2) vegetativ suprasedgmentar/psihovegetativ; 3) trunchiular reflector. Conceptul implicării sistemului vegetativ suprasedgmentar și activității reflectorii a trunchiului cerebral permite o abordare terapeutică inovativă.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, activitate metodologică și clinică în Clinica de urologie cu cabinet endourologic al Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic de instruire la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Иванов Михаела

„Диагностика гиперактивного мочевого пузыря у женщин и влияние вегетативной нервной системы”

Докторская диссертация в области медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации. Основной текст, обработанный на компьютере, составляет 140 страниц и включает: список сокращений, введение, 6 глав, общие выводы, практические рекомендации, список из 278 библиографических источников и 12 приложений. Иллюстративный материал включает 3 таблицы, 31 рисунок и 1 формулу.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, диагностика, уродинамика, психоэмоциональные нарушения, надсегментарные вегетативные показатели, ствол головного мозга. **Область изучения:** 323.01 – Урология и андрология.

Цель работы: анализ клинических и уродинамических проявлений гиперактивного мочевого пузыря у женщин и дополнение данными о показателях активности надсегментарной вегетативной системы, рефлекторной активности ствола головного мозга, с разработкой комплексного алгоритма диагностики.

Научно-исследовательские цели: анализ особенностей клинической и параклинической урологической патологии у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Определение частоты проявления вариантов надсегментарной вегетативной дисфункции у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. Изучение взаимосвязи клинических и уродинамических урологических показателей, психовегетативных показателей, активности ствола головного мозга и качества жизни у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. Исследование вариантов ассоциации проявлений гиперактивного мочевого пузыря с уровнями надсегментарной симпатической/парасимпатической активности. Разработка уро-нейрофизиологических критериев и комплексного алгоритма для оптимизации персонализированной диагностики гиперактивного мочевого пузыря.

Научная новизна и оригинальность. Впервые была предложена персонализированная диагностика гиперактивного мочевого пузыря на основе интеграции клинических/уродинамических проявлений с клиническими вегетативными дисфункциями, процессами надсегментарной симпатической/парасимпатической регуляции и рефлекторной активности ствола головного мозга. Было установлено, что более тяжелые урологические нарушения в основном ассоциируются с увеличением рефлекторной активности ствола головного мозга и процессами эрготропной регуляции. Впервые было показано, что клинический и параклинический полиморфизм гиперактивного мочевого пузыря зависит от дифференцированной вовлеченности надсегментарной симпатической/парасимпатической системы и рефлекторной активности ствола головного мозга.

Практическая важность: Персонализированная диагностика пациентов с гиперактивным мочевым пузырем может быть осуществлена путем ассоциации урологических проявлений с психовегетативными расстройствами, рефлекторной активностью ствола головного мозга и показателями качества жизни. Впервые была предложена технология диагностического обследования пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, включающая три уровня: 1) урологический-висцеральный; 2) надсегментарный /психовегетативный; 3) рефлекторный стволочной. Концепция вовлечения надсегментарной вегетативной системы и рефлекторной активности ствола головного мозга позволяет инновационный терапевтический подход.

Внедрение научных результатов. Результаты научных исследований были внедрены в исследовательский процесс, методологическую и клиническую деятельность в Клинике урологии с эндоурологическим кабинетом Республиканской клинической больницы им. Тимофея Мошнеага, в дидактическом учебном процессе на кафедре урологии и хирургической нефрологии ГУМФ «Николае Тестемицану» в Республике Молдова.

ANNOTATION

Ivanov Mihaela

„Diagnosis of overactive bladder in women and the impact of the autonomic nervous system”

Doctoral thesis in medical sciences, Chişinău, 2024

Thesis structure. The thesis text is presented on 140 pages of main text, processed on a computer, consisting of: list of abbreviations, introduction, 6 chapters, general conclusions, practical recommendations, bibliography from 278 sources and 12 annexes. The illustrative material includes 3 tables, 31 figures, and 1 formula.

Keywords: overactive bladder, diagnosis, urodynamics, psychoemotional disorders, suprasegmental vegetative indices, brainstem.

Field of study: 321.22 – Urology and andrology.

The aim of the work: to analyze the clinical and urodynamic manifestations of overactive bladder in women and to complement with indices of suprasegmental autonomic nervous system activity, brainstem reflex activity, with the development of a complex diagnostic algorithm.

Research objectives: to analyze the clinical and paraclinical urological features in women with overactive bladder. To highlight the frequency of manifestation of suprasegmental vegetative dysfunction variants in patients with overactive bladder. To study the interrelation of clinical and urodynamic urological indices, psychovegetative indices, brainstem activity, and quality of life with suprasegmental vegetative activity in patients with overactive bladder. To study the variants of association of overactive bladder manifestations with levels of suprasegmental sympathetic/parasympathetic activity. To develop urological-neurophysiological criteria and a complex algorithm for optimizing the personalized diagnosis of overactive bladder.

Scientific novelty and originality. For the first time, personalized diagnosis of overactive bladder has been achieved based on the integration of clinical/urodynamic urological manifestations with clinical vegetative dysfunctions, suprasegmental sympathetic/parasympathetic vegetative regulation processes, and the reflex activity of the brainstem. It has been established that more severe urological disorders are predominantly associated with increased reflex activity of the brainstem and ergotropic regulation processes. For the first time, it has been demonstrated that the clinical/paraclinical polymorphism of overactive bladder depends on the differentiated involvement of the suprasegmental sympathetic/parasympathetic system and the reflex activity of the brainstem.

Practical importance. Personalized diagnosis of patients with overactive bladder can be achieved by associating urological manifestations with psychovegetative dysfunctions, brainstem reflex activity, and quality of life indices. For the first time, a diagnostic examination technology for patients with overactive bladder has been proposed, which includes three levels: 1) urological-visceral; 2) suprasegmental vegetative/psychovegetative; 3) brainstem reflex. The concept of involving the suprasegmental vegetative system and the reflex activity of the brainstem allows for an innovative therapeutic approach.

Implementation of scientific results. The scientific research results have been implemented in the research process, methodological and clinical activities at the Urology Department with the endourological office of the „Timofei Moşneaga” Republican Clinical Hospital, and in the teaching process at the Department of Urology and Surgical Nephrology of „Nicolae Testemiţanu” USMF.

LISTA ABREVIERILOR

A1	Intensitatea răspunsului trofotrop (parasimpatic)
A2	Intensitatea răspunsului ergotrop (simpatic)
CDV	Chestionarul distoniei vegetative
CFV	Capacitatea funcțională a vezicii urinare
DO	Detrusor hiperactiv (<i>detrusor overactivity</i>)
ERTC	Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral
FDV	Prima dorința de urinare (<i>First desire to voiding</i>)
FSV	Prima senzație de urinare (<i>First sensation of voiding</i>)
FSV _{WT}	Prima senzație de urinare - proba cu apă (<i>First sensation of voiding – water test</i>)
GAD-7	Chestionar anxietate generalizată (<i>General anxiety disorder-7</i>)
GAM	Model aditiv generalizat (<i>Generalized Additive Model</i>)
HRQoL-OABq	Scala calității vieții la pacienți cu OAB (<i>Health related quality of life scale</i>)
ICIQ-OAB	Chestionarul <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire - Overactive Bladder</i>
ICNV	Indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare
IN	Indicele nocturiei
IPN	Indicele poliuriei nocturne
IU _{UFM}	Indexul urinării (uroflowmetrie)
MCC	Capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (<i>Maximum cystometric bladder capacity</i>)
NAMN	Numărul actual al micțiunilor nocturne
NM24	Numărul micțiunilor/24 ore
NMD	Numărul micțiunilor diurne
NMN	Numărul micțiunilor nocturne
NPMN	Numărul presupus al micțiunilor nocturne
OABSS	Chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (<i>Overactive Bladder Symptom Score</i>)
PEVc	Potențialul evocat vegetativ cutanat
PIP1	Presiunea izovolumetrică proiectată (<i>Projected isovolumetric pressure</i>)
PPBC	Percepția pacientului privind starea vezicii urinare (<i>The Patient Perception of Bladder Condition</i>)
PPIUS	Percepția intensității urgenței micționale (<i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i>)
PVR	Volumul reziduului urinar postmicțional (<i>Post void residual volume</i>)
SDV	Dorința puternică de urinare (<i>Strong desire to voiding</i>)
SNV	Sistemul nervos vegetativ
SR-BD _{Durata}	Durata de reținere a urinei (<i>Sensation-related bladder diary</i>)
SSAS	Scala amplificării somatosensorie (<i>Somatosensory amplification scale</i>)
TUFS	Indicele total al urgenței micționale (<i>Total Urgency and Frequency Scale</i>)
TDCS	Stimulare trancraniană directă cu curent continuu
UCIQ-S	Chestionarul severității urgenței micționale (<i>Urgency Severity and Impact Questionnaire</i>)
UDS	Investigația de urodinamică (<i>Urodynamics</i>)

UI	Incontinență urinară (<i>urinary incontinence</i>)
USP-OAB	Chestionarul <i>Urinary Symptom Profile – OAB</i>
UPA-BSR	Ipoteza urologic psihovegetativ-trunchiular reflector (<i>Urologic psycho-autonomic brain stem reflectory hypothesis</i>)
VLA24	Volumul de lichide administrat/24h
VSI	Indicele sensibilității viscerale asociate anxietății
VTU24	Volum total urinat/24h
VTUN	Volum total urinat nocturn
VUH	Vezica urinară hiperactivă

IVANOV, MIHAELA

**DIAGNOSTICUL VEZICII URINARE HIPERACTIVE LA
FEMEI ȘI IMPACTUL SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: Hârtie ofset. Tipar digital. Coli de tipar: 2.0	Formatul hârtiei: A4 Tiraj: 50 ex. Comanda nr.:
---	---

Tipografia

Str.

Tel.: