

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

Cu titlu de manuscris  
C.Z.U: 616-001-037(043.2)

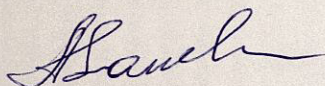
ARNAUT OLEG

TRAUMATISMELE SEVERE: MODELE DE PREDICȚIE A EVOLUȚIEI ȘI  
REZULTATELOR TRATAMENTULUI

312.01. Fiziologie și fiziopatologie  
321.19. Anesteziologie și terapie intensivă

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:



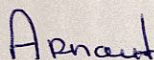
Saulea Aurel, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
membru-corespondent AȘM România

Consultant științific:



Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med.,  
prof.univ.

Autor:

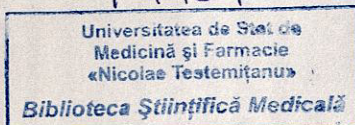


Arnaut Oleg, dr. șt. med., conf. univ.

Partea 1

CHIȘINĂU, 2021

T 1454



823

© Arnaut Oleg, 2021

## CUPRINS

ADNOTARE .....	7
PEZIOME .....	8
ANNOTATION.....	9
LISTA ABREVIERILOR .....	10
INTRODUCERE.....	11
1. TRAUMATISME SEVERE. MODELE DE PREDICȚIE.....	21
1.1. Traumatisme severe. Epidemiologie. Noțiuni.....	21
1.2. Scoruri (modele) utilizate pentru predicția evoluției și rezultatelor tratamentului pacienților cu leziuni traumatice. Controverse și perspective.....	27
1.2.1. Scoruri anatomice .....	27
1.2.2. Scoruri fiziologice .....	30
1.2.3. Scoruri mixte .....	34
1.3. Mecanismele imune implicate în fiziopatologia traumatismelor severe. Leziunile „la distanță”. Sistemul proteaze/antiproteaze .....	42
1.3.1. Proteaze.....	43
1.3.2. Antiproteaze și utilizarea antiproteazelor sintetice .....	48
1.4. Modelele predictive bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze. Perspective.....	52
1.4.1. Modelele predictive pentru determinarea probabilității de supraviețuire în politraumatisme.....	52
1.4.2. Modelele predictive pentru determinarea ratei de supraviețuire în politraumatisme complicate cu ARDS.....	54
1.4.3. Perspective .....	60
2. MATERIALE ȘI METODOLOGII DE ORGANIZARE A CERCETĂRII.....	63
2.1. Elaborarea modelelor predictive pentru evoluția și rezultatele tratamentului în traumatisme din cadrul studiilor clinice .....	63
2.1.1. Studiul clinic de cohortă (retro-prospectiv) de tip analitic .....	63

2.1.2. <i>Estimarea potențialului distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții cu politraumatisme. Evaluare comparativă</i> .....	69
2.1.3. <i>Analiza statistică și interpretarea rezultatelor în cadrul studiilor clinice</i> .....	70
2.2. Metodele de determinare a activității proteazelor, a enzimelor asociate și a concentrației antiproteazelor .....	70
2.3. Elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismului sever (studiul experimental).....	72
2.3.1. <i>Reproducerea condițiilor pentru traumatismele severe în experiment</i> .....	72
2.3.2. <i>Indicii (parametrii) monitorizați</i> .....	74
2.3.3. <i>Analiza statistică și interpretarea rezultatelor în cadrul studiului experimental</i> .....	76
3. IDENTIFICAREA VARIABILELOR „EFICIENTE” PENTRU MODELAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE .....	80
3.1. Analiza univariată a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului.	80
3.2. Analiza complexă (multivariată) a parametrilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului în traumatismele severe .....	86
3.2.1. <i>Modelul predictiv pentru rezultatele tratamentului în baza biochimiei, ionogramei și hemoleucogramei</i> .....	86
3.2.2. <i>Modelul predictiv pentru rezultatele tratamentului în baza comorbidităților</i> .....	91
3.2.3. <i>Modelul predictiv în baza corelației datelor clinice-paraclinice</i> .....	97
4. VALIDAREA MODELELOR PREDICTIVE UZUALE PENTRU REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE .....	103
4.1. Validarea scorurilor predictive fiziologice pentru pacienții cu traumatisme severe.....	103
4.2. Validarea scorurilor predictive anatomice pentru pacienții cu traumatisme severe .....	110
4.3. Validarea scorurilor predictive mixte pentru pacienții cu traumatisme severe.....	114
4.4. Evaluarea comparativă a modelelor validate .....	121
5. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE ALTERNATIVE PENTRU PACIENȚII CU TRAUMATISME SEVERE.....	124
5.1. Elaborarea modelelor predictive alternative pentru prezicerea rezultatelor tratamentului unui pacient cu traumatism sever.....	124

5.2. Validarea modelelor alternative elaborate .....	144
5.3. Evaluarea comparativă a modelelor alternative și scorul standard NTRISS .....	155
5.4. Impactul pneumoniei în contextul modelelor predictive alternative elaborate.....	156
5.5. Modelului predictiv pentru VAP prelungită (mai mult de 96 de ore).....	160
6. PREDICȚIA MODIFICĂRILOR „LA DISTANȚĂ” DIN CADRUL MODELULUI EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER ÎN BAZA COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE.....	165
6.1. Predicția modificărilor morfologice la nivelul miocardului (SAMCRS <sub>miocard</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic.....	165
6.2. Predicția modificărilor morfologice și funcționale la nivel pulmonar (SAMCRS <sub>plămâni</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic.....	168
6.2.1. Predicția modificărilor funcționale pulmonare ( $pO_2$ arterial) la 24 de ore după impactul traumatic .....	172
6.2.2. Predicția gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism.....	175
6.2.3. Predicția gradului congestiei pulmonare la 24 de ore de la impactul traumatic .....	179
6.2.4. Predicția gradului infiltrației leucocitare pulmonare la 24 de ore de la impactul traumatic.....	182
6.3. Predicția modificărilor morfologice la nivelul ficatului (SAMCRS <sub>ficat</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic .....	185
6.4. Predicția modificărilor morfologice la nivelul renal (SAMCRS <sub>rinichi</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic .....	188
6.5. Predicția modificărilor morfologice la nivelul splinei (SAMCRS <sub>splina</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic .....	192
6.6. Predicția modificărilor morfologice la nivel global (SAMCRS <sub>total</sub> ) la 24 de ore după impactul traumatic .....	195
7. MODELAREA EVOLUȚIEI ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI TRAUMATISMELOR SEVERE ÎN BAZA REDUCERII DIMENISUNII COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE.....	200
7.1. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze în traumatismele severe în modelul experimental .....	202

7.2. Completarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” în cadrul traumatismului sever experimental .....	215
7.3. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze din cadrul studiului clinic pilot .....	229
7.4. Modele predictive pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) din cadrul studiului clinic pilot bazate pe factorii extrași .....	239
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI .....	257
BIBLIOGRAFIE .....	261
ANEXE.....	279
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....	382
CV-ul AUTORULUI.....	383

## ADNOTARE

Arnaut Oleg

### TRAUMATISMELE SEVERE: MODELE DE PREDICȚIE A EVOLUȚIEI ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI

Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chisinau, 2021

**Structura tezei:** introducere, șapte capitole, concluzii și recomandări, bibliografia (189 titluri), 249 pagini de text de bază, 83 de figuri, 89 tabele, 41 formule. Rezultatele obținute au fost publicate în 77 de lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** Traumatisme severe, modele predictive, leziuni „la distanță”, sistemul proteaze/antiproteaze.

**Domeniul de studiu:** Fiziologie și fiziopatologie, Anesteziologie și terapie intensivă.

**Scopul studiului:** Elaborarea și validarea modelelor predictive a evoluției și rezultatelor tratamentului în traumatismele severe și/sau politraumatisme pentru estimarea optimă a riscului de evoluție nefavorabilă a acestuia din cadrul sistemului medical autohton.

**Obiectivele cercetării:** Analiza scorurilor traumatice uzuale folosite pentru predicția supraviețuirii/decesului la un pacient cu traumatism în vederea determinării scorului potențial pentru implementarea în sistemul medical autohton; Identificarea variabilelor eficiente/biomarkerilor/factorilor de risc pentru elaborarea modelelor alternative predictive a rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces); Validarea modelelor traumatice predictive uzuale pentru populația pacienților cu traumatisme severe din cadrul IMSP IMU; Elaborarea și validarea modelelor predictive alternative pentru rezultatele tratamentului în traumatisme severe din cadrul IMSP IMU; Evaluarea comparativă ale modelelor predictive elaborate/validate cu scorurile traumatice acceptate; Elaborarea modelelor predictive pentru estimarea riscului ventilației artificiale pulmonare (VAP) prelungite și estimarea efectului pneumoniei în UTIR, ambele fiind realizate în baza scorurilor predictive alternative elaborate/validate; Analiza complexă a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze în vederea prezicerii apariției leziunilor „la distanță” din cadrul modelului experimental al traumatismului sever; Elaborarea scorurilor predictive a intenității leziunilor „la distanță” pentru modelul experimental de traumatism sever; Estimarea potențialului distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții cu politraumatisme. Elaborarea și evaluarea comparativă a scorurilor propuse; Formularea principiilor de creare a Registrului Național de Traumă în Republica Moldova.

**Noutatea și originalitatea științifică:** În baza studiului interdisciplinar au fost validate scoruri traumatice uzuale pentru populația autohtonă, elaborate modele predictive alternative, estimat potențialul predictiv al componentelor sistemului proteaze/antiproteaze pentru rezultatele tratamentului, precum și pentru leziunile „la distanță”.

**Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată:** Fundamentarea științifică a evaluării/elaborării scorurilor predictive pentru evoluția sau rezultatele tratamentului în traumatismele severe, ceea ce a condus la elaborarea modelelor prognostice pentru rata de supraviețuire și dezvoltarea leziunilor „la distanță”. Acest fapt a permis stratificarea pacienților după riscul evoluției nefavorabile și determinarea direcțiilor de cercetare pentru prezicerea/profilaxia/tratamentul leziunilor „la distanță”.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării:** Rezultatele cercetării au completat lacunele privind fiziopatologia traumatismelor severe și au permis de a forma un sistem de modele predictive pentru individualizarea tratamentului pacienților cu traumatisme severe, precum și stratificarea riscului a evoluției nefavorabile a bolii traumatice.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele studiului și recomandările metodice au fost implementate în activitatea cotidiană a Clinicii Anesteziologie și Reanimatologie la baza ISMP Institutul de Medicină Urgentă, în procesul didactic la Catedra de fiziologie a omului și biofizică și Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg” ale USMF „Nicolae Testemițanu”.

## РЕЗЮМЕ

Арнаут Олег

### ТЯЖЕЛАЯ ТРАВМА: ПРЕДИКТИВНЫЕ МОДЕЛИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Диссертация доктора медицинских наук. Кишинев, 2021.

**Структура:** Диссертация представлена на 249 страницах и включает: введение, 7 глав, общие выводы и рекомендации, резюме на румынском, русском, английском языках и библиографию (189 ссылок), 89 таблиц, 83 рисунков и 41 формул. Полученные результаты отражены в 77 научных работах.

**Ключевые слова:** Тяжелая травма, предиктивные модели, „непрямое” повреждение, протеазы, антипротеазы.

**Область исследования:** нормальная и патфизиология, анестезиология и интенсивная терапия.

**Цель исследования:** Разработка/валидация прогностических моделей течения/результатов лечения тяжелой травмы для оптимальной оценки риска неблагоприятного развития в рамках национальной медицинской системы.

**Задачи исследования:** Анализ скорринговых моделей, используемых для прогнозирования выживаемости/смерти пациентов с травмой, с целью определения оптимальной шкалы для внедрения на уровне Института Экстренной Медицинской Помощи (ИЭМП); Валидация скорринговых моделей прогнозирования травм для популяции пациентов с тяжелой травмой в ИЭМП; Определение эффективных переменных/биомаркеров/факторов риска для разработки альтернативных прогностических моделей результатов лечения; Разработка и валидация прогностических моделей результатов лечения тяжелой травмы в ИЭМП; Сравнительная оценка разработанных/валидированных альтернативных прогностических моделей со стандартными; Прогностические модели для длительной искусственной вентиляции легких и оценки эффекта развития пневмонии в рамках альтернативных прогностических моделей; Комплексный анализ компонентов системы протеаз /антипротаз с целью прогнозирования возникновения „непрямых” повреждений в рамках экспериментальной модели тяжелой травмы; Разработка прогностических моделей „непрямых” повреждений для экспериментальной модели тяжелой травмы; Оценка деструктивного/защитного потенциалов системы протеаз-антипротез для пациентов с политравмой. Разработка и сравнительная характеристика предложенных моделей; Разработка принципов создания Национального реестра травм в Республике Молдова.

**Новизна и оригинальность исследования:** в рамках междисциплинарного исследования были валидированы скорринговые модели для оценки тяжести травмы для местного населения, разработаны альтернативные прогностические модели, оценен прогностический потенциал компонентов системы протеаз/антипротаз для результатов лечения и для „непрямых” повреждений.

**Решена важнейшая прикладная научная задача:** научное обоснование оценки/разработки прогностических моделей для течения и результатов лечения тяжелой травмы, в результате были разработаны прогностические модели для выживаемости при тяжелой травме и для развития „непрямых” повреждений, что позволило стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного развития и определить направления исследований в области прогнозирования/профилактики/лечения „непрямых” повреждений.

**Теоретическая значимость и прикладное значение научной работы.** Результаты исследования восполнили пробелы в патофизиологии тяжелой травмы и позволили сформировать систему прогностических моделей для индивидуализации лечения тяжелой травмы.

**Результаты исследования были внедрены** в дидактическую и научную деятельность Кафедры физиологии человека и биофизики и Кафедры анестезиологии и реаниматологии № 1 „Валериу Герег”, ГМФУ „Николае Тестемицану”, а также в научную и клиническую практику Клиники Анестезиологии и Реаниматологии Института Экстренной Медицинской Помощи, Республика Молдова.



## ANNOTATION

Arnaut Oleg

### SEVERE TRAUMA: EVOLUTION AND OUTCOME PREDICTIVE MODELS

Habilitated doctor thesis. Chisinau, 2021

**Structure:** introduction, seven chapters, conclusions, bibliography (189 entries), 249 text pages, 83 figures, 89 tables, 41 formulas. Obtained results were published in 77 scientific works.

**Keywords:** Severe trauma, predictive models, „distant” lesions, protease/antiprotease system

**Study field:** Physiology and physiopathology, Anesthesia and Intensive Care

**Study aim:** Elaboration and validation of evolution and outcome predictive models in severe traumas and/or polytraumas for the optimal risk estimation unfavorable evolution within the local medical system.

**Study objectives:** Analysis of the common traumatic scores used to predict survival/death in a patient with trauma in order to determine the potential score for implementation in the local medical system; Effective variables/biomarkers/risk factors identification in order to develop alternative predictive models for treatment outcomes (survival/death) in severe trauma; Common predictive trauma models validation for the severe trauma population within the Emergency Medicine Institute (EMI) from Chişinău, Republic of Moldova; Development and validation of alternative survival predictive models in severe trauma within the EMI; Comparative evaluation of the developed/validated predictive model/models with the common traumatic scores; Elaboration of predictive models for prolonged artificial pulmonary ventilation (VAP) risk estimation and the effect of pneumonia in UTIR, both being based on the developed/validated alternative predictive scores; Complex analysis of the protease/antiprotease system components in order to predict the „indirect” lesions occurrence in experimental model of severe trauma; „Indirect” injuries intensity predictive scores elaboration for severe trauma experimental model, Protease/antiprotease system destructive/protective potential estimation in polytrauma patients. Elaboration and comparative evaluation of newly developed scores; Principles formulation for creating the National Trauma Register in the Republic of Moldova.

**Novelty and scientific originality:** in an interdisciplinary study they were validated the usual traumatic scores for national healthcare system, alternative predictive models were developed, protease/antiprotease system components potential in predicting treatment outcomes and “distant” lesions was estimated.

**The applied scientific problem of major importance solved:** scientific fundamentation of the evaluation / elaboration of predictive scores for the evolution or treatment outcomes for severe trauma, which led to the development of predictive models for severe trauma patients survival rate and development of "distant" lesions, which allowed to stratify patients according to the risk of unfavorable evolution and determine the research directions for the prediction / prophylaxis / treatment of "distant" lesions.

**Theoretical significance and applicative value of the paper:** The research results filled the gaps in the pathophysiology of severe trauma and allowed to form a system of predictive models for individualizing treatment of severe trauma patients.

**Implementation of scientific results:** The methodical recommendations were implemented in the daily practice of the Clinic of Anesthesiology and Reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg” of EMI, in the teaching process of training medical staff in the Discipline of Physiology and the Discipline of Anesthesiology and Intensive Care, SUMPh „Nicolae Testemitanu”.

## LISTA ABREVIERILOR

AEE	– activitatea enzimatică a elastazei
AET	– activitatea enzimatică a tripsinei
AECG	– activitatea enzimatică a catepsinei G
AECD	– activitatea enzimatică a catepsinei D
AECH	– activitatea enzimatică a catepsinei H
AECL	– activitatea enzimatică a catepsinei L
AEADA	– activitatea enzimatică a adenozindezaminazei
AEAMP	– activitatea enzimatică a adenilatdezaminazei
M	– $\alpha_2$ -macroglobulina
AT	– $\alpha_1$ -antitripsina
Me	– media
Mn	– mediana
AS	– abatearea standard
AI	– abatearea intecvartilă
IMSP IMU	– Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă
MODS	– (Multiple organ dysfunction syndrome) Insuficiență multiplă de organe
95% IC	– 95% intervalul de încredere
AST	– aspartataminotransferaza
ALT	– alaninaminotransferaza
OR	– raportul șanselor
VAP	– ventilația artificială pulmonară
UTIR	– Unitatea de Terapie Intensivă/Reanimare

## INTRODUCERE

**Actualitatea temei și importanța problemei abordate.** Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, anual, zeci de milioane de persoane sunt traumatizate, dintre care 5 milioane decedază (9% din toate decesele înregistrate), prognozele fiind negative [1]. Mai mult decât atât, traumatismele rămân prima cauză de deces pentru copii, adolescenți și adulți cu vârsta cuprinsă între 1 și 44 de ani [2]. Republica Moldova, având unele particularități de dezvoltare socio-economică, nu este o excepție. În conformitate cu datele Băncii de date statistice din Republica Moldova, în perioada 2009-2018, un locuitor din țară cu o vârstă anumită are aceeași probabilitate de deces din cauza leziunilor traumatice ca și 10 ani în urmă [3].

Unul dintre instrumentele de reducere a ratei letalității crescute în cadrul unui traumatism este identificarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă și/sau de deces, pentru aceasta fiind utilizate două strategii. Prima – identificarea pacienților cu „traumatism sever”, „traumatism major” sau „politraumatism”. Aceste noțiuni sunt utilizate de către personalul medical pentru a sublinia faptul, că pacientul este în stare gravă și necesită tratament în condiții de Unitatea de Terapie Intensivă/Reanimare (UTIR). Abordarea aceasta prezintă mai multe dezavantaje. În primul rând, nu este nici un consens în ceea ce ține de criteriile pentru a încadra un pacient într-o categorie cu risc crescut. În a doilea rând, chiar dacă o astfel de definiție există, aceasta nu este una ideală, având în vedere polimorfismul clinic și morfopatologic al traumatismelor. În al treilea rând, utilizând o astfel de abordare, dispare posibilitatea de a individualiza managementul unui pacient cu leziuni traumatice care derivă din particularitățile evoluției sale, circumstanțele traumei, etc. Mai mult decât atât, nu sunt repere pentru estimarea probabilității de supraviețuire/deces sau de apariție a complicațiilor posttraumatice. Plus la aceasta, nu este posibil de cuantificat efectul parametru/criteriu separat și de găsit care dintre parametri/variabile sunt mai puțin sau mai mult eficiente în determinarea rezultatelor tratamentului. În acest context, criteriile de internare a traumatizaților în UTIR necesită precizare, cât de rațional este de a beneficia de o anumită procedură, care dintre factorii examinați ar avea cel mai mare impact asupra evoluției bolii traumatice etc. O altă abordare utilizată este aplicarea scorurilor (modelelor) traumatice pentru estimarea rezultatelor primare ale tratamentului (probabilității decesului sau supraviețuirii), cele mai răspândite scoruri utilizate fiind Revised Trauma Score (RTS), Injury Severity Score (ISS), New Injury Severity Score (NISS), Trauma Score – Injury Severity Score (TRISS) și A Severity Characterization Of Trauma (ASCOT). Aceste modele iau în considerație criteriile anatomice (severitatea leziunilor conform scorului Abbreviated Injury Scale (AIS)) și/sau unii parametri

fiziologici (presiunea arterială sistolică, frecvența respiratorie, scala comei Glasgow), vârsta, etc. Utilizarea acestora înlătură dezavantajele menționate și prezintă un potențial pentru îmbunătățirea prognosticului traumatizațiilor prin optimizarea managementului acestora. Studiile arată că implementarea scorurilor traumatice ar putea optimiza triajul și rezultatele tratamentului în domeniul traumei [4].

Totodată, modelele (scorurile) uzuale, având în unele cercetări valori optime, aproape de 0.9, ale indicatorului de discriminare (suprafața de sub curba ROC), prezintă de obicei o sensibilitate scăzută. Mai mult decât atât, intervalele de încredere (95% IC) pentru raportul șanselor (OR) prezintă amplitudine mare, iar coeficientul de determinare – o caracteristică importantă a modelului, care reflectă cât de deplin modelul explică variabila dependentă (rata de supraviețuire sau deces în cazul traumatismelor), valoarea optimă fiind  $\geq 0.8$ , nu este estimat/menționat. Spre exemplu, sensibilitatea pentru TRISS variază în jur de 0.7, în unele studii fiind mai mică decât sensibilitatea pentru ISS și NISS. O metaanaliză din 2016, care a inclus 11 studii (11866 de pacienți) a demonstrat sensibilitatea de 0.64 și 0.71 pentru ISS și NISS, respectiv, OR a fost apreciat la nivel de 27.75 (95% IC 9.93, 77.53) pentru ISS și 24.74 (95% IC 10.19, 60.07) pentru NISS [5]. Reieșind din datele menționate, aproximativ o treime dintre pacienții decedați nu sunt identificați prin modelele respective, estimarea coeficienților pentru ecuații și OR este departe de a fi una exactă, iar coeficientul de determinare nu se regăsește printre caracteristicile modelelor examinate. Aceasta pune sub discuție relevanța modelelor, deoarece crește substanțial șansele de a avea factorii de confuzie pentru variabilele incluse în ecuație cu modificarea eventuală a valorii absolute a coeficienților, semnelor din fața acestora sau chiar excluderea parametrului dat din model.

Mai mult decât atât, toate încercările de a găsi un scor universal cu caracteristici optime pentru toate populațiile/sistemele medicale existente, cum arată analiza sistematică a literaturii din baza de date PubMed/Medline, Web of Science, și EBSCO din 2016, au rămas nereușite, același model având puterea predictivă în funcție de populația studiată și/sau sistemul medical examinat. Actualmente, nu există un consens între principalele registre de traumă în ceea ce privește estimarea probabilității decesului/supraviețuirii la pacienții cu traumatism. Fiecare registru de traumă are la baza sa scoruri (modele) proprii sau scoruri validate, elaborate pentru altă populație, coeficienții fiind corecți pentru situația actuală și implementate în special pentru populația dată. Registrul german de traumă propune a doua ediție Revised Injury Severity Classification (RISC II), sistemul medical englez este bazat pe Probability of Survival model 14 (PS 14), sistemul american – The Trauma and Injury Severity Score (TRISS). În concluzie, autorii subliniază că

probabilitatea de supraviețuire sau deces ar trebui să fie evaluată la pacienții cu traumatisme severe cu un scor derivat dintr-o populație care reproduce datele demografice actuale [6].

Reieșind din datele literaturii de specialitate, țările industrial dezvoltate, de obicei, folosesc registrele naționale de traumă și scorurile proprii, care sunt elaborate, validate și utilizate pentru populația dată. Scorurile (modelele) sunt revizuite periodic (de obicei la cinci ani) sau în timp real, iar fiecare pacient are aportul său în corecția coeficienților din cadrul modelului respectiv și este luat în calcul pentru estimarea probabilității de supraviețuire/deces la următorii pacienți consecutivi. În schimb, țările cu dezvoltare economică medie sau joasă folosesc scorurile predictive uzuale traumatice sau variantele adaptate ale acestora, coeficienții din ecuația care descriu forma relațiilor între covariate și variabila de interes, fiind corecțate pentru populația din instituția sau sistemul medical respectiv. În ambele cazuri, o instituție poate utiliza un model traumatic predictiv doar după o validare internă – o procedură care presupune demonstrarea faptului că modelul prezice bine rezultatul monitorizat pe cohorta de pacienți, care nu a participat la elaborarea modelului dat în condițiile instituției date [4] [6][7].

De asemenea, rămâne deschisă întrebarea despre predictorii/factorii de risc/variabilele eficiente care au capacitatea de a prezice rezultatele tratamentului. Identificarea acestora poate deschide perspective de elaborare a modelelor predictive alternative cu caracteristici mai bune față de cele existente/acceptate. O direcție potențială prezintă utilizarea în calitate de predictor a diferitor componente ale sistemului proteaze/antiproteaze – participanți activi ai răspunsului imun din cadrul traumatismului. Proteazele sunt factorii agresivi, eliberate de către celulele imunocompetente chiar la nivelul țesuturilor intacte, producând leziunile „la distanță”, antiproteazele fiind factorii protectivi care contrabalansează efectele negative ale proteazelor. Important de menționat că elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță”, care sunt o sursă importantă pentru apariția MODS și ca rezultat a letalității crescute în traumatisme, prezintă perspective de reducere a efectelor negative ale acestora asupra rezultatelor tratamentului și nu este soluționată la moment [8] [9].

Astfel, din cele menționate anterior, se atestă că problema de predicție a rezultatelor tratamentului și a leziunilor „la distanță” în traumatisme, inclusiv și pentru traumatismele severe, nu este soluționată. Doar o analiză de ansamblu, cu utilizarea metodelor statistice analitice de prelucrare a datelor, cu ajustarea la situația demografică actuală pentru Republica Moldova, va permite de a elabora/valida modele (scoruri) predictive optime pentru analiza rezultatelor tratamentului unui pacient cu traumatism sever din cadrul sistemului medical autohton. Până în prezent, un astfel de studiu complex interdisciplinar nu a fost efectuat nici la nivel instituțional, nici la nivel național. De asemenea, aplicarea metodelor analitice în cadrul unui studiu experimental

are potențialul de a pune bazele fundamentale pentru prezicerea leziunilor „la distanță” prin prisma efectelor sistemului proteaze/antiproteaze. Toate acestea argumentează inițierea acestui studiu.

**Scopul studiului:** Elaborarea și validarea modelelor predictive a evoluției și rezultatelor tratamentului în traumatismele severe și/sau politraumatisme pentru estimarea optimă a riscului de evoluție nefavorabilă a acestuia din cadrul sistemului medical autohton.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Analiza scorurilor traumatice uzuale folosite pentru predicția supraviețuirii/decesului la un pacient cu traumatism în vederea determinării scorului potențial pentru implementarea în sistemul medical autohton.
2. Identificarea variabilelor eficiente/biomarkerilor/factorilor de risc pentru elaborarea modelelor alternative predictive a rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces).
3. Validarea modelelor traumatice predictive uzuale pentru populația pacienților cu traumatism sever din cadrul IMSP IMU.
4. Elaborarea și validarea modelelor predictive alternative pentru rezultatele tratamentului în traumatism sever din cadrul IMSP IMU.
5. Evaluarea comparativă ale modelului/modelelor predictive elaborate/validate cu scorurile traumatice acceptate.
6. Elaborarea modelelor predictive pentru estimarea riscului ventilației artificiale pulmonare (VAP) prelungite și estimarea efectului pneumoniei în UTIR, ambele fiind realizate în baza scorurilor predictive alternative elaborate/validate.
7. Analiza complexă a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze în vederea prezicerii apariției leziunilor „la distanță” din cadrul modelului experimental al traumatismului sever.
8. Elaborarea scorurilor predictive a intensității leziunilor „la distanță” pentru modelul experimental de traumatism sever.
9. Estimarea potențialului distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții cu politraumatisme. Elaborarea și evaluarea comparativă scorurilor propuse.
10. Formularea principiilor de creare a Registrului Național de Traumă în Republica Moldova.

#### **Noutatea științifică**

În premieră, pentru populația pacienților cu traumatisme severe din cadrul sistemului medical autohton au fost validate scorurile traumatice uzuale. De asemenea, au fost identificați predictorii potențiali pentru rata de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever. Luând în calcul parametrii biochimici de rutină, precum și datele hemoleucogramei desfășurate, completate cu ionograma, comorbidități și componenta anatomică ajustată la regiunea topografică lezată, au fost create o serie de modele predictive alternative, o parte fiind validate pe un lot de pacienți care

nu au participat la elaborarea modelelor. Caracteristicile scorurilor alternative au fost superioare față de modelele uzuale validate. În cadrul scorurilor alternative au fost estimate efectele pneumoniei și riscul VAP prelungite. Pe lângă asta, în premieră, au fost propuse modelele predictive pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismului sever experimental, predictorii fiind valorile componentelor sistemului proteaze/antiproteaze sau „factorii latenți” estimați din aceste componente prin analiza factorială. În plus, au fost perfecționate modelele predictive pentru rata de supraviețuire în politraumatisme după estimarea potențialului protectiv/distructiv în diferite intervale de timp după impactul traumatic. Reieșind din rezultatele obținute, au fost formulate principiile de creare a Registrului de Traumă în Republica Moldova.

### **Metodologia**

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate a fost preconizat un studiu complex, interdisciplinar, care a fost realizat în cadrul Catedrei de fiziologie a omului și biofizică (partea experimentală) și Catedrei anesteziologie și reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg” (partea clinică) ale USMF „Nicolae Testemițanu” după cum urmează:

1. Studiul clinic retro-prospectiv de cohortă (obiectivele 2-6 și 10) care a inclus pacienții cu traumatism sever (NISS > 15) internați în UTIR în perioada acută a traumei. Validarea modelelor predictive uzuale a fost efectuată prin aplicarea regresiei logistice multivariate, tehnica univariată fiind utilizată pentru identificarea predictorilor potențiali ai ratei de supraviețuire. Elaborarea modelelor alternative pentru rezultatele tratamentului a necesitat prelucrarea datelor prin analiza multivariată a 70% din numărul pacienților studiați aleși aleatoriu, completată prin procedura de validare a modelelor noi pe un lot alcătuit din restul 30% de pacienți, datele cărora nu au fost incluse la elaborarea scorurilor alternative. În calitate de predictorii potențiali au fost considerate semnele clinice la internare, datele analizelor biochimice standard cu ionograma, hemoleucograma desfașurată, comorbiditățile, toate ajustate la componenta anatomică. Evaluarea comparativă a modelelor elaborate cu cele uzuale a fost efectuată după capacitatea discriminativă, calibrare, precum și coeficientul de determinare al modelelor.
2. Studiul clinic prospectiv pilot (obiectivul 9) a inclus pacienții cu politraumatism, modelele predictive pentru rezultatele tratamentului fiind elaborate în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze, colectate la 3, 6, 12 și 24 de ore după impactul traumatic. Predictorii potențiali au fost incluși în ecuația regresiei logistice în formă tradițională (valorile absolute ale diferitor componente) sau în formă de „factori latenți”, extrași în cadrul analizei factoriale. Indicatorii de determinare, calibrare și discriminare, similar cu studiul clinic retro-prospectiv de cohortă au fost folosite pentru evaluarea comparativă a modelelor elaborate cu evidențierea modelului optimal pentru prezicerea ratei de supraviețuire.

3. Studiul fundamental pentru rezolvarea obiectivelor 7 și 8 a fost efectuat utilizând modelul experimental de traumatism sever elaborat anterior, componentele sistemului proteaze/antiproteaze precum și pO<sub>2</sub> arterial, toate măsurate înainte de traumă, la 2, 5 și 24 de ore după impact. Aceste date au fost completate de informațiile analizei histologice efectuate după sacrificarea animalelor, estimate prin Scala de Apreciere a Modificărilor Calitative cu Reflectare Semicantitativă (SAMCRS). Similar cu studiul clinic pilot, predictorii au fost incluși în două forme, tradițională și alternativă după analiza factorială, metoda statistică de bază fiind regresia liniară, deoarece variabila de interes este interpretată ca una continuă.

### **Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării**

Studiul dat va completa viziunile contemporane privind interpretarea parametrilor fiziologici de „rutină” colectați la internarea unui pacient cu traumatism sever în sensul prezicerii rezultatelor tratamentului; validarea modelelor predictive uzuale pentru populația din sistemul medical național; elaborarea și validarea modelelor predictive alternative cu caracteristici superioare față de modelele uzuale; efectele pneumoniei și VAP prelungite; identificarea predictorilor pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismului experimental cu analiza complexă a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze cu extragerea „factorilor latenți” care reprezintă cuantificarea mecanismelor fiziopatologice implicate în traumatisme severe cu abilități de a prezice expresia acestor leziuni, ceea ce permite de a monitoriza și în perspectivă, de a influența procese complexe în loc de elemente separate; estimarea potențialului protectiv/distructiv al sistemului proteaze/antiproteaze în politraumatisme; elaborarea modelelor screening pentru identificarea pacienților cu risc de a deceda sau de a necesita VAP prelungită. De asemenea, important de menționat că scorurile elaborate/validate au potențial de a îmbunătăți calitatea studiilor în domeniul traumei din considerentele că acestea au abilitatea de a estima severitatea leziunilor cu precizie mare. Mai mult decât atât, rezultatele obținute vor fi utilizate pentru reducerea apariției evenimentelor „nedorite” în evoluția traumatismului sever și pentru formularea principiilor de creare a Registrului de Traumă în Republica Moldova.

Analiza complexă a parametrilor fiziologici de rutină colectate la internare va furniza informații utile pentru optimizarea procesului de colectare a datelor relevante în sensul asocierii cu rezultatele tratamentului la un pacient traumatizat. Validarea scorurilor traumatice uzuale va prezenta interes practic deoarece va permite de a utiliza aceste instrumente mult mai eficiente pentru pacienții din populația studiată, având în vedere corecția coeficienților care va fi efectuată din cadrul studiului dat. Modelele predictive alternative, având caracteristici mai bune față de scorurile uzuale, va oferi posibilitatea de a stratifica riscurile pentru deces și VAP prelungită cu precizie maximală, cel puțin până la propunerea altor modele cu precizie mai mare. Includerea



componentelor sistemului proteaze/antiproteaze în calitate de predictorii pentru severitatea leziunilor „la distanță” va deschide perspectiva de reducere a expresiei acestora prin generarea unor strategii noi, precum utilizarea inhibitorilor antiproteazelor la momentul potrivit. De asemenea, componentele acestui sistem, fiind implicate în răspunsul imun și având abilitatea de a prezice rezultatele tratamentului, va reprezenta o sursă potențială de predictorii/variabile eficiente din punct de vedere prognostic și probabil, din punct de vedere profilactic sau terapeutic. Modelele screening eventual elaborate vor avea punctul de aplicare în momentul internării și vor face posibilă identificarea pacienților cu risc mare de a deceda sau de a necesita VAP prelungită, ceea ce este benefic în sensul determinării strategiei optime de tratament pentru pacientul traumatizat.

### **Aprobarea rezultatelor**

Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul comunicărilor la forurile științifice:

- Al VI-lea Congres internațional „Black Sea Pearl” (Odesa, Ucraina, 2020);
- Al 46-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (Sinaia, România, 2020);
- The XIII<sup>th</sup> National Congress of Romanian Society of Physiology (Târgu-Mureș, România, 2020);
- Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova, 2020);
- Conferința științifică internațională pentru cercetătorii în domeniului Anesteziologiei și Terapiei intensive „In memoriam, Profesor Valeriu Ghereg” (Chișinău, Republica Moldova, 2020);
- Al III-lea Simpoziu internațional „Новые горизонты анестезиологии, интенсивной терапии критических состояний и лечения боли” (Dnepr, Ucraina, 2019);
- Al XIII-lea Congres al Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al societății de endoscopie, chirurgie miniminvasivă și ultrasonografie „V. M. Guțu” (Chișinău, Republica Moldova, 2019);
- The 4<sup>th</sup> International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chișinău, Republica Moldova, 2019);
- The 31<sup>th</sup> National Conference of Physiology. Physiology Today: Innovation, Integration, Translation (Timișoara, România, 2019);
- Conferința științifică națională cu participare internațională. Integrare prin cercetare și inovare. Științe ale naturii și exacte (Chișinău, Republica Moldova, 2019);

- The 20<sup>th</sup> European Society for Trauma & Emergency Surgery Congress (Prague, Czech Republic, 2019);
- Al V-lea Congres internațional „Black Sea Pearl” (Odesa, Ucraina, 2018);
- The 30<sup>th</sup> National Conference of Physiology. Integrative Physiology, from Fundamental Mechanisms to Biomedical Application (Cluj-Napoca, România, 2018);
- The 19<sup>th</sup> European Society for Trauma & Emergency Surgery Congress (Valencia, Spania, 2018);
- Al III-ea Conferința internațională Anesteziologie și Terapie intensivă „Autumn meeting in Odessa” (Odesa, Ucraina, 2017);
- The 12<sup>th</sup> National Congress of the Romanian Society of Physiology (Craiova, România, 2016);
- The 27<sup>th</sup> National Conference of Physiology of the Romanian Physiological Society (București, România, 2014).

De asemenea rezultatele au fost prezentate la următoarele saloane de inventica, lucrarile fiind menționate cu distincții (medalii):

- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii Proinvent (Cluj-Napoca, România 2020 – medalie de aur);
- The 12<sup>th</sup> edition of European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași, România; 2020 – medalie de argint);
- Expoziția Internațională Specializată Infoinvent (Chișinău, 2019 – medalie de aur);
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii Proinvent (Cluj-Napoca, România 2019 – medalie de aur);
- The 11<sup>th</sup> edition of European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași, România; 2019 – medalie de aur);
- The 23<sup>th</sup> Salon International & Exhibition of Inventics Inventica (Iași, România; 2019– medalie de aur);
- The 7<sup>th</sup> edition of European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași, România; 2015– medalie de bronz);
- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii Proinvent (Cluj-Napoca, România – medalie de aur);
- The 19<sup>th</sup> International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer Inventica (Cluj-Napoca, România; 2015 – medalie de aur);
- The 18<sup>th</sup> International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer Inventica (Cluj-Napoca, România; 2014 – medalie de aur);

- The 6<sup>th</sup> edition of European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași, România; 2014 – medalie de aur).

Rezultatele tezei au fost discutate și aprobate în cadrul ședinței comune a Catedrei de fiziologie a omului și biofizică și Catedrei de anesteziologie și reanumatologie nr. 1 „Valereu Ghereg” (proces verbal nr. 7 din 12.10.2020) și la ședința Seminarului științific de profil 312. Fiziologie, 315. Biochimie și biologie moleculară, specialitățile 312.01. Fiziologie și fiziopatologie, 315.01. Biochimie medicală, 315.02. Biologie moleculară și genetica medicală (procesul verbal nr. 2 din 20 noiembrie 2020).

### **Publicații la temă**

La tema tezei au fost publicate 77 lucrări, dintre care o monografie fără coautori „Politraumatism complicat cu sindrom de detresă respiratorie acută. Modelare experimentală și predictivă” (277 pag.), 8 articole în diferite reviste științifice din străinătate recunoscute, 14 articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, în materialele congreselor, conferințelor științifice naționale, 32 rezumate în culegeri de lucrări în cadrul conferințelor, congreselor internaționale, precum și expozițiilor de proprietate intelectuală, au fost înregistrate 22 brevete cu drept de autor. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul activităților IMSP IMU și procesul didactic la disciplinele Fiziologia omului, Anesteziologie și Terapie Intensivă, USMF „Nicolae Testemițanu”.

### **Sumarul compartimentelor tezei**

Teza conține 249 pagini de text de bază, fiind structurată în conformitate cu rigorile de întocmire a tezei de doctor habilitat, astfel aceasta conține: foaie de titlu, foaie privind dreptul de autor, cuprins, adnotare în limba română, engleză și rusă, introducere, studiu de sinteză a literaturii (capitolul 1), metodologia cercetărilor clinice și experimentale (capitolul 2), compartimentele de bază ale tezei care includ rezultatele cercetării (capitolele 3-7), concluzii generale, recomandări și bibliografie (189 titluri), 13 anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului, 83 de figuri, 89 tabele, 41 formule. Rezultatele obținute au fost publicate în 77 de lucrări științifice.

În primul capitol a fost definită problema scorurilor predictive pentru rezultatele tratamentului unui pacient cu traumatism sever. Au fost analizate scorurile traumatice uzuale (fiziologice, anatomice și mixte) pentru identificarea modelului universal sau cel puțin, a unui model potențial care poate fi aplicat pentru populația pacienților traumatizați din UTIR, prezintă caracteristici adecvate comparativ cu alte scoruri și poate fi implementat în condițiile sistemului medical autohton după validare. De asemenea, au fost analizate mecanismele fiziopatologice caracteristice unui traumatism sever, accentul fiind pus pe activarea excesivă a sistemului imun – mecanismul apariției leziunilor „la distanță”, care determină evoluția nefavorabilă pentru populația cercetată de pacienți. Pe lângă asta, au fost demonstrate o serie de modele predictive în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze

propușe anterior importante din punct de vedere prognostic, profilactic sau terapeutic pentru un pacient cu traumatism sever. Capitolul 2 conține informații privind metodologia studiului clinic retro-prospectiv de cohortă (modelarea rezultatelor tratamentului în traumatisme severe), studiului clinic pilot (modelarea rezultatelor tratamentului în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze) și a studiului experimental (modelarea leziunilor „la distanță” în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze). De asemenea, au fost prezentate în detaliu metodele analitice aplicate pentru realizarea scopului și obiectivelor prestabilite (analiza factorială, regresia logistică și regresia liniară). În Capitolul 3 se evidențiază letalitatea crescută (30%) pentru pacienții cu traumatisme severe din cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) și se analizează predictorii/covariatele potențiale (analiza univariată) pentru modelarea ratei de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever în baza informațiilor colectate la internarea în spital a acestuia (hemoleucograma desfașurată, datele de biochimie standard cu ionograma, comorbidități, precum și semnele clinice încadrate în mare majoritate din scorurile predictive „de rutină”). În afara de acesta, utilizând analiza multivariată, au fost propuse trei modele predictive, arătând potențialul predictiv al parametrilor „fiziologici” analizați. În cadrul capitolul 4 sunt descrise rezultatele cercetării orientate spre validarea scorurilor uzuale prin corecția coeficienților din ecuație pentru populația studiată. Toate scorurile potențiale analizate, 8 la număr, sunt verificate în ecuațiile regresiei logistice, ulterior, fiind comparate după coeficientul de determinare, calibrare și discriminare, modelul optimal după caracteristicile menționate fiind modelul NTRISS. În capitolul 5 sunt prezentate rezultatele studiului clinic privind elaborarea scorurilor predictive alternative, modelele propuse având pe lângă modelele din capitolul 3 și componenta anatomică ajustată la regiunea topografică lezată. De asemenea, modelele elaborate au fost validate pe un lot de pacienți datele cărora nu au fost la elaborarea modelelor și evaluate comparativ (după determinare, calibrare și discriminare) cu NTRISS, având caracteristici superioare față de acest scor uzual. În capitolul 6 sunt arătate rezultatele studiului experimental în cadrul căruia au fost elaborate o serie de modele predictive pentru leziunile la distanță” la nivelul plămânilor, ficatului, rinichilor, splinei și miocardului după un traumatism sever. În afară de asta, a fost modelată și starea funcțională a sistemului respirator ( $pO_2$  arterial) la 24 de ore după traumatism. Aceste modele au drept scop de a elucida mecanismele fiziopatologice, în special implicarea sistemului imun cu activarea și degranularea neutrofilelor, țesuturile intacte fiind afectate de proteaze – componenta distructivă a sistemului proteaze/antiproteaze. Capitolul 7 conține rezultatele analizei complexe (reducerea dimensiunii) pentru studiul experimental și studiul clinic pilot cu optimizarea caracteristicilor modelelor elaborate în capitolul 6 sau scorurilor predictive elaborate anterior. În următoarele compartimente sunt formulate concluziile generale și recomandările practice bazate pe dovezile obținute în cercetare.

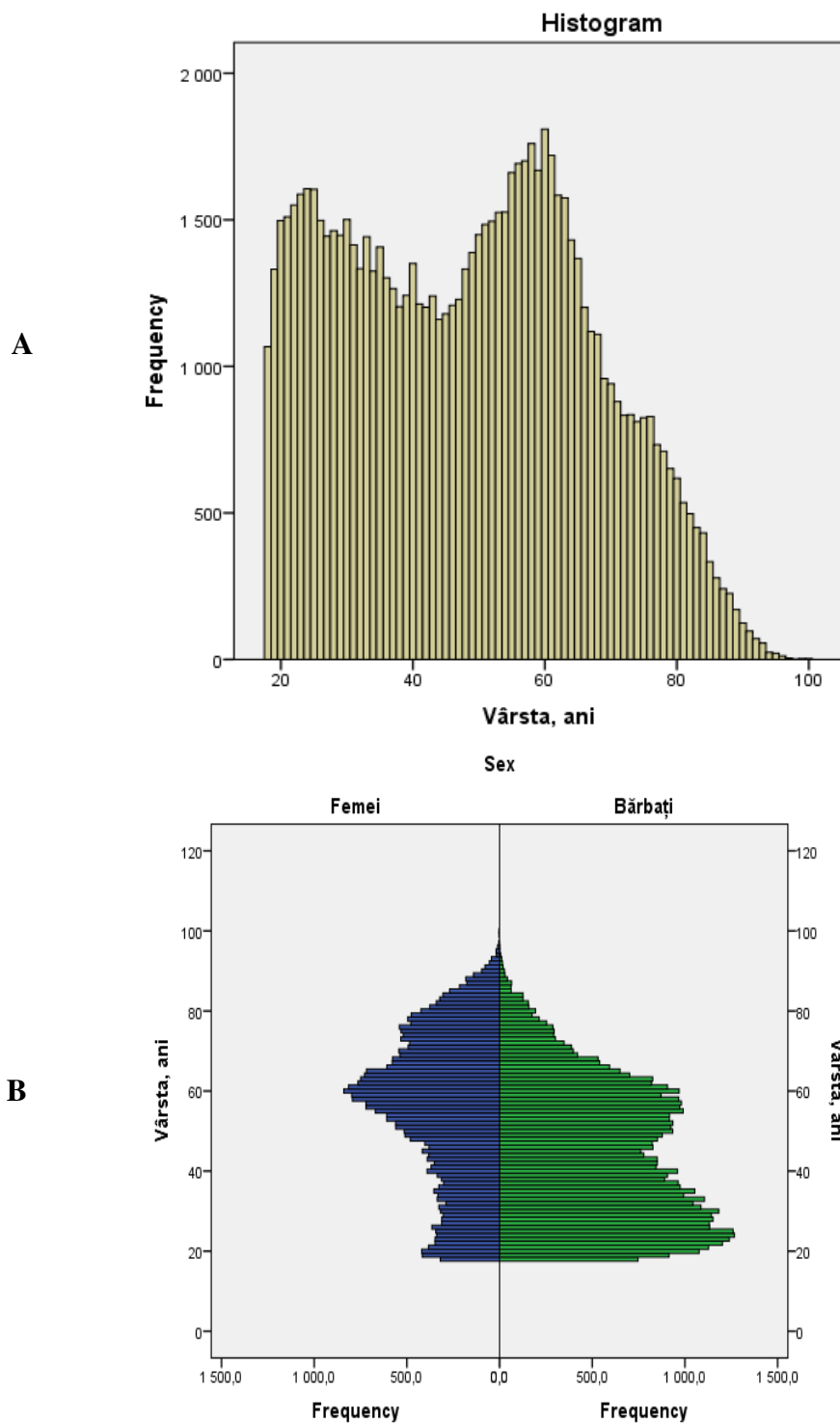
## 1. TRAUMATISME SEVERE. MODELE DE PREDICȚIE.

### 1.1. Traumatisme severe. Epidemiologie. Noțiuni

În ciuda succeselor constatate în managementul traumei, la nivel mondial, evoluția pacientului cu leziuni traumatice rămâne o mare problemă socio-medicală nesoluționată și include toate trăsăturile unei pandemii mondiale silențioase. După datele Organizației Mondiale ale Sănătății (OMS), anual, zeci de milioane de persoane sunt traumatizate, iar 5 milioane de persoane decedază din cauza leziunilor traumatice (9% din toate decesele înregistrate), ceea ce este de aproximativ de 1.7 ori mai mult decât suma deceselor cauzate de HIV/AIDS, tuberculoză și malarie, constituind 16% din toate dizabilitățile cauzate de leziunile traumatice [1]. Datele Centrului Național de Prevenire și Control al Leziunilor din SUA plasează traumatismele drept prima cauză de deces a persoanelor cu vârsta între 1 și 44 de ani [2], traumatismele fiind pe locul trei în structura generală a letalității, după bolile sistemului circulator și neoplazii.

În viitorul apropiat, se prognozează o dinamică negativă în sensul creșterii ratelor de deces din cauza traumelor. În anul 2030, după calculele OMS, în structura generală a letalității, accidentele rutiere vor fi plasate pe locul 7 (în 2012 locul 9), suicidele pe locul 16 (în 2012 locul 15) și catatraumatismele pe locul 17 (în 2012 locul 21) [1]. Acest trend a fost confirmat și în alte cercetări similare. De exemplu, într-o cercetare în care au fost analizate cauzele de deces în SUA din perioada 2000-2011 s-a constatat faptul că rata deceselor din cauza bolilor sistemului circulator și a neoplaziilor a fost în scădere, iar cea din cauza traumatismelor a fost în creștere. Același studiu a mai arătat că rata traumatismelor fatale a fost cu 22.8% mai mare în anul 2010 comparativ cu anul 2000, în timp ce populația a crescut doar cu 9.7% [10].

Republica Moldova, având unele particularități, nu este o excepție, trauma fiind o problemă serioasă. În conformitate cu datele Băncii de date statistice din Moldova, în perioada 2009-2018, traumatismele au constituit prima cauză de deces pentru vârsta 1-44 de ani, ceea ce corespunde datelor mondiale și este valabil atât pentru datele brute, cât și pentru cele standartizate după vârstă și gen biologic. Argument pentru procedura standartzării au servit modificările în structura populației. Unul din indicatori a fost creșterea progresivă a coeficientului de îmbătrânire (numărul persoanelor în vârstă de 60 ani și peste la 100 locuitori) de la 14 în 2009 la 18.4 în 2018. Pentru vârstele de la 0 la 1 an, leziunile traumatice au fost a doua cauză de deces, după bolile sistemului respirator atât pentru datele brute cât și pentru cele standartizate). Analiza structurii generale a letalității arată că traumatismele sunt plasate pe locul patru după bolile aparatului circulator, tumori și bolile aparatului digestiv [3].



**Fig. 1.1. Distribuția pacienților externați din IMSP IMU după vârstă (A) și după vârstă și sex (B)**

Analiza tendințelor în perioada 2009-2018 (datele brute, Anexa 1) arată creșterea numărului deceselor din categoria bolilor aparatului circulator până la 58.07% în 2018, valoarea acesteea constituind 56.12% în anul 2009. Rata de deces din cauza tumorilor a constituit 16.72% și 13.58%, respectiv. În același timp, rata deceselor din cauza traumatismelor a constituit 6.1%

(2018), ceea ce reprezintă o scădere în dinamică față de valorile anului 2009 (8.21%). Important de menționat structura diferită a letalității pentru bărbați comparativ cu aceasta la femei. Totodată, standartizarea datelor (Anexa 2), efectuată din considerentele menționate anterior, constată faptul ca „scăderea” și „creșterea” indicatorilor sunt determinate în mare parte de tendințele demografice și în special, de îmbătrânirea populației. Rata standartizată a letalității după traumă pentru anul 2018 a constituit 7.77% comparativ cu 8.21% în 2009. Pentru bărbați, traumatismele în structura generală a letalității sunt plasate pe locul trei (11.45%, valorile standartizate pentru anul 2018), care de asemenea a fost în scădere cuantificată în zecimi de procente față de anul 2009 (12.02%).

Astfel, datele epidemiologice standartizate din Republica Moldova permit să schițăm un trend în creștere a ratei deceselor cauzate de traumatisme pentru 10 ani până în 2013, după care, urmează un declin de câteva zecimi de procent în anii 2014-2018. Fără îndoială, acest fapt este foarte important și benefic, deoarece au fost luate în calcul toate decesele înregistrate (peste 300 de mii de cazuri), dar, evident, scăderea nu este una suficientă și sunt necesare în continuare măsuri pentru schimbări considerabile. Mai mult decât atât, cu probabilitate foarte mare, acest efect pozitiv poate dispărea la ajustarea datelor la structura (diagnosticele) traumelor spre exemplu. Altfel spus, în ziua de azi, un locuitor din Republica Moldova cu o vârstă anumită are aceeași probabilitate de a deceda de leziuni traumatice ca și 10 ani în urmă.

Datele din IMSP IMU – centrul republican de traumă, care reprezintă principala instituție națională implicată în managementul pacienților de profil traumatologic, inclusiv cei transferați prin serviciul AVIASAN, prezentate de către departamentul Tehnologiilor Informaționale, colectate prin intermediul Sistemului Informațional Integrat „HIPOCRATE”, arată că în perioada anilor 2008 – 2019, au fost externați 86162 de pacienți cu traumatisme. Aceștia au consumat în total 768371 de zile/pat spital (2105 de ani !), valorile pentru vârstă fiind estimate la valoarea Mn = 49, AI = 30.

Evaluarea comparativă după anul externării a arătat următoarele tendințe. A fost observată creșterea consecutivă a vârstei pacienților externați de la 46 de ani (2009) până la 53 de ani (2019), sexul feminin având cota parte fără fluctuații mari în limitele 38-40%. Important de menționat și faptul că femeile au arătat vârsta mai mare ca valoare (Mn = 58, AI = 28 comparativ cu Mn = 42, AI = 28, U = 577520262.5, p < 0.001, mărimea efectului fiind mediu, r = 0.29) și rata de deces redusă comparativ cu bărbații (1.77% vs 3.26%, raportul șanselor (OR) = 1.87 (IC95% 1.70, 2.06), ceea ce este legat probabil de caracteristicile traumatismului. În același timp, rata de deces totală după ani a arătat o creștere de la 1.99% în 2009 până la valori de 2.82% în 2019, rata de deces variind în limitele 2-3%. Durata tratamentului în spital (zile/pat) a arătat valori identice pentru bărbați și femei, constituind 7 zile (Mn, AI = 6), fiind în scădere pentru ambele sexe (testul

Jonckheere-Terpstra pentru loturi independente,  $p < 0.001$ ) (Anexa 3). Analiza distribuției datelor după vârstă arată două valuri, frecvența pacienților traumatizați fiind crescută pentru de 24-25 de ani și pentru cei de 62-63 de ani, ultima fiind mai mare ca valoare (Fig. 1.1, A). Acest fapt regăsește explicații analizând graficul de distribuție după vârstă și sex, care arată tendințe diferite pentru bărbați și femei. Pentru cele din urmă, frecvența maximală este constatată la vârsta în jur de 60 de ani, la bărbați, frecvența maximală fiind atinsă la 24-25 de ani (Fig. 1.1, B).

Relațiile tridimensionale (3D) între rezultatul tratamentului (deces/supraviețuire)-sex-diagnostic (regiunea topografică lezată) pentru populația pacienților externați din IMSP IMU în perioada 2009-2019 au fost modelate utilizând regresia logistică multivariată. Inițial s-au formulat ipotezele de cercetare. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (sexul, vârsta și diagnosticul) nu pot prezice probabilitatea de deces la pacienții cu traumatisme mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă menționată poate prezice probabilitatea de deces la pacienții cu traumatisme mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 2703.218$ ,  $df = 7$ ,  $p < 0.001$ ), ceea ce a permis să considerăm acest model drept unul predictiv potențial pentru estimarea rezultatelor tratamentului. Indicatorul de determinare (*Nagelkerke R Square*) a arătat o valoare relativ redusă egală cu 0.18 (18.0%), ceea ce ne spune că parametrii incluși în model sunt insuficienți pentru a explica variabila de interes. Mai mult decât atât, indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare semnificativă,  $\chi^2 = 18.631$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.017$ . Cifrele obținute ne permit să constatăm că modelul propus are capacități reduse pentru a stratifica pacienții în diferite subgrupe ale populației studiate, având abilitatea de a determina rezultatul tratametului pentru un pacient cu traumatism.

Analiza parametrilor incluși în model (Tabelul 1.1) a arătat semnificație pentru toate covariatele potențiale examinate. Rezultatele pentru Vârsta (Raportul șanselor (OR) = 1.035 (IC95% 1.032, 1.038)), arată că odată ce creștem vârsta cu un an, crește probabilitatea de a deceda cu 3.5%, intervalul de încredere fiind îngust. Sexul masculin (OR = 2.645 (IC95% 2.335, 2.970)), este asociat cu multiplicarea de 2.6 ori a probabilității de deces. Variabila categorială (Diagnostic\_cod), de asemenea, a arătat semnificații. Categoria de referință pentru diagnostic *Diagnostic\_cod* (Leziuni ale pumnului și mâinii), precum și sexul feminin au fost incluși în componenta constantei. *Diagnostic\_cod(1)*, care a inclus leziunile traumatice ale capului și gâtului a arătat letalitatea crescută (OR = 521.695 IC95% 73.409, 3707.520) față de categoria de referință, urmată de *Diagnostic\_cod(2)* (Leziuni traumatice ale abdomenului, zonei inferioare a spatelui, coloanei vertebrale lombare și ale pelvisului, Leziuni ale soldului și coapsei) și *Diagnostic\_cod(3)* (Leziuni ale toracelui) care au arătat efectul similar (OR = 147.478 IC95% 20.679, 1051.807 și



OR = 107.387 (IC95% 14.915, 773.185), impactul minim asupra rezultatele tratamentului fiind prezentat de către *Diagnostic\_cod(4)* (Leziuni ale umarului și treimii superioare a bratului, Leziuni ale genunchiului și partii inferioare a gambei) și *Diagnostic\_cod(5)* (Leziuni ale cotului și antebratului, Leziuni ale gleznei și piciorului) OR = 19.698 (IC95% 2.705, 143.443) și OR = 14.382 (IC95% 1.869, 110.646).

**Tabelul 1.1. Covariatele din modelul tridimensional**

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95% CI for EXP(B)</b>	
<b>Sex</b>	.973	.059	269.798	1	.000	2.645	2.355	2.970
<b>Vârsta, ani</b>	.034	.001	522.837	1	.000	1.035	1.032	1.038
<b>Diagnostic_cod</b>			938.280	5	.000			
<b>Diagnostic_cod(1)</b>	6.257	1.001	39.108	1	.000	521.695	73.409	3707.520
<b>Diagnostic_cod(2)</b>	4.994	1.002	24.820	1	.000	147.478	20.679	1051.807
<b>Diagnostic_cod(3)</b>	4.676	1.007	21.558	1	.000	107.387	14.915	773.185
<b>Diagnostic_cod(4)</b>	2.981	1.013	8.657	1	.003	19.698	2.705	143.443
<b>Diagnostic_cod(5)</b>	2.666	1.041	6.558	1	.010	14.382	1.869	110.646
<b>Constant</b>	-11.503	1.005	131.039	1	.000	.000		

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

În final, poate fi concluzionat că modelul elaborat prezintă unele neajunsuri și necesită completare, dar permite cu siguranță de a descrie forma relațiilor dintre rezultatele tratamentului și vârsta, sex, evidențiază importanța severității leziunilor diagnosticate, având nevoie de analiza mai profundă în contextul diagnosticelor secundare, stării la internare, patologiilor concomitente, etc.

Rata crescută a letalității pacienților cu traumatisme la nivel național, cât și instituțional, având în vedere lipsa dinamicii pozitive, ne impune să cautăm soluții pentru a ameliora situația actuală. Unul din instrumentele de reducere a ratei letalității în cadrul unui traumatism și mai ales, în cadrul unui traumatism sever sau politraumatism, ca surse principale de deces, reprezintă identificarea acestora de către echipa medicală și îmbunătățirea managementului lor. Adică, cu cât este mai bună abilitatea personalului medical de a recunoaște și de a interpreta severitatea leziunilor traumatice, cu atât mai mare este probabilitatea evoluției favorabile a bolii traumatice, deoarece aceasta reprezintă un element esențial pentru alegerea strategiei de tratament optimal. Din nefericire, problema aceasta rămâne încă nesoluționată sau soluționată parțial.

În general, pentru descrierea pacienților cu un risc crescut de evoluție nefavorabilă și/sau de deces, sunt utilizate două strategii. Prima – de a identifica pacienții cu „traumatism sever”, „traumatism major” sau „politraumatism”. Anume aceste noțiuni sunt utilizate de către personalul medical pentru a sublinia faptul că pacientul dat necesită asistență medicală (proceduri diagnostice,

intervenții chirurgicale, etc) în primul rând sau necesită tratament în condiții de UTIR. Analiza resurselor din baza de date Web of Science din 2018 a evidențiat 24441, 19471 și, respectiv, 2813 de documente în care sunt utilizate noțiunile menționate. Traumatismele „severe” și „majore” sunt termeni foarte apropiați, aproape sinonimi fără criterii clare unanim acceptate pentru a le defini. Spre exemplu, valoarea critică a unui traumatism sever după Injury Severity Score (ISS) sau New Injury Severity Score (NISS), cele mai uzuale scoruri traumatiche, variază în diferite surse bibliografice de la 12 până la 20 de puncte [11][12][13][14][15][16]. „Politraumatismul”, la rândul său, reprezintă cea mai periculoasă și cea mai neexplorată categorie a traumelor, fiind o noțiune mai îngustă comparativ cu traumatismul „major” sau „sever”. Există o mulțime de definiții, majoritatea fiind doar opinii subiective cu nivelul de evidență respectiv. În majoritatea surselor, criteriu pentru politraumatism reprezintă scala anatomică ISS, valoarea peste 15 fiind pragul. În același timp, în opinia altor autori, această valoare variază de la 15 până la 26 și chiar mai mult [17][18][19]. Conform definiției de la Berlin a politraumatismului care a fost elaborată și validată pe eșantioane independente mari ale câtorva cercetări, acesta are criterii de leziune severă pentru cel puțin 2 regiuni ale corpului, apreciate prin Abbreviated Injury Scale (AIS) cu un scor  $\geq 3$  și prezența a cel puțin unuia dintre cei 5 parametri fiziologici afectați (tensiunea arterială sistolică  $\leq 90$  mmHg, GCS  $\leq 8$ , acidoză, coagulopatie și vârsta  $\geq 70$  de ani) [20]. La moment, doar definiția Berlin a politraumatismului ia în considerare datele pacientului care reflectă realitatea clinică, permițând astfel o evaluare transparentă a rezultatelor tratamentului oferite de diferite instituții și compararea obiectivă a studiilor publicate [21].

Totodată, abordarea descrisă prezintă mai multe aspecte considerate de unii specialiști din domeniu drept dezavantaje care provoacă controverse. În primul rând, nu este nici un consens în ceea ce ține de criteriile pentru a încadra un pacient într-o grupă cu risc crescut. În a doilea rând, chiar dacă o astfel de definiție există, aceasta nu este una ideală având în vedere polimorfismul traumatismelor. În al treilea rând, utilizând o astfel de abordare, dispare posibilitatea de a individualiza managementul unui pacient cu leziuni traumatiche care derivă din particularitățile evoluției sale, circumstanțele traumei, etc. Ca urmare, pacienții cu risc maximal, cu starea cea mai gravă, nu întotdeauna pot fi incluși în grupa respectivă. Mai mult decât atât, nu sunt repere pentru estimarea probabilității de supraviețuire/deces sau de apariție a complicațiilor și nu este posibil de cuantificat fiecare parametru/criteriu aparte și de găsit care dintre parametri/variabile sunt mai puțin sau mai mult eficiente în determinarea rezultatelor tratamentului, care dintre factorii examinați ar avea cea mai mare influență, care dintre pacienți necesită internare în UTIR sau cât de rațional este să beneficieze de o anumită procedură etc.

O altă abordare utilizată este aplicarea scorurilor (modelelor) traumatice existente sau variantele lor adaptate pentru o anumită populație, precum și dezvoltarea modelelor predictive alternative. Aceasta este un instrument eficient pentru înlăturarea dezavantajelor menționate și prezintă un potențial pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților traumatizați prin optimizarea managementului acestora. Studiile arată că implementarea scorurilor traumatice ar putea îmbunătăți triajul și rezultatele tratamentului în domeniul traumei [22].

## **1.2. Scoruri (modele) utilizate pentru predicția evoluției și rezultatelor tratamentului pacienților cu leziuni traumatice. Controverse și perspective**

Actualmente, există o varietate de modele (scoruri) traumatice, elaborate începând cu anii 80 ai secolului trecut. Spre exemplu, primul vocabular pentru scorul AIS (Abbreviated Injury Scale), care face parte din majoritatea modelelor predictive, a fost propus în 1985. Grupa de lucru din IMSP IMU a efectuat o analiză a literaturii privind identificarea scorurilor traumatice potențiale pentru evaluarea comparativă/corectarea coeficienților/validarea și probabil, implementarea ulterioară la nivel instituțional și/sau național. Această lucrare a fost publicată în *Moldovan Medical Journal* (categoria B+), iar subpunctele 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3 conțin date ce prezintă interes din considerentele menționate mai sus [4].

Evaluarea severității leziunilor traumatice prin aplicarea scorurilor (modelelor) traumatice care prezintă și potențial pentru predicția evoluției și rezultatelor tratamentului poate fi efectuate utilizând trei categorii de modele: (I) **scoruri anatomice**, care iau în considerare doar leziunile anatomice din cadrul evenimentului traumatic, (II) **scoruri fiziologice**, care se bazează pe semnele clinice sau parametri fiziologici măsurați la un pacient cu traumatism fără a considera leziunile existente și (III) **scoruri mixte**, care combină criteriile de evaluare ale primelor două, având componente anatomice și fiziologice. Anume scorurile mixte arată abilități predictive maxime și prezintă perspective, iar scorurile fiziologice au avantajul de a putea fi aplicate chiar la locul traumatismului cu posibilitatea de a fi estimate în dinamică și pentru triajul pacienților la etapa pre- și intraspitalicească.

### **1.2.1. Scoruri anatomice**

Toate scorurile din această categorie provin din AIS (Abbreviated Injury Scale), așa numitele scoruri AIS-dependente, și din ICD (Clasificarea internațională a bolilor și problemelor de sănătate conexe) [23], scoruri ICD-independente. Aplicarea scorurilor presupune că fiecare leziune este codată și prezintă o valoare anumită a severității, atribuită conform dicționarelor AIS sau ICD aplicate în conformitate cu algoritmele elaborate. De exemplu, în concordanță cu ultima ediție a dicționarului AIS din 2015, fractura tibială cominutivă este estimată cu 3 puncte. Aplicând algoritmul pentru estimarea scorului ISS, obținem 9 puncte.

### ***Scoruri anatomice derivate din AIS***

AIS este un scor prin care severitatea leziunii generate de agentul traumatic se apreciază pe o scară de la 1 până la 6 puncte după cum urmează: 1 - minor, 2 - moderat, 3 - grav, 4 - sever, 5 - critic și 6 - fatal. Scorul evidențiază următoarele regiuni topografice: cap și gât, față, torace, abdomen, membre (inclusiv pelvis), exterior (arsuri, leziuni ale pielii etc.). Cea mai mare valoare AIS la pacientul dat este numită MAIS (Maximum AIS) [24].

### ***Injury Severity Score (ISS) și New Injury Severity Score (NISS)***

ISS și NISS sunt cele mai populare scoruri traumatice utilizate pe larg la nivel mondial în ultimele decenii pentru evaluarea severității leziunilor și predicția rezultatelor tratamentului. Acestea sunt apreciate și utilizate și în sistemul medical autohton [25]–[37]. Pentru a estima valoarea ISS la pacientul dat, este utilizată următoarea formulă:  $ISS = A^2 + B^2 + C^2$ , unde A, B, C sunt cele mai mari valori AIS din diferite regiuni topografice menționate anterior. În condiții dacă este o leziune cu AIS = 6 (leziune fatală), valoarea ISS este considerată ca valoare maximă posibilă a scorului maximal – 75 de puncte [38]. NISS, față de ISS, estimează severitatea traumei, luând în considerare trei valori maxime ale AIS, indiferent de localizarea leziunilor [39]. De exemplu, în cazul unui traumatism cu  $AIS_{abdomen} = 3$ ,  $AIS_{torace} = 3$ ,  $AIS_{cap\ și\ gât} = 5$ ,  $AIS_{extremități} = 2$ , ISS va fi mai mic decât NISS ( $ISS = 5^2 + 3^2 + 2^2 = 38$ ,  $NISS = 5^2 + 3^2 + 3^2 = 43$ ). Astfel, valoarea NISS va fi mai mare și cel puțin teoretic, reflectă mai exact severitatea leziunilor și prezice rezultatele tratamentului comparativ cu ISS, în special, în condiții de traumatisme multiple. Dar, în mai multe studii, inclusiv și metaanalize, pentru diferite populații, a fost arătat că aceste scoruri au abilități similare pentru prezicerea letalității [5]. Acest fapt poate fi explicat prin coeficientul de determinare redus (40-60%) pentru modelele predictive ale rezultatelor tratamentului bazate pe NISS sau ISS [39][40], ceea ce înseamnă că modelele sunt incomplete și nu iau în considerație o bună parte din factorii/parametrii eficienți care afectează rezultatele tratamentului, una dintre care poate fi răspunsul pacientului la traumă.

### ***Logarithm Injury Severity Score (LISS) și Exponential Injury Severity Score (EISS)***

LISS folosește logaritmul natural al AIS după următorul algoritim:  $LISS = \ln(A_1)^{5.53} \times 1.7987 + \ln(A_2)^{5.53} \times 1.7987 + \ln(A_3)^{5.53} \times 1.7987$ , unde  $A_1 - A_3$  sunt trei cele mai mari valori ale AIS. De exemplu, un pacient cu  $AIS_{abdomen} = 3$ ,  $AIS_{torace} = 2$ ,  $AIS_{cap\ și\ gât} = 4$ ,  $AIS_{extremități} = 5$ , va avea  $LISS = \ln(3)^{5.53} \times 1.7987 + \ln(4)^{5.53} \times 1.7987 + \ln(5)^{5.53} \times 1.7987 = 38.9716620395$ . Important de menționat că, după rezultatele unor cercetări, acesta are tendința de a avea caracteristici de calibrare și discriminare mai bune decât NISS [41]. EISS se bazează ca și LISS pe valorile AIS care sunt incluse în următoarea formulă:  $EISS = 3^{A-2} + 3^{B-2} + 3^{C-2}$ , unde A, B și C sunt cele mai mari

valori ale AIS [42]. De exemplu, un pacient are  $AIS_{\text{cap și gât}} = 3$ ,  $AIS_{\text{torace}} = 4$ ,  $AIS_{\text{abdomen}} = 2$  și  $AIS_{\text{extremități}} = 5$ , în acest caz  $EISS = 3^{5-2} + 3^{4-2} + 3^{3-2} = 27 + 9 + 3 = 39$ .

### ***Anatomic Profile Characterization (APC)***

Conform algoritmului pentru APC în calcul sunt luate numai trei cele mai grave leziuni apreciate după AIS. Scorurile sunt grupate în funcție de regiunea lezată:

- Grupul A – AIS de la 3 până la 5 pentru cap, gât, creier și măduva spinării;
- Grupul B – AIS de la 3 până la 5 pentru torace;
- Grupul C – AIS de la 3 până la 5 pentru regiunea anterioară a gâtului, abdomen, coloana vertebrală cu sau fără măduva spinării cu AIS = 3, fracturi pelvine cu AIS = 4-5);
- Grupul D – leziunea arterei femurale cu AIS = 4-5, leziuni sau amputație mai sus de genunchi cu AIS = 4-5, lezarea arterei poplitee cu AIS = 4, leziunile feței cu AIS = 1-4, alte traume cu AIS = 1-2). Acest grup a fost exclus din ecuație pentru că nu a influențat predictibilitatea supraviețuirii, dar, în unele regiuni geografice, poate fi util.

APC poate fi estimat după ecuație:  $APC = M_0 + M_1 \times A + M_2 \times B + M_3 \times B^2 + M_4 \times C^2$ , coeficienții folosiți fiind  $M_0 = 4.0801$ ,  $M_1 = -0.4914$ ,  $M_2 = -0.2066$ ;  $M_3 = -0.0161$ ;  $M_4 = -0.0351$ . Valoarea APC obținută este considerată în formula de regresie logistică în calitate de coeficientul b, probabilitatea de supraviețuire fiind estimată prin ecuația:  $p(\text{supraviețuire}) = 1/(1 + e^{-b})$  [43]. De exemplu, la un pacient cu  $AIS_{\text{abdomen}} = 2$ ,  $AIS_{\text{cap și gât}} = 3$ ,  $AIS_{\text{extremitatea superioară}} = 4$  and  $AIS_{\text{torace}} = 5$ ,  $APC = 4.0801 - 0.4914 \times 3 - 0.2066 \times 5 - 0.0161 \times 5^2 - 0.0351 \times 0 = 1.1704$  și probabilitatea de supraviețuire ( $P(\text{survival})$ ) =  $1/(1+e^{-1.1704}) = 1/(1+3.2233) = 0.237$ , respectiv, șansa de supraviețuire în acest caz este egală cu aproximativ 23.7%.

### ***Scorurile anatomice derivate din Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD). Trauma Mortality Prediction Model (TMPM)***

TMPM este un algoritm care ia în considerație 5 cele mai severe leziuni traumatice aranjate în ordinea creșterii severității și o variabilă binară care reflectă prezența a 2 cele mai severe leziuni în aceeași regiune a corpului [44]. În primul rând este calculat scorul după formula  $TMPM = C_0 + \sum_{i=1}^5 (C_i I_i) + \eta S + \sigma I_1 I_2$ , unde  $I_1 - I_5$  sunt valorile MARC (Model Averaged Regression Coefficient) ale leziunilor descrise în ICD-9. Acești coeficienți pot fi calculați de novo sau extrași din baza de date și variază în funcție de genul biologic, vârstă sau mecanismul traumei. S este variabila binară egală cu 1 dacă două cele mai severe leziuni sunt prezente în aceeași regiune topografică.  $C_0 - C_5$  prezintă următoarele valori:  $C_1 = 1.4298$ ,  $C_2 = 1.3942$ ,  $C_3 = 0.5190$ ,  $C_4 = 0.3981$ ,  $C_5 = 0.8278$ ,  $C_0 = -2.2104$ ,  $\eta = -0.1059$ ,  $\sigma = -0.7835$ . Valoarea TMPT este utilizată pentru a estima  $P(\text{supraviețuire}) =$

$$1/\sqrt{(2\pi)} \int_{-\infty}^x \left( e^{-\frac{t^2}{2}} \right) dt, \text{ unde } t = \text{TMPT} [45].$$

### ***Injury mortality prediction (IMP)***

IMP, similar cu TMPM derivă din ICD-9 și analogic estimează probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu traumatism. Ca și în cazul TMPM se iau în considerație 5 cele mai severe leziuni, algoritmul de calcul fiind  $IMP = C_0 + \sum_{i=1}^5 (C_i I_i) + C_6 S + C_7 I_1 I_2 + C_8 \ln(NBR) + C_9 NBR^{0.382}$ , unde  $I_1$ - $I_5$  sunt valorile WADP (Weighted Average Death Probability) pentru 5 cele mai severe leziuni. Valorile WADP pot fi calculate de novo sau extrase dintr-o bază de date existentă. S este variabila binară egală cu 1 dacă două cele mai severe leziuni sunt prezente în aceeași regiune topografică, iar NBR este numărul regiunilor topografice lezate.  $C_0$ - $C_9$  sunt coeficienți cu următoarele valori:  $C_1 = 2.6352$ ,  $C_2 = 2.3540$ ,  $C_3 = 0.3164$ ,  $C_4 = 0.2047$ ,  $C_5 = 0.3681$ ,  $C_6 = -0.3080$ ,  $C_7 = -0.6582$ ,  $C_8 = -1.7419$ ,  $C_9 = 1.6154$ ,  $C_0 = 9.0177$ . Analogic cu TMPT valoarea IMP este utilizată în formula  $P(\text{supraviețuire}) = 1/\sqrt{(2\pi)} \int_{-\infty}^x \left( e^{-\frac{t^2}{2}} \right) dt$ , unde  $t = IMP$  [46]. Recent a fost alaborat și modelul pentru ICD-10. Acest model a arătat capacitatea mai bună de a prezice letalitatea comparativ cu ISS [47].

### ***ICD Derived Injury Severity Score (ICISS)***

ICISS reprezintă un scor derivat de la ISS formulat pe baza ICD-9 [48]. Valoarea sa poate fi calculată după formula:  $ICISS = SRR_1 \times SRR_2 \times \dots \times SRR_n$ , unde SRR este Survival Rate Ratio (șansele de supraviețuire), iar n este numărul leziunilor. Fiecare leziune are o valoare specifică a SRR care poate varia între 0 și 1. De asemenea, acesta depinde de vârstă, gen biologic și mecanismul traumei. Acuratețea modelului depinde de numărul de pacienți din datele cărora s-au derivat valorile SRR. Spre exemplu, pentru valorile SRR obținute pentru un lot de pacienți în perioada 1991-2009 cu fractură închisă a claviculei (cod 810.00, SRR = 0.9075), fractură deschisă a bazei craniului cu lacerare și contuzie (cod 801.6, SRR = 0.7000), fractură închisă a mandibulei (cod 802.2, SRR = 0.8713), ICISS (șansele de supraviețuire) =  $0.9075 \times 0.7000 \times 0.8713 = 0.5534$  (55.34%). Neajunsul scorului – probabilitățile sunt multiplicare fără luare în calcul a interacțiunii diferitor leziuni, ci doar a valorilor pentru o leziune ajustată la vârstă, sex și mecanismul traumei [49].

#### ***1.2.2. Scoruri fiziologice***

Există câțiva algoritmi de estimare a stării funcționale a diferitor organe, unele fiind create special pentru traumatisme, altele fiind utilizate în terapia intensivă pentru pacienții în starea gravă indiferent de diagnostic. Sunt utile pentru predicția și pentru tijașul pacienților traumatizați.

### ***Trauma Early Mortality Prediction Tool (TEMPT)***

Este un scor utilizat în prezicerea șanselor de supraviețuire utilizând o serie de variabile binare estimate în baza variabilelor continui: vârsta ( $\geq 59.5$  ani), presiunea arterială sistolică ( $\geq$

163.5 mm hg), creatinina ( $\geq 1.35$  mg/dl), INR (International Normalized Ratio) ( $\geq 1.25$ ), timpul tromboplastinei parțial activate ( $\geq 31.40$  secunde), hemoglobina ( $\leq 12.75$  g/dl), trombocitele ( $\leq 224.5$   $10^3/\mu\text{l}$ ), excesul de baze ( $\leq -4.35$  mmol/l), temperatura ( $\leq 36.25$  °C). Fiecare din covariatele menționate este inclus în estimarea scorului utilizând coeficientul propriu, TEMT fiind suma covariatelor înmulțite cu coeficienții respectivi ( $\text{TEMT} = \sum \text{Variabila} \times \text{Coeficient}$ ). Probabilitatea de supraviețuire estimată prin ecuația de regresie logistică ( $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1+e^b)$ ), unde  $b = \text{TEMT}$  [50].

***Mechanism, Glasgow Coma Scale, Age, and Arterial Pressure (MGAP), Glasgow coma scale, age, and arterial pressure (GAP), Glasgow coma scale (GCS)***

MGAP estimează șansele de supraviețuire considerând mecanismul traumei (nepenetrantă/penetrantă), GCS, vârsta și presiunea arterială sistolică. MGAP este suma valorilor: GCS (valoarea absolută GCS), presiunea arterială sistolică ( $>120$  mm Hg – 5 puncte, 60-120 mm Hg – 3 puncte,  $<60$  mm Hg – 0 puncte), mecanismul traumei (nepenetrantă – 0 puncte, penetrantă – 4 puncte), vârsta (dacă  $<60$  ani – 5 puncte). În rezultat, pacienții pot fi divizați în trei grupe: cu șanse mari de supraviețuire (MGAP = 23-29), cu șanse medii de supraviețuire (MGAP = 18-22) și cu șanse mici de supraviețuire (MGAP = 3-17). De exemplu, un pacient cu traumatism penetrant (4 puncte), cu vârsta de 49 de ani (5 puncte), cu presiunea arterială sistolică 87 mmHg (3 puncte) și GCS 13 puncte are un scor MGAP =  $4+5+3+13=25$  și, respectiv, șanse mari de supraviețuire [51]. La rândul sau, GAP derivă din MGAP și se calculează similar cu unele particularități, mecanismul traumei fiind ignorat. De asemenea este inclusă valoarea absolută GCS, la vârsta mai mică de 60 de ani se adaugă 3 puncte în loc de 5, presiunea sistolică fiind codată cu 6 puncte dacă valoarea este peste 120 mmHg și 4 puncte în condiții în care valoarea este cuprinsă între 60-120 mmHg. Valorile GAP pot fi interpretate ca șanse mari pentru deces (GAP = 3-10 points), șanse moderate pentru deces (GAP = 11-18 points), șanse mici pentru deces (GAP = 19-24 points) [52]. GCS este un scor utilizat pe scară largă de anesteziști, neurologi, neurochirurghi, etc. Acest scor ia în considerație deschiderea ochilor, răspunsul verbal și răspunsul motor. Valoarea poate fi direct proporțională cu conștiența pacientului. Deschiderea spontană a ochilor se caracterizează prin deschiderea fără a stimula pacientul, pacientul o face în mod conștient, deschiderea ochilor asupra stimulului verbal este atunci când pacientul își deschide ochii când este chemat verbal, deschiderea ochilor la stimularea durerii este atunci când pacientul deschide ochii după ce i-a provocat senzații de durere fizică și nu a reacționat la stimuli verbali. Răspunsul verbal orientat este răspunsul dat de un pacient orientat automat și alopsihical, răspunsul verbal confuz este o ordine de legătură logică a cuvintelor care nu pot fi înțelese, pacientul fiind orientat asupra circumstanțelor, răspunsul verbal abstract este un răspuns verbal care nu are o continuitate logică și nu este orientat asupra

circumstanțelor, răspunsul verbal de neînțeles este o continuitate a cuvintelor care nu pot fi înțelese. Răspunsul motor ascultător este răspunsul în care pacientul respectă comenzile medicului, răspunsul motor localizat de durere este răspunsul în care pacientul încearcă să palpeze regiunea topografică în care este localizată durerea, evitarea răspunsului motor al durerii este răspunsul în care pacientul evită regiunea topografică în care este localizată durerea, răspunsul motor anormal de flexie este răspunsul în care o parte a corpului este flexată spontan și de obicei însoțită de răpire, răspunsul motorului de extensie anormală este răspunsul în care pacientul are o parte a corpului care se extinde spontan și este de obicei însoțită de adducție. Un pacient care deschide ochii asupra unui stimul al durerii, are răspuns local verbal confuz și durere localizată, răspunsul său motor va avea un  $GCS = 2 + 4 + 5 = 11$ . După un traumatism cranio-cerebral, în cazul  $GCS = 13-15$ , putem suspecta o leziune cerebrală ușoară traumatică, în cazurile în care  $GCS = 9-12$ , putem suspecta o leziune cerebrală moderată traumatică, în cazurile în care  $GCS = 3-8$ , putem suspecta o vătămare cerebrală traumatică severă, unii cercetători spun că severitatea leziunilor cerebrale traumatice nu corespund  $GCS = 8$ , dar  $GCS < 8$  [53].

#### ***Kampala Trauma Score (KTS)***

Este un scor dezvoltat în Uganda pentru a aprecia severitatea traumatismelor, componentele principale fiind vârsta, tensiunea arterială sistolică (SBP), frecvența respiratorie, statutul neurologic (bazat pe scara AVPU), prezența sau absența leziunilor severe (Anexa 4). Scorul final al KTS poate varia între limitele 5 și 16. Pentru a calcula probabilitatea de supraviețuire, este necesară crearea unei baze de date locale pe baza următorului model:  $P$  (supraviețuire) = Număr total de decese cu un anumit scor KTS / Numărul total de pacienți cu același scor KTS, algoritmul realizat pentru fiecare punctaj individual [54]. Un exemplu pentru calculul KTS — un pacient cu SBP de 107 mm Hg, frecvența respiratorie - 6 / min, AVPU. În cazul dat  $KTS = 4 + 1 + 2 + 2 = 9$ . De asemenea a fost propus un scor KTS modificat (fără frecvența respiratorie), care a prezentat indicatorii de discriminare (suprafața sub curba ROC) superioare față de ISS și similare cu NISS [55].

#### ***Simplified Acute Physiology Score (SAPS)***

Algoritmul SAPS pentru a determina severitatea unei afecțiuni patologice, nu neapărat pentru un traumatism. Parametrii luați în considerare sunt: vârsta, frecvența cardiacă, presiunea arterială sistolică, temperatura, GCS, ventilația mecanică,  $PaO_2$ ,  $FiO_2$ , debitul urinar, concentrația uree în sânge, concentrația plasmatică de sodiu, potasiu, bicarbonat, bilirubina, numărul de leucocite și afecțiunile patologice cronice. Fiecare dintre ele are un scor specific și se calculează folosind o formulă specifică [56]. Cel mai recent model este modelul SAPS III, care este estimată utilizând punctajul pentru parametrii menționați. După aceasta este calculată valoarea coeficientului



$b = -32.6659 + \ln (\text{SAPS III} + 20.5958) \times 7.3068$ , care este inclusă în ecuația regresiei logistice [57]. De exemplu, un pacient de 33 de ani, fără comorbidități, a fost internat timp de 5 zile, internarea în UTIR a fost planificată, motivul internării - convulsii, a suferit un transplant hepatic de urgență, fără infecții acute, GCS = 8, bilirubina - 5 mg / dl, creatinina - 6  $\mu\text{mol} / \text{l}$ , frecvența bătăilor cardiace - 170 / min, nivelul cel mai ridicat al leucocitelor – 13000, cel mai scăzut pH arterial - 7,23, cel mai scăzut nivel al trombocitelor 19000, presiunea sistolică minimă 73 mm Hg,  $\text{PaO}_2 = 61 \text{ mmHg}$  fără a fi nevoie de intubație. Pacientul va avea  $\text{SAPS} = 0 + 0 + 0 + 0 - 4 + 6 - 11 + 0 + 2 + 4 + 8 + 7 + 0 + 3 + 13 + 3 + 0 = 31$ , după aceea  $b = -32.6659 + \ln (31 + 20.5958) \times 7.3068 = -3.85197$ , și o introducem în formula generală P (supraviețuire) =  $e^{-3.85197} / (1 + e^{-3.85197}) = 0.0207$ . În acest caz șansa de supraviețuire este de aproximativ 2.07%.

### ***Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) și qSOFA (quick-SOFA)***

SOFA este utilizat pentru a determina gravitatea (cantitatea și calitatea) unei disfuncții multiple de organe indiferent de patologie și poate fi utilizat pentru pacienții cu traumatism sever. Criteriile utilizate pentru acest scor sunt: relație  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , numărul de trombocite, valoarea GCS, concentrația plasmatică de bilirubină, tensiunea arterială sistolică (SBP), concentrația plasmatică a creatininei și debitul de urină. Fiecare din aceste variabile este apreciată cu punctaj anumit, iar SOFA este suma punctelor acumulate, care, în rândul său, oferă informații privind severitatea insuficienței/disfuncției organice. De asemenea, SOFA poate fi utilizat pentru a prezice șansa de deces. Dacă punctajul SOFA variază  $\geq 2$  puncte, atunci pacientul are o șansă de supraviețuire de două ori mai mică, dacă  $\Delta\text{SOFA} \leq -2$  același pacient are șanse duble de supraviețuire [58]. qSOFA este versiunea simplificată a SOFA, conține doar 3 criterii clinice care pot fi foarte ușor de apreciat: A – afectarea statusului mental (GCS  $\leq 13$ ); R - frecvența respiratorie ( $\geq 22$  respirații / minut) și S - tensiunea arterială sistolică ( $\leq 100 \text{ mm Hg}$ ). Se calculează folosind formula:  $\text{qSOFA} = \text{A} + \text{R} + \text{S}$ , criteriile enumerate mai sus sunt binare. Dacă condițiile exprimate sunt adevărate, atunci ele sunt egale cu 1. În condiția în care  $\text{qSOFA} \geq 2$ , există o agravare evidentă a stării pacientului [59].

### ***Acute Physiology Score (APS) și Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II (APACHE II)***

APS este folosit pentru a estima APACHE II și reprezintă suma punctajului acumulat pentru un set de parametri fiziologici. De exemplu, un pacient cu temperatura rectală de  $40^\circ\text{C}$ , SBP = 140 mm Hg, frecvența cardiacă de 90/min, 13 respirații/min,  $\text{FiO}_2 = 0.3$  și  $\text{PaO}_2 = 81 \text{ mmHg}$ , pH-ul arterial de 7.40, concentrația  $\text{Na}^+$  în ser de 156 mmol/l, concentrație  $\text{K}^+$  în ser de 6.5 mmol/l, nivelul de creatinină în ser de 3.6 mg/100 ml, hematocritul 55%, leucocite 43.000, GCS = 8 puncte și concentrația  $\text{HCO}_3^-$  de 33 mmol/l prezintă  $\text{APS} = 3 + 3 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 2 + 3 + 4 + 2 + 4 + (15 - 8) + 1 = 29$  [60].

APACHE II este un scor utilizat pentru a determina severitatea unei stări patologice, este derivată din următoarele scoruri: APS, AS - scor de vârstă și PSI - punctaj al intervențiilor chirurgicale), punctele care sunt date în acest caz sunt: APS după algoritmul menționat mai sus; AS - ≤44 ani (0 puncte), 45-54 ani (2 puncte), 55-64 ani (3 puncte), 65-74 ani (5 puncte), ≥75 ani (6 puncte). PSI - pentru pacienții nechirurgicali sau postoperatorii care au suferit o intervenție chirurgicală de urgență (5 puncte), pentru pacienții postoperatorii care au fost supuși unei intervenții planificate (2 puncte). APACHE II = APS + AS + PSI,  $b = -3.517 + (0,146 \times \text{APACHEII}) + 0,603 \times S + Y$  [60], unde S este o valoare binară egală cu 1 atunci când pacientul a suferit o intervenție chirurgicală de urgență, Y este o constantă care este dependentă de boli anumite. După asta, b este introdus în formula cunoscută P (supraviețuire) =  $e^b / (1 + e^b)$ . Drept exemplu, vom examina un pacient cu APS = 29, 33 de ani, cu multiple traumatisme și intervenții chirurgicale de urgență ( $y = -1,081$ ). APACHE II = 29 + 0 - 5 = 24,  $x = -3.517 + (0,146 \times 24) + 0,603 \times 1 - 1,081 = -0,491$ , apoi calculăm P (supraviețuire) =  $e^{-0.491} / (1 + e^{-0.491}) = 0.3796$ , în acest caz șansa de supraviețuire este egală cu aproximativ 37.96% [61].

### ***Revised Trauma Score (RTS) și Triage RTS (T-RTS)***

RTS are o valoare invers proporțională cu severitatea traumei și se calculează folosind următoarea formulă:  $\text{RTS} = b_0 + b_1 \times \text{GCS} + b_2 \times \text{SBP} + b_3 \times \text{RR}$ , unde SBP - tensiunea arterială sistolică; RR - frecvența respirației, constantele fiind  $b_0 = -3.5718$ ;  $b_1 = 0.9368$ ;  $b_2 = 0.7326$ ;  $b_3 = 0.2908$ . După aceea, șansele de supraviețuire sunt calculate folosind formula P (supraviețuire) =  $e^b / (1 + e^b)$ , b fiind egal cu RTS estimat [62]. De exemplu, un pacient cu GCS = 7, SBP de 120 mm Hg și RR de 6 / min prezintă un  $\text{RTS} = -3.5718 + 0,9368 \times 7 + 0,7326 \times 120 + 0,2908 \times 6 = 1.8134$ , P (supraviețuire) =  $e^{0.8597} / (1 + e^{0.8597}) = 0.8597$ . În acest caz pacientul are o șansă de supraviețuire egală cu aproximativ 85.97%.

T-RTS este utilizat pentru a evalua dinamica stării unui pacient cu traumatism folosind aceleași criterii ca RTS, doar că în cazul T-RTS, calculăm valorile pentru a aprecia cum s-a schimbat starea pacientului conform următoarei formule:  $\Delta\text{T-RTS} = \text{TRTS în spital} - \text{TRTS la locul traumatismului}$ . Există trei variante -  $\Delta\text{T-RTS} = 0$  (Fără modificări);  $\Delta\text{T-RTS} \geq 1$  (dinamică pozitivă);  $\Delta\text{T-RTS} < 0$  (dinamică negativă) [63]. De exemplu, un pacient cu o frecvență respiratorie de 23 de respirații / min, tensiune arterială sistolică de 63 mm și GCS = 12 va avea TRTS la locul traumatismului = 4 + 2 + 3 = 9, tensiunea arterială sistolică crescută la 79 mm Hg și GCS = 13 în spital, TRTS în spital = 4 + 3 + 4 = 11,  $\Delta\text{T-RTS} = 11 - 9 = 2$ , concluzionăm că starea acestui pacient se îmbunătățește, în timp ce starea sa inițială era mai gravă.

### ***1.2.3. Scoruri mixte***

#### ***Mortality Probability Admission Model (MPMoIII)***

Acesta este un scor utilizat pentru a determina șansele de supraviețuire pe baza următoarelor criterii: parametri fiziologici, comorbiditățile acute și cronice, ventilație mecanică, motivul admiterii în UTIR, vârsta și combinațiile între parametri [64]. Cel mai recent model este MPMoIII, care poate fi calculat după cum urmează:  $MPMoIII = b_0 + b_1 + b_3 \times \text{vârsta} + b_4 + b_5 + b_6 \times \alpha + b_7$ , unde  $b_0$  - constantă generală;  $b_2$  - constantă de comorbiditate;  $b_3$  - constantă de vârstă;  $b_4$  - constantă pentru alte situații;  $b_5$  - constantă pentru identificarea stopului cardiac și respirator;  $b_6 \times \alpha$  - produsul de interacțiune între 2 factori;  $b_7$  - constantă fiziologică. Fiecare dintre aceste constante are anumite valori. După estimarea scorului folosim valoarea în calitate de coeficientului  $b$  în formula standard  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$ . Un pacient care are 56 de ani, GCS = 4, bătăi cardiace = 161 bătăi/min, neoplasm metastatic, sângerare digestivă, la care a fost identificat un stop respirator, a fost resuscitat în timpul aflării în UTIR și a avut nevoie de o intervenție chirurgicală neplanificată, va avea  $MPMoIII = -5.36283 + 2.050514 + 0.433188 + 3.204902 - 0.165253 + (53 \times 0.0385582) - 0.7969783 - (53 \times 0.0330237) = -0.3431288$ , și  $P(\text{supraviețuire}) = e^{-0.3431288} / (1 + e^{-0.3431288}) = 0.4150496549$ , respectiv, șansa de supraviețuire în acest caz este egală cu aproximativ 41.50% [65].

#### ***Harborview Assessment for Risk of Mortality (HARM)***

HARM este un scor mixt dezvoltat pe baza ICD-9, ia în considerare mecanismul leziunii, criteriile anatomice, comorbiditățile și vârsta. Se calculează folosind formula  $HARM = b_0 + b_1 + \dots + b_n (\alpha \times \beta)$ , unde  $b_1, b_2, \dots, b_n$  sunt constante care depind de diferite condiții, produsul  $\alpha \times \beta$  este un produs de interacțiune care va fi inclus în formulă numai în cazul în care ambele dintre criteriile de produs sunt prezente. De exemplu, variabila *cap\* măduva spinării* va fi adăugat atunci, când ambele structuri anatomice au suferit o leziune. În cazul constantelor de vârstă, le înmulțim cu vârsta pacientului exprimată în ani. Conform rezultatelor obținute de West T.A., HARM a manifestat o performanță mai bună în comparație cu TRISS și ICISS. De asemenea, este important de menționat și coeficienții pentru indicatorii de comorbiditate pentru calcularea valorii  $b$ : coagulopatie congenitală (1.494934), ciroză (2.954898), boli cardiace ischemice (0.9844608), hipertensiune arterială (-0.546734), psihoze (-1.854641) și dependență de alcool sau droguri (-0.7681033). Ulterior, prin intermediul ecuației pentru regresia logistică ( $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$ ) va fi estimată probabilitatea de supraviețuire pentru un pacient cu traumatisme [66]. De exemplu, un pacient în vârstă de 46 de ani are ciroză și a suferit o fractură de craniu cu o leziune incompletă a măduvei spinării deasupra segmentului C4.  $HARM = -4.708587 - 0,2163938 \times 46 + 0,0109741 \times 46 + 0,0019716 \times 46 + 2,954898 + 0,6120652 + 1,879599 + 0,7507725 = 1.8678561$ , respectiv  $P(\text{supraviețuire}) = e^{1.8678561} / (1 + e^{1.8678561}) = 0.8662$ , respectiv, în acest caz, șansele de supraviețuire sunt egale cu aproximativ 86.62%.

### ***Trauma and Injury Severity Score (TRISS) și New Trauma and Injury Severity Score (NTRISS)***

TRISS este un scor folosit pentru a prezice rezultatele tratamentului unei traume (probabilitatea de deces). Este derivat din RTS și ISS, care sunt calculate în mod obișnuit. După aceasta estimăm coeficientul  $b$  pentru ecuația din regresia logistică ( $b = b_0 + b_1 \times \text{RTS} + b_2 \times \text{ISS} + b_3 \times \text{AgeConst}$ , unde  $b_0 = -1.29803310$ ,  $b_1 = 0.89538700$ ,  $b_2 = -0.09521947$  și  $b_3 = -1.27540759$  în cazul traumatismelor penetrante și  $b_0 = -1.64790049$ ,  $b_1 = 0.90535734$ ,  $b_2 = -0.07845091$ ,  $b_3 = -1.38013670$  pentru traumatisme nepenetrante, iar AgeConst este coeficientul pentru vârstă care are o valoare binară (0 dacă vârsta <55, 1 dacă vârsta  $\geq 55$ )), șansa de supraviețuire fiind calculată în continuare folosind formula standard  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$  [67]. De exemplu, un pacient cu  $\text{RTS} = 1.8134$ ,  $\text{ISS} = 16$ , traumă penetrantă, vârsta de 31 de ani va avea  $\text{TRISS} = -1.29803310 + 0,89538700 \times 1.8134 - 0,09521947 \times 16 + 0 = -1,1978498342$ , după care, putem calcula  $P(\text{supraviețuire}) = e^{-1.1978498342} / (1 + e^{-1.1978498342}) = 0.2318579399$ , șansa de supraviețuire în acest caz este de aproximativ 23.18%. NTRISS, comparativ cu TRISS, folosește NISS în loc de ISS, folosind aceeași formula cu următoarele constante:  $b_0 = -1,58632944$ ,  $b_1 = 0,58883203$ ,  $b_2 = 0,96952677$ ,  $b_3 = -0,06659814$ ,  $b_4 = -1,00582810$ , iar pentru traumatisme nepenetrante,  $b_0 = -1,67602650$ ,  $b_1 = 0.61944706$ ,  $b_2 = 0.89539814$ ,  $b_3 = -0.07289039$ ,  $b_4 = -1.33088941$ . Ulterior, valoarea  $b$  este introdusă în formula standard  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$  [67]. De exemplu, un pacient în vârstă de 57 de ani cu  $\text{MR} = 4$  în GCS,  $\text{SBP} = 2$  în scala RTS;  $\text{NISS} = 27$  și traumatisme nepenetrante au un  $\text{NTRISS} = -1.67602650 + 0.61944706 \times 4 + 0.8953814 \times 2 - 0.07289039 \times 27 - 1.33088941 \times 1 = -0.7064054$ . Respectiv,  $P(\text{supraviețuire}) = e^{-0.7064054} / (1 + e^{-0.7064054}) = 0.3303936013$ , iar șansele de supraviețuire sunt egale cu aproximativ 33.03%.

### ***Trauma and Injury Severity Score with SpO<sub>2</sub> (TRISS SpO<sub>2</sub>) și New Trauma and Injury Severity Score with SpO<sub>2</sub> (NTRISS SpO<sub>2</sub>)***

O altă modificare a TRISS presupune considerarea SpO<sub>2</sub> (saturația periferică de oxigen) în ecuație. Coeficientul  $b$  se calculează folosind următorul model  $b = b_0 + b_1 \times \text{GCS} + b_2 \times \text{SBP} + b_3 \times \text{SpO}_2 + b_4 \times \text{ISS} + b_5 \times \text{AgeConst}$ , unde GCS - Glasgow Coma Scale, punctele fiind acordate de la RTS, SBP - tensiunea arterială sistolică calculat pe baza RTS, ISS - Injury Severity Score, AgeConst este o constantă de vârstă cu valoare binară (0 dacă Vârsta <55, 1 dacă Vârsta  $\geq 55$ ), SpO<sub>2</sub> (0 dacă nu poate fi măsurată; 1-80% = 1; 81- 90% = 2; 91-95% = 3; 96-100% = 4), în cazul traumei penetrante, constantele acestui scor sunt  $b_0 = -3.5166820$ ,  $b_1 = 0,8515884$ ,  $b_2 = 0,3453793$ ,  $b_3 = 1,3098071$ ,  $b_4 = -0.1955984$ ,  $b_5 = -4.0353761$ , în cazul unui traumatism nepenetrant,  $b_0 = -2.97523446$ ,  $b_1 = 0.75773826$ ,  $b_2 = 0.58321377$ ,  $b_3 = 0.38492625$ ,  $b_4 = 0.08441861$ ,  $b_5 = -1.59455370$ . Ulterior, șansele de supraviețuire sunt calculate folosind formula  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$ .

$= e^b / (1 + e^b)$ . De exemplu, un pacient în vârstă de 43 de ani cu GCS - 3 puncte în scala RTS, SBP = 2 puncte în scala RTS, SpO<sub>2</sub> = 3 puncte, ISS = 18 și traumatism nepenetrant va avea TRISS SpO<sub>2</sub> =  $-2.97523446 + 0,75773826 \times 3 + 0,58321377 \times 2 + 0.38492625 \times 3 + 0.08441861 \times 18 + 0 = 2.36886909$ , respectiv, P (supraviețuire) =  $e^{2.36886909} / (1 + e^{2.36886909}) = 0.9144224937$ . În acest caz, șansele de supraviețuire vor fi de aproximativ 91.44% [67].

Următorul pas – utilizarea NISS în locul de ISS și SpO<sub>2</sub>, un model numit NTRISS (NTRISS SpO<sub>2</sub>). Coeficientul b se calculează folosind următoarea formulă:  $b = b_0 + b_1 \times MR + b_2 \times SBP + b_3 \times SpO_2 + b_4 \times NISS + b_5 \times AgeConst$ , unde MR - răspunsul motor indică GCS, SBP - tensiunea arterială sistolică conform RTS, AgeConst este o valoare binară (0 dacă vârsta <55, 1 dacă vârsta ≥ 55), SpO<sub>2</sub> (0 dacă nu poate fi măsurată; 1-80% = 1; 81-90% = 2; 91-95% = 3; 96-100% = 4), constantele sunt: în caz de traumatism penetrant:  $b_0 = -1.5156694$ ,  $b_1 = 0.1832071$ ,  $b_2 = 1.0209288$ ,  $b_3 = 1.1288631$ ,  $b_4 = -0.1138697$ ,  $b_5 = -1.7286860$ ; în cazul traumatisme nepenetrante:  $b_0 = -2.73634921$ ,  $b_1 = 0.59396868$ ,  $b_2 = 0.66226833$ ,  $b_3 = 0,56405908$ ,  $b_4 = -0.06841853$ ,  $b_5 = -1.43274160$ . Șansa de supraviețuire se calculează folosind formula standard  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$ . De exemplu, un pacient de 56 de ani cu MR = 3 puncte conform GCS, SBP = 3 puncte conform RTS, SpO<sub>2</sub> = 2 puncte, NISS = 31, și traumatism penetrant va avea NTRISS SpO<sub>2</sub> =  $-1,5156694 + 0,1832071 \times 3 + 1.0209288 \times 3 + 1.1288631 \times 2 - 0.1138697 \times 31 - 1.7286860 \times 1 = -0.9041822$ , respectiv, P (supraviețuire) =  $e^{-0.9041822} / (1 + e^{-0.9041822}) = 0.2881918128$ , ceea ce înseamnă că șansa de supraviețuire a pacientului este de aproximativ 28.81% [67].

### ***A Severity Characterization of Trauma (ASCOT)***

Scorul ASCOT ia în calcul - AgeConst care este o constantă de vârstă cu o valoare binară (0 dacă vârsta <55, 1 dacă vârsta ≥ 55), valoarea GCS, SBP și rata de respirație asemănător cu RTS, ISS calculat pe baza vocabularului AIS din 1985. În mod similar cu TRISS, are constante specifice care iau în considerare mecanismul traumei. În caz de traumatism penetrant,  $b_0 = -1.1350$ ,  $b_1 = 1.0626$ ,  $b_2 = 0.3638$ ,  $b_3 = 0.3332$ ,  $b_4 = -0.3702$ ,  $b_5 = -0.2053$ ,  $b_6 = -0.3188$ ,  $b_7 = 0.8365$ , iar în caz de traumă nepenetrantă,  $b_0 = -1.1570$ ,  $b_1 = 0.7705$ ,  $b_2 = 0.6583$ ,  $b_3 = 0.2810$ ,  $b_4 = -0.3002$ ,  $b_5 = -0.1961$ ,  $b_6 = -0,2086$ ,  $b_7 = -0,6355$ . Variabilele luate în considerare fac parte din APC (Anatomic Profile Characterization) - A (traume severe cu AIS ≥ 3 în regiunea capului, creierului și coloanei vertebrale), B (torace și porțiunea anterioară a gât), C (traume severe în alte regiuni ale corpului) și D (leziuni cu AIS = 1 și 2, care sunt prezente în orice regiune a corpului), acestea sunt incluse în următoarea formulă:  $b = b_0 + b_1 \times GCS + b_2 \times SBP + b_3 \times RR + b_4 \times A + b_5 \times B + b_6 \times C + b_7 \times AgeConst$ , unde SBP - tensiunea arterială sistolică conform RTS, GCS - Glasgow Coma Score și RR - ritm respirator conform RTS, AgeConst - Constanta de vârstă. Șansele de

supraviețuire sunt apoi apreciate folosind formula standard:  $P(\text{supraviețuire}) = e^b / (1 + e^b)$  [68]. De exemplu, un pacient de 34 de ani cu un traumatism nepenetrant, cu GCS = 3 puncte, SBP = 2 puncte conform RTS; RR = 3 puncte în funcție de RTS, AIS<sub>cap și gât</sub> = 3; AIS<sub>torace</sub> = 4; AIS<sub>extremitatea inferioară</sub> = 4 va avea ASCOT =  $-1,1570 + 0,7705 \times 3 + 0,6583 \times 2 + 0,2810 \times 3 - 0,03002 \times 3 - 0,1961 \times 4 - 0,2086 \times 4 + 0 = 0,7947$ , iar apoi  $P(\text{supraviețuire}) = e^{0,7947} / (1 + e^{0,7947}) = 0.6888396197$ . În acest caz, șansele de supraviețuire sunt egale cu aproximativ 68.83%.

### ***Revised Injury Severity Classification (RISC)***

Scorul RISC are la baza TR-DGU (Registru german de traumă) — o bază de date prospectivă multicentrică, care include datele din 108 de unități de terapie intensivă unite de German Trauma Network. Ultima versiune a scorului RISC II a fost creată în 2013. Datele sunt colectate la etapa prespitalicească, salonul de stabilizare, terapie intensivă și la externare. Scorul considera datele demografice, mecanismul traumei, comorbiditățile, managementul la etapa pre-și intraspitalicească, datele de laborator, datele privind transfuziile și rezultatele tratamentului. RISC II este utilizat pentru a evalua șansele de supraviețuire luând în considerare următoarele variabile: vârstă, NISS, scorul AIS pentru cap și extremități, GCS, timpul de activare a tromboplastinei (TT), excesul de baze, prezența preclinică a stopului cardiac, SBP la etapa prespitalicească [12]. Coeficientul b din ecuația regresiei egal cu 5 plus suma variabilelor din model, care prezintă semne negative în față [44]. De exemplu, un pacient de 40 de ani cu NISS = 27, AIS<sub>cap</sub> = 0; AIS<sub>extremități</sub> = 5; GCS = 12; TT = 45 s; fără exces de baze, SBP = 85 mmHg, fără stop cardiac va avea un RISC II = 1.99,  $P(\text{supraviețuire}) = e^{1.99} / (1 + e^{1.99}) = 0.8797431375$ . Respectiv, acest pacient are o șansă de supraviețuire aproximativ egală cu 87.97%.

Datele unui studiu din 2015 a arătat că RISC II prezintă dificultăți pentru prezicerea rezultatelor tratamentului la pacienții cu traumatism craniocerebral sever [69].

### ***Norwegian Prediction Model în Trauma 2 (NORMIT2)***

Reprezintă un scor national Norvegian, fiind model predictiv AIS-dependent, bazat pe vocabularul AIS din 1998. Ultima revizuirea – NORMIT 2 prezintă cel mai reușit model care prezice rezultatele tratamentului la populația norvegiană, având relevanță și pentru sistemul medical German. Poate fi estimat utilizând T-RTS, NISS, vârsta și scorul ASA (riscul anesteziologic apreciat după Societatea Americană a Anesteziologilor) după formula ce urmează:  $NORMIT\ 2 = (0.5562 \times T-RTS) - 4.3234 \times [(Vârsta + 1) / 100]^3 + ASA$ , unde ASA este categoria individuală de clasificare conform ASA, estimată înainte de accidentare ( $ASA_1 = (-0.0713 \times NISS) + 0.6266$ ,  $ASA_2 = (-0.0565 \times NISS) - 0.2142$ ,  $ASA_3 = (-0.0487 \times NISS) - 0.8971$ ,  $ASA_4 = (-0.0081 \times NISS) - 3.8748$ ). Rezultatul scorului NORMIT 2 este considerat drept coeficientul b în ecuația de regresie logistică standard [70]. De exemplu, un pacient ASA<sub>1</sub> în vârstă de 41 de ani,

cu un T-RTS = 3 și NISS = 31 va avea un NORMIT 2 =  $(0,55 \times 3) - 4,3234 \times [(41 + 1) / 100]^3 + (-0,0713 \times 31) + 0,6266 = -0,213073$ ,  $P$  (supraviețuire) =  $e^{-0,213073} / (1 + e^{-0,213073}) = 0,4469$ . Respectiv, în acest caz șansele de supraviețuire sunt egale cu 44.69%.

### ***Trauma Audit and Research Network (TARN) Probability of survival model (Ps19)***

Acest model derivă din rețeaua TARN, creată în Marea Britanie în 1989 la baza Universității Manchester. Actualmente include și spitalele din Wales, Irlanda și alte părți ale Europei. TARN reprezintă cea mai mare bază de date a pacienților cu traumatisme și include peste 200.000 de cazuri traumatice spitalizate, dintre care peste 22.000 fiind copii. Un alt avantaj – coeficienții din ecuație sunt corecți în regim real de timp. Pentru a estima scorul acesta se iau în considerare următoarele criterii: ISS, valoarea GCS, indicele de comorbiditate Charlson modificat (mCCI), vârstă, sex, necesitatea de intubație și interacțiunile dintre acești factori. Toți acești parametri sunt utilizați pentru calcularea coeficientului  $b$ , care este inclus în ecuația regresiei logistice și permite estimarea probabilității de supraviețuire [71], [72].

### ***Sequential Trauma Score (STS)***

STS este o scală care ia în considerare datele pacientului ( $P$ ), variabilele fiziologice măsurate preclinic ( $A$ ), variabilele fiziologice clinice timpurii ( $B1$ ) și variabilele fiziologice clinice tardive ( $B2$ ) ale unui pacient traumatizat: AgeConst - vârstă constantă; GCS - Glasgow Coma Scale; SBP - tensiunea arterială sistolică; HR - ritm cardiac; BE - exces de bază; TT - timp de acțiune a tromboplastinei; CCCC - masaj cardiac închis; MT - transfuzie masivă; MAIS - AIS maxim. Coeficienții ecuației pot varia pentru diferite regiuni în care scorul a fost validat. Șansa de supraviețuire este calculată în funcție de informațiile disponibile în cele 4 perioade diferite de contact cu pacientul:

Pentru modelul **P**:  $P$  (supraviețuire) =  $1 - (1 / (1 + \text{EXP}(2.268 - 1.234 \times \text{AgeConst})))$ ;

Pentru modelul **P + A**:  $P$  (supraviețuire) =  $1 - (1 / (1 + \text{EXP}(3.566 - 1.653 \times \text{AgeConst} - 1.353 \times \text{GCS} - 1.311 \times \text{PreclinicalAnisocoria} - 0.983 \times \text{SBP} - 0.78 \times \text{HR})))$ ;

Pentru modelul **P + A + B1**:  $P$  (supraviețuire) =  $1 - (1 / (1 + \text{EXP}(3.901 - 1.663 \times \text{AgeConst} - 0,602 \times \text{SBP} - 0,7 \times \text{PreclinicalAnisocoria} - 1,11 \times \text{GCS} - 1,294 \times \text{ClinicAnisocoria} - 1.316 \times \text{BE} - 0,756 \times \text{SpO}_2 - 0,947 \times \text{TT})))$ ;

Pentru modelul **P + A + B1 + B2**:  $P$  (supraviețuire) =  $1 - (1 / (1 + \text{EXP}(4.857 - 1.333 \times \text{CCCC} - 0.772 \times \text{MT} - 0.345 \times \text{MAIS} (= 4) - 2.199 \times \text{MAIS} (= 5)) - 1,73 \times \text{AgeConst} - 0,752 \times \text{GCS} - 0,647 \times \text{PreclinicalAnisocoria} - 1,251 \times \text{ClinicAnisocoria} - 0,98 \times \text{BE} - 0,711 \times \text{TT})))$ .

În modelul  $P + A + B1 + B2$ , MAIS este considerat doar în cazurile în care este egal cu 4 sau 5. În cazul în care acesta este egal cu 4, este considerată doar una dintre variabilele enumerate mai sus, aceasta înseamnă că produsul  $-2.199 \times \text{MAIS} (= 5)$  nu este inclus în formulă. Autorii

articolului remarcă faptul că acest scor nu este eficient pentru a evalua pacienții cu traumatisme nepenetrante [73]. De exemplu, vom trece în revistă un pacient în vârstă de 62 de ani în perioada clinică târzie - fără necesitate pentru CCCC, necesitate pentru transfuzie masivă, MAIS = 4, GCS = 13, fără anisocorie clinică sau preclinică, exces de baze = -9, timpul de activare a tromboplastinei redus cu 61%. În acest caz,  $P(\text{supraviețuire}) = 1 - (1 / (1 + \text{EXP}(4.857 - 1.333 \times 0 - 0,772 \times 1 - 0,345 \times 4 \times (-4) - 2,199 \times 0 - 1,73 \times 1 - 0,752 \times 0 - 0,647 \times 0 - 1,251 \times 0 - 0,98 \times 1 - 0,711 \times 1))) = 0,3282744176$ . Respectiv, șansele de supraviețuire sunt egale cu aproximativ 32.82%.

Așadar, varietatea mare a scorurilor predictive elaborate/utilizate pentru traumatismele severe prezentate mai sus poate crea o senzație de soluționare definitivă ale problemei date. Totodată poate fi menționate următoarele obstacole pentru aplicarea acestora în practica cotidiană.

Problema primară – nu este clar care dintre scorurile traumatice menționate mai sus sau din alte scoruri existente, care nu au intrat în vizorul autorului, cel mai bine prezice variabila de interes (în cazul dat rezultatele tratamentului). Cum a arătat un review sistematic al literaturii din bazele de date PubMed/Medline, Web of Science, și EBSCO, nu există un consens între principalele registre de traumă în ceea ce privește estimarea probabilității decesului la pacienții cu traumatisme. Fiecare registru de traumă are la baza sa diferite scoruri (modele). Registrul german de traumă propune scorul RISC II (Revised Injury Severity Classification), englez – PS model 14 (Probability of Survival model 14), american – TRISS (The Trauma and Injury Severity Score), fiecare având caracteristici superioare la evaluarea comparativă față de alte scoruri dacă modelele au fost testate pe populația și sistemul medical în care a fost elaborat scorul respectiv. În concluzii, autorii subliniază că probabilitatea de supraviețuire sau deces ar trebui să fie evaluată la pacienții cu traumatisme severe cu un scor derivat dintr-o populație care reproduce datele demografice actuale [6], un alt argument fiind diferențele în sistemele medicale.

O cercetare prospectivă multicentrică (4716 de pacienți traumatizați) efectuată în SUA a arătat că valoarea predictivă ale NISS este mai mare față de ISS (AUC = 0.82, 95% CI 0.80–0.83 versus 0.77, 95% CI 0.76–0.79, respectiv), având parametri comparabili cu KTS (AUC = 0.83, 95% CI 0.81–0.84) [55]. Altă cercetare, care caracterizează situația actuală în scorurile traumatice analizează populația pacienților centrelor de traumă nivelul 1 din SUA (18746 de pacienți). În cadrul studiului a fost evaluată abilitatea de prezicere a rezultatelor tratamentului pentru scorurile ISS, RTS, TRISS, KTS, MGAP și GAP. TRISS a prezentat cea mai mare discriminare, MGAP fiind cea mai calibrată și KTS a prezentat cea mai mică mediană AIC [74]. Evaluarea comparativă TRISS, TARN și NORMIT 2 a fost efectuată pe un lot de 6348 de pacienți traumatizați din cadrul sistemului medical Norvegian în perioada 2010-2013. NORMIT 2, elaborată în cadrul sistemului medical norvegian a arătat valori superioare de calibrare și discriminare comparativ cu TARN și



TRISS, scoruri elaborate în sistemul medical britanic și american [70]. O metaanaliză din 2016 (11 studii relevante, 11866 de pacienți) a arătat că ISS și NISS au abilități similare în prezicerea mortalității AUC = 0.9009 comparativ cu 0.9095, sensibilitatea având valorile 0.64 și 0.71 pentru ISS și NISS, respectiv, valorile specificității fiind peste 0.8. Raportul șanselor (OR) au fost apreciate la nivel de 27.75 (95% CI: 9.93–77.53) pentru ISS și 24.74 (95% CI: 10.19–60.07) pentru NISS. Deci, aproximativ o treime din pacienții decedați nu au fost identificați de către aceste modele, aprecierea OR este departe de a fi una exactă, iar coeficientul de determinare *Nagelkerke R Square* lipsește printre caracteristicile modelelor examinate. Pentru a atinge valoarea optimă a coeficientului de determinare și a îmbunătăți caracteristicile, inclusiv îngustarea CI 95% pentru OR, este rațională o ajustare a covariatelor pentru comorbidități, caracteristici ale impactului traumatic și ale tratamentului [5].

O altă problemă, în special atinge țările care nu fac parte din categoria celor industrial dezvoltate. De obicei, aceste implementează un scor traumatic la nivel instituțional sau la nivelul sistemului medical prin validarea unui model elaborat pentru altă populație, coeficienții fiind corecți în funcție de grupul studiat. Procedura de validare presupune alegerea unui set de scoruri predictive potențiale, aplicate pentru populația dată, modelul cu caracteristici optime este selectat ca standard și este recomandată spre implementare [67], [75], [76][77]–[80].

Nu mai puțin importantă este problema actualizării modelului utilizat. Important de menționat că procedura elaborării modelelor este una laborioasă și un clinician ridică o întrebare rezonabilă - care este calitatea scorurilor predictive elaborate și care sunt limitările acestora, care dintre caracteristicile modelului/modelelor este necesar de raportat într-o publicație. Pentru a standardiza acest proces și a soluționa problemele menționate, în 2015 a fost creat un ghid de raportare transparentă a modelelor predictive multivariate pentru prognosticul individual sau diagnosticul (TRIPOD) [81], [82]. În baza sa ghidul presupune utilizarea unui check-list, care include etapele consecutive și instrucțiuni la fiecare etapă aparte. De asemenea, TRIPOD subliniază importanța triadei elaborarea-validarea-actualizarea, unele scoruri fiind actualizate în regimul real de timp, ceea ce crește precizia modelelor.

În același timp dezvoltarea modelelor alternative cu caracteristici superioare față de cele existente ( uzuale, de „rutina”) necesită identificarea predictorilor noi pentru rezultatul tratamentului sau alte variabile de interes, o direcție de perspectivă fiind utilizarea diferitor indicatorilor biologici [83], preponderent celor implicați în procesele fiziopatologice caracteristice traumatismelor severe sau politraumatismelor, precum componentele sistemului proteaze/antiproteaze [84] [85].

### **1.3. Mecanismele imune implicate în fiziopatologia traumatismelor severe. Leziunile „la distanță”. Sistemul proteaze/antiproteaze**

Analiza letalității după leziunile traumatice poate fi prezentată prin modelul trimodal. Primul val - 50% din totalul deceselor, survin la locul accidentului în momentul traumei datorită leziunilor incompatibile cu viața. Letalitatea persoanelor din acest lot ar putea fi micșorată doar aplicând programele preventive. Alte 30%, al doilea val, sunt decesele precoce, în primele 24 de ore după impactul traumatic, cauza fiind leziunile cerebrale primare severe și/sau pierderile semnificative de sânge (șoc hemoragic), care pot fi compensate în mare măsură de tratamentul inițiat la etapa prespitalicească sau în centrul de traumă. În același timp, mortalitatea întârziată, ce constituie în jur 20%, din totalul deceselor, al treilea val, este determinată de MODS (sindromul insuficienței multiple de organe, Multiple organ dysfunction syndrome), un răspuns imun necontrolat și/sau leziuni cerebrale secundare [8].

Cauza traumatismului determină direct sau indirect afectarea organelor cu apariția disfuncțiilor, precum dereglările statutului neurologic, hipoxia și hipotensiunea arterială. Acestea induc ulterior activarea unor serii de mecanisme precum sistemul coagulant/anticoagulant, endocrin, imun, toate aceste având drept scop restabilirea homeostaziei, răspunsul imun, în special, are drept scop protecția și regenerarea țesuturilor afectate [86]. Astfel, în cazul leziunilor traumatice, este important să se țină cont atât de severitatea leziunilor, cât și de „răspunsul” pacientului traumatizat. În condiții normale, dacă traumatismul rămâne necomplicat, răspunsul sistemului imun este bine echilibrat, iar inflamația rămâne locală/ limitată, fără careva efecte sistemice. În traumatismele severe sau politraumatisme, acest răspuns devine sistemic, fiind exprimat clinic prin dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS) care presupune perturbări a raportului de agenți proinflamatori și antiinflamatori [87] cu următoarele criterii: frecvența cardiacă peste 90/min; frecvența respiratorie peste 20/min și/sau hiperventilația cu PaCO<sub>2</sub> sub 32 mmHg; temperatura corpului peste 38°C sau sub 36 °C; numărul leucocitelor din formula leucocitară peste 12000 în mm<sup>3</sup> sau sub 4000 în mm<sup>3</sup> sau cel puțin 10% de forme tinere ale neutrofilelor.

Conform literaturii de specialitate, în cadrul traumatismelor poate fi observată apariția unor complexe moleculare asociate leziunii (DAMP) și inflamasonilor, asamblate în celulele imune, trombocite și organele îndepărtate („la distanță” sau organele situate în afara leziunilor traumatice primare). Drept urmare, celulele imune sunt activate și atrase prin acțiunea citokinelor și/sau chemokinelor (IL-1-β, TNF-α, IL-6, IL-8 și IFN-γ etc). În afară de aceasta, permeabilitatea vasculară crește, cauza fiind expresia sporită a adenzinelor endoteliale, ceea ce produce diapedeza și acumularea leucocitelor atât în țesuturile lezate, cât și în cele intacte. Celulele imunocompetente

activate, infiltrând țesuturile, degranulează cu eliberarea speciilor de oxigen reactiv (ROS) și a unei serii de proteaze, ambele având potențial distructiv. Pentru țesuturile lezate aceste procese prezintă mai multe avantaje, deoarece permit de a restabili homeostazie prin prevenirea invadării microorganismelor, înglobarea țesuturilor cu modificări ireversibile etc. Pentru țesuturile intacte situate „la distanță” de focarul primar, procesele menționate produc leziuni, care, evident, reduc rezervele funcționale ale organului și stau uneori la baza dezvoltării insuficienței organului respectiv sau chiar la insuficiență multiplă de organe (MODS). Ultimul, la rândul său, prezintă o importantă cauză de deces, fiind o problemă nesoluționată pentru medicina critică [88]. Revenind la rolul inflamatorilor în SIRS, există o serie de organe care sunt afectate frecvent fiind „la distanță” de focarul primar al leziunii traumatice precum [9]: plămâni (sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS)); creierul și măduva spinării (lezarea barierelor hemato-encefalice și hemato-medulare); inima (sindromul coronarian acut); ficatul (leziunea acută a ficatului); rinichii (leziuni renale acute); sistemului pro-/anticoagulant (coagulare intravasculară diseminată (CID)). Conceptul expus vine în concordanță cu datele din literatura. Este cunoscut faptul prezenței dezechilibrului în sistemul proteaze/antiproteaze și a nivelului crescut de citokine în ARDS [89]. Leziunile renale „la distanță” sunt de obicei asociate cu alte leziuni indirecte [90]. Leziunile indirecte ale ficatului, fiind pe locul doi după leziunile pulmonare au fost asociate foarte des cu leziunile renale [91]. De asemenea, în stadiile precoce ale traumei este identificată coagularea intravasculară diseminată (CID) [92]. Toate aceste „evenimente” completează portretul fiziopatologic al complicațiilor care pot apărea în rezultatul SIRS.

Proteazele eliberate în cadrul răspunsului imun sunt contrabalansate de antiproteaze, substanțe care au capacitatea de a neutraliza efectele negative ale proteazelor, împreună formând un sistem proteaze/antiproteaze, studiat mai profund în contextul patologiilor pulmonare cronice [93] [94], ARDS, precum și în elaborarea modelelor predictive pentru rezultatele tratamentului unui pacient cu politraumatism, primii pași din care sunt descriși în subcapitolul 1.4. Nu sunt date privind predicția modificărilor „indirecte” (la „distanță”) din cadrul traumatismelor severe. O încercare de a completa această lacună a fost efectuată într-un studiu experimental prezentat în lucrarea de față. În schimb, sunt acumulate cunoștințe referitoare la diferite proteaze și antiproteaze cu efecte respective în cadrul traumatismelor. Analiza acestora va permite să selectăm cele mai relevante în sensul prognosticului leziunilor indirecte și, probabil să identificăm unele particularități care ar putea fi utile la interpretarea rezultatelor obținute.

### ***1.3.1. Proteaze***

În cadrul SIRS caracteristic pentru traumatisme severe/politraumatisme, sursele potențiale pentru proteaze sunt: celulele imunocompetente (neutrofile, limfocite, celule dendritice,

macrofage, monocite, eozinofile), celulele țesutului conjunctiv (mastocite, fibroblaste), celulele epiteliale, țesuturile afectate precum și tractul digestiv. Este unanim acceptat faptul că acestea sunt eliberate în cantitatea cea mai mare prin degranulare de către neutrofilele activate [95]. Sunt patru grupe de proteaze după proprietățile lor enzimatic: proteaze serinice, cisteinice, aspartil proteazele și metaloproteinazele.

*Proteinazele serinice* au o răspândire largă în țesuturile ființei umane participând activ în diferite procese fiziologice și patologice. **Elastaza neutrofilică** este o substanță cheie în leziunile directe și indirecte ale plămânilor, inclusiv și dezvoltarea ARDS [96]. După cum reiese din denumire, este eliberată de către neutrofile și prezintă multiple efecte distructive prin proteoliza fibrelor de elastină, leziunea aparatului ciliar și hiperplazia celulelor epiteliale cu hipersecreția ulterioară acestora, precum și apoptoza crescută a acestora cu amplificarea proceselor descrise [97]. Elastaza prezintă efecte multiple proinflamatorii prin inducerea secreției IL-6, IL-8, mucinei de către celulele endoteliale și GM-CSF de către celulele epiteliale, cu inactivarea prin descompunere a  $\alpha$ 1-antitripsinei și producerea fragmentelor cu acțiune chemotactică asupra neutrofilelor, distrugerea proteinelor *VE-cadherin* și *E-cadherin* ce leagă celulele endoteliale și epiteliale, rezultând în creșterea permeabilității barierei alveolocapilare pentru apă și elemente figurate. În rezultat, celulele migrează din compartimentul intravascular și se concentrează în focarul inflamator interstițial, proces amplificat și de apoptoză întârziată [98]. Efectele antiinflamatorii ale elastazei constau în [99]: liza citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-2, TNF); detașarea receptorului complementului CR1, localizat pe suprafața eritrocitelor și apariția acestuia în circulație, inhibând complementul; detașarea receptorului CD14 situat pe suprafața monocitelor și fibroblastelor, cu scăderea expresiei acestuia și a eliberării TNF și IL-8; detașarea situsului de fixare a receptorului *vitamin D-binding protein* (DBP) de pe suprafața neutrofilelor. Acest receptor are ca funcție favorizarea proprietăților chemotactice ale C5a, lipsa receptorului scade activitatea sa chemoatractivă; disocierea complexelor neutrofilelor cu liganzii fiziologici, care produce efecte negative asupra adeziunii neutrofilelor prin interacțiunea cu ICAM-1 și integrina CD11b/CD18, o etapă importantă în migrarea neutrofilelor prin bariera alveolocapilară.

Toate efectele sus numite, pozitive sau negative, indiferent de esența acestora pro- sau antiinflamatorie, sunt bine echilibrate în condiții fiziologice de către antiproteaze. Elafina, serpinB1, inhibitorul tripsinei urinare,  $\alpha$ <sub>2</sub> – Macroglobulina,  $\alpha$ <sub>1</sub> – antitripsina, SLPI sunt antiproteazele care pot neutraliza efectele elastazei. În mod cert, elastaza este unul dintre cele mai importante mecanisme de protecție, alcătuind o componentă din răspunsul imun primar/nescific, însă activarea lui excesivă are ca rezultat afectarea țesuturilor intacte „la distanță”, mai ales a sistemului respirator și a ficatului și MODS, mecanismul fiind acțiunea proteolitică necontrolată.

Aceasta poate fi utilizată drept un predictor potențial atât pentru modelarea leziunilor „la distanță”, cât și pentru modelarea rezultatelor tratamentului după traumatism, având efecte asupra sistemului pro-/anticoagulant (degradează factorul von Willebrand și plasminogenul) [100][101]. De asemenea, sunt date din literatură privind elevarea concentrației elastazei în traumatismele severe și traumatismele craniocerebrale [102][103]. **Tripsina** – poate fi identificată la nivelul neutrofilelor și tractul digestiv [104]. Prezintă mai multe efecte precum cel antiinflamator, anti edematos, fibrinolitic, antiinfecțios și antioxidant, promovează reparația țesuturilor prin creșterea expresiei  $\alpha_1$ -antitripsinei și creșterea consecutivă a activității fagocitare a macrofagelor [105]. În traumatisme, reduce edemele și echimozele [106]. Este inhibată de antiproteazele macro și micromoleculare [107][108][109]. **Catepsina G** - similar cu elastaza, este stocată la nivelul celulelor imunocompetente (neutrofilele, monocitele, macrofagele) și în microglie [110]. Produce o serie de efecte asupra sistemului coagulant, activând cascada coagulării [111][112]. De asemenea, prezintă efect imunostimulator, antimicrobian, crește permeabilitatea vasculară și promovează dezvoltarea edemului, induce activitatea metaloproteinazelor cu distrugerea ulterioară a matricei vasculare [110][113]. A fost demonstrată expresia sa crescută în traumatismele craniocerebrale [103], fiind inhibată de serpinB1, serpinB6 [114] și inhibitorul proteazelor secretat de leucocitele (SLPI) [115]. **Urokinaza (uPA)** – o enzimă stocată la nivelul neutrofilelor, monocitelor și endoteliului, fiind inhibată de activatorul plasminogenului, având abilitatea de a converti plasminogenul în plasmină [116]. Concentrația acesteia este redusă în ARDS [117]. **Chemotripsina/chimaza** – poate fi găsită în neutrofile și mastocite [118]. Similar cu tripsina, crește potențialul reparativ al celulelor, reduce efectele proteolitice de lungă durată prin expresia crescută de  $\alpha_1$ -antitripsină și  $\alpha_2$ -macroglobulină, afectele susnumite au fost demonstrate la pacienții cu traumatisme [105]. Este inhibată de antiproteazele ce afectează activitatea elastazei. **Catepsina A** - protează serinică stocată la nivelul endoteliului capilarelor pulmonare, care prezintă efect hipotensiv și imunostimulator, fiind inactivată de  $\alpha_2$ -macroglobulină [119]. De asemenea, aceasta participă în stresul oxidativ [120].

**Catepsina D** face parte din familia A1 a *aspartil endopeptidazelor*. Această protează este sintetizată și eliberată de către neutrofile, efectele fiind blocate de  $\alpha_2$ -macroglobulină. Funcția de bază a catepsinei D este procesarea diferitor enzime, hormoni, antigeni, neuropeptide și digestia intracelulară în compartimentul lizosomal a diverselor proteine. Adițional, catepsina D își manifestă funcțiile inclusiv în afară lizozomilor. Ea are un rol modulator al apoptozei, activând Caspaza 8. În 2012, Markus et al., au observat generarea necanonică a C3a și C5a prin clivarea proteinelor cheie ale complementului C3 și C5 – un nou mecanism de interacțiune între sistemul complementului și cascadele de coagulare [121]. În traumatismele severe concentrațiile înalte de

C5a produc efecte distructive, cauzând abolirea funcțiilor imune ale neutrofilelor (chemotaxis, fagocitoză, generarea radicalilor liberi de oxigen), macrofagelor și ale celulelor endoteliale, ducând la nivele crescute ale mediatorilor pro-inflamatori și moleculelor de adeziune, limfocitele fiind orientate spre apoptoză. Analiza concentrației plasmatice a catepsinei D la pacienții traumatizați arată o creștere semnificativă la cel mult o oră după traumatismul sever comparativ cu valoarea acesteia la voluntarii sănătoși, sugerând ideea că eliberarea catepsinei D este cauzată de traumă. De asemenea, a fost observată o asocieră pozitivă dintre concentrațiile C5a și evoluția valorilor catepsinei D. În plus, la incubarea comună în *vitro* a componentei complementului C5 cu catepsina D umană s-a înregistrat producerea de C5a, care a fost inhibată în prezența inhibitorului proteazei aspartice – pepstatina A [121]. Existența funcțiilor extralizozomale, confirmate de capacitatea de ași păstra potențialul enzimatic la pH-ul neutru din sânge și țesuturi intacte, sugerează ideea importanței deosebite a catepsinei D în evoluția traumatismelor severe/politraumatismelor în sensul apariției leziunilor „la distanță” precum și potențialul predictiv pentru rezultatele tratamentului.

*Proteazele cisteinice* reprezintă o clasă de proteaze care pot fi inhibitate de cistatine [108]. **Catepsina B** este stocată la nivelul celulelor endoteliale, în condrocite, celule sinoviale și ulcerățiile epitelului. Concentrația plasmatică este elevată în prima zi după impactul traumatic, ulterior fiind scăzută. Creșterea prezintă o corelație pozitivă cu severitatea leziunilor, pacienții cu elevarea substanțială dezvoltă leziuni „la distanță” și MODS. Este neutralizată de  $\alpha_2$ -macroglobulină [122]. **Catepsina C** – poate fi găsită în neutrofile, limfocite, mastocite și microglie. Are proprietatea de a promova expresia factorilor proinflamatori precum IL-1 $\beta$  și IL-6, în special pentru țesutul nervos [123], iar cu predilecție în caz de traumatisme, produce proteoliza musculară [124]. **Catepsina H** acționează ca aminopeptidază/endopeptidază, fiind detectată în citoplasmă, în spațiul extracelular și la suprafața membranei neutrofilelor. Comparativ cu precursorul său care este stabil la variația valorilor pH, forma matură a catepsinei H este inactivată ireversibil la un pH mai mare de 7.0. Catepsina H este restructurată de catepsina D, endo- și metalopeptidazele, fiind unica protează cisteinică din lizozomi cu activitate aminopeptidazică puternică [125]. Cistatinele sunt inhibitorii specifici pentru catepsina H. Alți inhibitori sunt  $\alpha_2$ -macroglobulina și antigenii CTLA-2 $\beta$  din limfocitele citotoxice ai șoarecilor. Inhibitorii ireversibili ai catepsinei H precum Ser(OBzl)-CHN2 și Phe-O-acil-hidroamat pot fi folosiți drept titranți activi ai catepsinei H, deoarece reacționează mai rapid cu această protează decât alți reagenți. Leupeptina este un inhibitor slab al catepsinei H, E-64 având efecte inhibitorii ireversibile și lente [107][126]. Este bine cunoscută implicarea catepsinei H în realizarea anumitor funcții pulmonare speciale și elevarea acesteia în cazul unor maladii precum ateroscleroza și artrita. Supra-

expresia catepsinei H și altor proteinaze poate produce distrucția componentelor matriceale extracelulare cu invadarea neoplasică a țesuturilor. Studiarea celulelor limitrofe ale carcinomei a evidențiat elevarea concentrațiilor catepsina H și activității sale proteolitice în apropiere de nodulii tumorali [127]. Astfel, catepsina H, fiind procesată de catepsina D, are potențial distructiv cu efecte directe asupra diferitor componente ale membranei respiratorii, activează componenta C5 din complement, controlează reacțiile imune și cu probabilitate destul de mare, este implicată în patogenia leziunilor „la distanță” în traumatismele severe/politraumatisme, având perspective în calitate de un predictor pentru evoluția stării traumatizaților. **Catepsina V** a fost identificată în macrofage, fiind inactivată de  $\alpha_2$ -macroglobulină [128]. Și-a arătat efectele proinflamatorii, și anume a promovat expresia TNF- $\alpha$  și IL-6 pe calea ERK1/2/STAT1 [129]. La pacienții cu traumatisme, induce hiperplazia tunicii medii a vaselor sangvine și produce adezia monocitelor după lezarea acestora [128]. **Catepsina L** este activă catalitic, fiind prezentă la exteriorul celulelor și în nucleu. pH-ul de lucru pentru forma matură a catepsinei L variază în limitele de 5.0-6.3 [130]. Catepsina L are efecte proteolitice asupra unei mulțimi largi de structuri, incluzând aproape toate proteinele, chiar și enzime, factori de transcripție, receptori. Pe de altă parte, poate activa unii receptori, enzime și peptide biologice active prin proteoliză limitată. Adicional, prin efectele sale asupra apoptozei (micșorarea) și componentelor interstițiale, catepsina L favorizează invazia și metastazarea celulelor tumorale [131]. Catepsina L este implicată inclusiv în răspunsul imunologic. În endozomii limfocitelor prezentatoare de antigen, catepsina L mediază procesarea lanțului invariabil al receptorului și asigură menținerea unui depozit de antigen specific care este prezentat celulelor T CD4+. Lipsa catepsinei L produce scăderea numărului celulelor T CD4+ și celulelor T reglatoare în timus și în circulație [132]. Unele efecte ale catepsinei L precum funcționarea sincronă cu catepsina D, controlul apoptozei și neovascularizării, implicarea în răspunsul imunologic reprezintă argumentele investigării catepsinei L în cadrul traumatismelor severe, mai ales că sunt date de elevare a acesteia în traumatisme craniocerebrale [133]. Catepsina L este inhibată de L-kinenogenă, sialostatina, and cistatinele A, B, C, D, F [134].

*Metaloproteinazele* (matrix metalloproteases, MMP) endopeptidazele dependente de zinc [135]. TIMP 1-4 sunt inhibitorii naturali ai acestui grup de proteaze [136]. Există 4 subclase – gelatinazele, collagenazele, stromelizinele și elastazele. Efectele acestor proteaze sunt variate și depind în mare măsură de condițiile mediului și de interacțiuni multiple cu alte proteaze sau antiproteaze. În rezultat, apar tipare specifice în diferite condiții (tumori, traume etc.). **Gelatinazele** (MMP-2, MMP-9) – sunt stocate la nivelul neutrofilelor, limfocitelor [137][138][139], macrofagelor, monocitelor, endoteliocitelor [140], trombocitelor [141] și astrocitelor [142]. MMP-2 prezintă multiple efecte, precum leziunea membranei bazale a barierei

hematoencefalice și legăturile între celulele endoteliale [142], degradează colagenul și elastina [143], promovează agregarea trombocitelor [144]. MMP-2 este elevată în traumatismele ale măduvei spinării [145], precum și traumatismele craniocerebrale [138], fiind un predictor pentru leziunile „la distanță” (ARDS) [146]. Similar cu MMP-2, MMP-9 are efecte asupra matricii extracelulare, membranei bazale [147] și barierei hematoencefalice după traumatismele spinale [145]. La pacienții cu traumatisme concentrația poate fi moderat crescută fără abilitatea de prezicerea rezultatelor tratamentului [148][149]. Pentru traumatismele craniocerebrale prezintă elevarea la nivelul lichidului cefalorahidian, fără modificări la nivelul plasmei [138][150].

**Stromlizinele** (MMP-3, MMP-10, MMP-11). MMP-3 este stocată la nivelul neutrofilelor [151]. Având proprietăți de clivare a componentele non-colagenoase a matricii extracelulare [152], prezintă expresie crescută la pacienții cu traumatisme [153], inclusiv și leziuni pulmonare [154]. MMP-10 este stocată la nivelul macrofagelor și prezintă efect trombolitic [155], precum și efectele remodelării vasculare prin lezarea colagenului [156]. Pentru pacienții cu traumatisme craniocerebrale a fost observată concentrația plasmatică scăzută în primele 72 de ore [157]. MMP-11 a fost stocat la nivelul fibroblastelor [158] și endoteliului, având posibilitatea de a distruge antiproteazele [159] [160]. Este crescut la pacienții cu traumatisme [153].

**Colagenazele** (MMP-1, MMP-8, MMP-15). MMP-1 poate fi găsit în astrocite [135] și monocite [149]. Crește permeabilitatea barierei hematoencefalice, induce fagocitoza, din cauza activității crescute în pH neutral MMP-1 distruge colagenul de tip I, II, III, V și IX [135]. MMP-8 este o protează localizată la nivelul neutrofilelor [139]. Activitatea față de colagen este similară cu MMP-1, participând în procesele reparative ale țesuturilor [161]. MMP-8 contribuie la apariția ARDS [146], fiind crescută la pacienții cu arsuri [139].

**Elastazele** (MMP-7(Matrilizina), MMP-12(Elastaza macrofagelor)) sunt localizate la nivelul macrofagelor [162] [163]. Prezintă efectele distructive la nivelul matricii extracelulare prin clivarea proteoglicanilor, elastinei, fibronectinei [162], colagenului de tip III, IV, V, laminina-1, gelatina [136] prin care pot fi explicate leziunile pulmonare (ARDS) [146]. Sunt crescute în cazul traumatismelor, efectul fiind leziunile vasculare [163].

### ***1.3.2. Antiproteaze și utilizarea antiproteazelor sintetice***

Inhibitorii proteazelor au fost determinați în concentrații crescute atât sistemic, cât și local. Funcția acestora constă în controlul activității proteazelor cu scopul formării unei bariere care ar preveni apariția leziunilor tisulare.  **$\alpha_1$ -Antitripsina** (Serpina1/A1AT) face parte din proteazele macromoleculare, prezintă 92% din potențialul antiproteazic al plasmei sanguine, fiind identificată în neutrofile și hepatocite [164] [165]. Inhibă o serie de antiproteaze, având efecte asupra apoptozei la pacienții traumatizați.  $\alpha_1$ -antitripsina blochează elastaza și alte proteaze sensibile în mod ireversibil, formând legături stabile cu centrul activ al proteazei [166]. Potențial, prezintă o



covariată eficiență din cadrul modelelor predictive. Are o proprietate interesantă care poate induce o confuzie privind interpretarea rezultatelor, deoarece expresia Serpinei depinde de concentrația substratelor (proteazelor sensibile) – atunci când concentrația acestora crește expresia, respectiv, concentrația  $\alpha_1$ -antitripsinei se modifică în aceeași direcție [105]. Adică, în cadrul modelelor elaborate potențiale, semnul din fața  $\alpha_1$ -antitripsinei poate fi inversat și trebuie să ținem cont de fenomenul acesta la interpretarea rezultatelor.  **$\alpha_1$  – Antichimotrypsin (Serpina3)** este stocată mai mult în ficat și mai puțin la nivelul neutrofilelor și celulelor gliale. Într-o cercetare, a fost demonstrată elevarea acestuia în primele 3 ore după un traumatism craniocerebral, fiind activă în primele 13 zile după evenimentul traumatic [167]. Neutralizează proteazele sensibile (chimotripsina și catepsina G) [168].  **$\alpha_2$  – Macroglobulina (M)** – o altă protează macromoleculară, prezintă 8% din potențialul antiproteazic al plasmei, a fost identificată în cantități mare la nivelul hepatocitelor [117]. Inhibă practic toate proteazele, inclusiv și cele exogene, în mod diferit față de  $\alpha_1$ -antitripsina. Proteazele sunt inactivate stereochemic, prin reținerea în interiorul sau după modelul „capcanei”. Ca urmare, o protează, în complex cu  $\alpha_2$ -macroglobulina, își pierde capacitatea enzimatică față de structurile macromoleculare, păstrând activitatea față de cele micromoleculare și unele proteine native. Având variate substraturi, prezintă anumite efecte asupra sistemului pro/anticoagulant, unul dintre efecte fiind blocarea antitrombinei III, sistemului hormonal, reglând activitatea leptinei și neuropeptidei Y, etc. [169]. Reieșind din informațiile disponibile, prezintă un predictor cu potențial, inclusiv și pentru traumatisme, pentru care, la moment, au fost demonstrate efectele benefice prin prevenirea activării NF- $\kappa$ B și blocarea uPA, având impact inclusiv și pentru leziunile „la distanță” (ARDS) [117]. **MNEI (Serpina1/Monocyte Neutrophil Elastase Inhibitor)** – identificat la nivelul neutrofilelor și monocitelor, prezintă activitate față de elastina și enzimele sensibile pentru  $\alpha_1$  – antichimotripsina [107]. Diminuează leziunile pulmonare generate de elastază, pentru pacienții cu traumatisme, previne dezvoltarea ARDS [170]. **UTI (Urinary trypsin inhibitor)** – pentru prima dată a fost identificat în urină. Prezintă efecte potențial benefic pentru pacienții cu traumatisme (reduce efectele emboliei lipidice și expresia edemului pulmonar), inclusiv și pentru leziunile indirecte (ARDS) prin reducerea cascadei apoptozei celulelor endoteliale, mecanismul fiind inactivarea receptorului TLR4 (toll-like receptor 4), blocarea JTK (janus tyrosine kinase), reducerea expresiei NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  și p53 [109]. De asemenea, sunt lucrări care demonstrează efectul protectiv în condiții de leziuni cerebrale traumatice [171]. **Elafin (Peptidase inhibitor 3/PI3) și SLPI (Secretory Leucocyte Protease Inhibitor)** - sunt antiproteaze cu masă moleculară mică, fiind secretate de celulele imunocompetente și mucoase. Sunt mai mici comparativ cu alte antiproteaze, având o proprietate de a inactiva proteazele la nivel tisular, chiar în momentul de interacțiune cu

substratul potențial. **Elafina** a fost identificată la nivel de monocite, epiteliul scuamos și respirator [172]. Prezintă efecte antimicrobiene, antiinflamatorii și imunomodulatoare, inhibând elastaza cu prevenirea apariției ARDS din cadrul traumatismelor, efectele menționate fiind dependente de polimorfismul genetic [173] [174]. Arealul **SLPI** este mai mare și în afară de monocite și celulele epiteliale, caracteristice pentru elafina, acesta este eliberată de neutrofile, macrofage sau mastocite [172][175]. Prezintă o serie de efecte benefice, precum inactivarea elastazei, diminuarea creșterii bacteriilor, neuroprotecție în ischemia cerebrală, efect antiinflamator prin reducerea expresiei TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B și IL-8, toate aceste împreună au fost demonstrate la pacienții cu traumatisme caranio-cerebrale și traumatismele măduvei spinării [115]. Totodată, literatura de specialitate conține puține informații privind implicarea în prevenire/apariția/evoluția leziunilor „la distanță”, inclusiv ARDS [174]. **Grupa inhibitorilor meteloproteinazelor TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 - 4)** inhibă metaloproteinazele. Importanța acestora în calitate de predictor ai leziunilor „la distanță” nu a fost studiată. În schimb, pentru TIMP-1 a fost demonstrată elevarea plasmatică în arsuri, dar fără efecte asupra rezultatelor tratamentului și prezintă doar un predictor pentru determinarea suprafeței lezate în cadrul acestui tip de traume [139]. Pe de altă parte, prezintă o covariată eficientă pentru Predicția letalității la traumatismele craniocerebrale [150]. TIMP-2 arată valori crescute în trauma scheletică [143]. TIMP-3 prezintă un predictor de perspectivă pentru traumatisme craniocerebrale, deoarece cercetările arată un rol important al acestora contra apariției edemului cerebral (dozele mari reduc neuroinflamarea și edemul) precum și pentru ARDS asociat cu traumatismele craniocerebrale [176]. Aportul potențial al TIMP-4 poate fi explicat prin faptul că această substanță în concentrații mici inhibă agregarea trombocitelor, astfel, având potențial pentru modularea hemostazei [177].

Administrarea antiproteazelor în cadrul leziunilor determinate de sistemul imun este argumentată de implicarea proteazelor eliberate la apariția și dezvoltarea acestora la distanță și MODS. Cea mai eficientă dintre substanțele folosite în scopul reducerii potențialului antiproteazic este Sivelestatul, recunoscut ca remediu cu efect antiproteazic pozitiv în ARDS indus experimental prin reperfuzie, endotoxine sau trioleină, fără a studia efectele acestuia în ARDS cauzat de politraumatism. Sivelestatul este o substanță cu afinitate exclusiv față de elastază, manifestat atât sistemic cât și la nivel local, neavând acțiune inhibitoare asupra altor proteaze, mediatori inflamatori, citokine sau radicali liberi de oxigen implicați în patogenia ARDS.

În ARDS direct (inhalarea endotoxinei), perfuzia Sivelestatului cu viteza 0.1 mg/kg/oră reduce activitatea elastazei în ser, iar viteza 0.3 mg/kg/oră scade neutrofilia și concentrația proteinelor în fluidul bronhoalveolar. De asemenea, Sivelestatul reduce permeabilitatea vasculară crescută și extravazarea proteinelor cu scăderea concentrației acestora în lichidul bronhoalveolar la ARDS

indus de injectarea *cobra venom factor*. Important de menționat, inhibarea specifică a activității elastazei ameliorează semnele de ARDS în modelele provocate de endotoxină chiar dacă administrarea Sivelestatului a fost efectuată după apariția/dezvoltarea ARDS. În același timp, pe lângă faptul că administrarea antiproteazelor în modelele experimentale de ARDS prezintă mai multe dezavantaje cunoscute, sunt acumulate datele controversate privind eficiența antiproteazelor în tratamentul pacienților cu ARDS după cum urmează. Un studiu multicentric din 2002 asupra 179 de pacienți cu SIRS arată reducerea incidenței leziunilor indirecte (ARDS) și creșterea ratei de supraviețuire după administrarea Sivelestatului timp de 5 zile cu viteza de 0.2 mg/kg/oră [178]. În alt studiu multicentric nerandomizat din 2011, în care viteza de administrare a Sivelestatului a fost de 0,2 mg/kg/oră în mod continuu timp de 14 zile, s-au observat efecte pozitive, cel mai important fiind reducerea letalității în grupul de cercetare (Sivelestat). Însă alte studii multicentrice randomizate, se arată rezultate diametral opuse. De exemplu, într-un studiu multicentric, dublu orb, controlat cu placebo (492 de pacienți cu ARDS aflați la VAP), Sivelestatul a fost administrat cu viteza de 0,16 mg/kg/oră pe durata VAP plus o zi după sevraj, perioada maximală fiind de 14 zile. Rezultatele îmbucurătoare ale studiilor precedente nu și-au găsit confirmarea, iar mortalitatea și numărul zilelor fără VAP în primele 4 săptămâni în ambele grupe au fost similare. Mai mult de atât, nu s-a observat nici un efect pozitiv al Sivelestatului asupra ratei sevrajului de ventilator, complianței pulmonare, raportul PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> și ratei complicațiilor. În cele din urmă, la momentul constatării creșterii mortalității în lotul pacienților tratați cu Sivelestat comparativ cu lotul de control (placebo) pe parcursul primelor 180 de zile, studiul a fost imediat întrerupt [179]. Aceste rezultate au fost confirmate în cadrul unei meta-analize din 2017, a arătat că terapia cu Sivelestat crește raportul de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, neavând efecte asupra mortalității, duratei ventilației asistate și zilelor-pat în UTIR [180].

Așadar, abordarea problemei apariției leziunilor „la distanță” și predicției rezultatelor tratamentului din cadrul traumatismelor severe/politraumatismelor prin prisma mecanismelor moleculare prezintă perspective deoarece, prin crearea modelelor predictive în sensul prezicerii evoluției (apariției leziunilor „la distanță”) și rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces), vor fi create instrumente eficiente pentru identificarea pacienților cu risc mare, precum și propuse terapii fiziopatologice argumentate (spre exemplu, momentul administrării antiproteazelor sau alegerea antiproteazei potrivite etc). Marea majoritate din componentele sistemului proteaze/antiproteaze sunt variabile potențial „eficiente” pentru elaborarea modelelor predictive. Modelarea predictivă cu utilizarea proteazelor/antiproteazelor va permite de a optimiza strategia de utilizare a antiproteazelor sintetice prin „individualizarea” tiparelor dinamicii pacienților cu traumatisme severe/politraumatisme, precum și profilaxia leziunilor indirecte.

#### **1.4. Modelele predictive bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze.**

##### **Perspective**

Ipoteza după care componentele sistemului proteaze/antiproteaze prezintă un potențial predictiv la pacienții cu traumatisme severe/politraumatisme a fost testată într-o cercetare prospectivă la baza IMU IMSP, Clinica Anesteziologie Reanimatologie „Valeriu Ghereg”. În cadrul acesteia, au fost elaborate modele predictive pentru pacienții cu politraumatisme. Fiind covariate potențiale, componentele sistemului proteaze/antiproteaze au fost măsurate la 3, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore după impactul traumatic. Criteriile pentru politraumatisme au fost cele din definiția Berlin, criteriile pentru diagnosticul ARDS fiind determinate, de asemenea, conform definiției Berlin.

##### ***1.4.1. Modelele predictive pentru determinarea probabilității de supraviețuire în politraumatisme***

Utilizând tehnica de regresie logistică, în cadrul studiului clinic prospectiv au fost elaborate 4 modele predictive pentru probabilitatea de supraviețuire a unui pacient cu politraumatism. Aceste au inclus două componente ale sistemului proteaze/antiproteaze, și anume: AECD (activitatea enzimatică a catepsinei D), precum și concentrația serică de  $\alpha_2$ -macroglobulina (drept de autor, seria OȘ № 3878 din 05.03.2014, Anexa 5).

Pentru toate modelele au fost formulate ipotezele nule similare în sensul lipsei abilității parametrilor respectivi de a prezice rezultatele tratamentului mai bine decât un model bazat doar pe o constantă și în toate cazurile. Ipotezele nule formulate au fost respinse conform semnificației testului *Omnibus Tests of Model Coefficients*. Modelele au inclus următoarele componente (Tabelul 1.2)

*Modelul 1* a inclus constanta ( $B = 7.399$ ), valorile AECD la 3 ( $B = -0.249$ ) și 48 ore ( $B = -0.207$ ) (Tabelul 1.2). AECD la 3 și 48 de ore au fost asociate/influențat negativ supraviețuirea ( $OR = 0.779$ ,  $IC95\% 0.667, 0.911$  și  $OR = 0.813$ ,  $CI95\% 0.720, 0.918$ ). *Modelul 2* a inclus constanta ( $B = 4.192$ ) și valorile AECD la 48 ore ( $B = -0.216$ ) (Tabelul 1.2), AECD la 48 de ore fiind un predictor negativ pentru supraviețuire ( $OR = 0.806$ ,  $IC95\% 0.721, 0.901$ ). *Modelul 3* a inclus constanta ( $B = -1.255$ ) și valorile concentrației  $\alpha_2$  – Macroglobulina (M) la 3 ore după impact ( $B = 2.874$ ) (Tabelul 1.2), fiind un factor de protecție pentru supraviețuire ( $OR = 16.190$ ,  $IC95\% 2.241, 116.952$ ). *Modelul 4* a inclus constanta ( $B = -3.766$ ) și valorile concentrației M la 6 ore după impact ( $B = 6.727$ ) (Tabelul 1.2), care poate influența pozitiv supraviețuirea ( $OR = 834.980$ ,  $IC95\% 17.589, 39638.513$ ). Important de menționat intervalele de încredere relativi mici pentru modelele ce utilizează AECD comparativ cu cele care includ M, precum și faptul că coeficienții pentru AECD<sub>48ore</sub> practic nu s-au schimbat la adăugarea AECD<sub>3ore</sub>.

**Tabelul 1.2. Variabilele în ecuație pentru modelele elaborate**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Modelul 1</b>								
AECD <sub>3ore</sub>	-.249	.080	9.783	1	.002	.779	.667	.911
AECD <sub>48ore</sub>	-.207	.062	11.153	1	.001	.813	.720	.918
Constant	7.399	1.708	18.768	1	.000	1634.386		
<b>Modelul 2</b>								
AECD <sub>48ore</sub>	-.216	.057	14.398	1	.000	.806	.721	.901
Constant	4.192	1.708	18.768	1	.000	1634.386		
<b>Modelul 3</b>								
a2M <sub>3ore</sub>	2.784	1.009	7.617	1	.006	16.190	2.241	116.952
Constant	-1.255	.719	3.045	1	.091	.285		
<b>Modelul 4</b>								
a2M <sub>6ore</sub>	6.727	1.969	11.668	1	.001	834.980	17.589	39638,513
Constant	-3.766	1.254	9.020	1	.003	.023		

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor); AECD<sub>48ore</sub> și AECD<sub>3ore</sub> – activitatea enzimatică a catepsinei D la 48 și 3 ore după impactul traumatic; a2M<sub>6ore</sub> și a2M<sub>3ore</sub> concentrația serică a α2-macroglobulinei la 6 și la 3 ore după impactul traumatic

Luând în considerație coeficienții din tabelul 1.2, modelele elaborate în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze au următoarea expresie matematică:

$$\text{Pentru modelul 1: } p = \frac{1}{1+e^{-7.399+0.249*AECD_{3ore}+0.207*AECD_{48ore}}} \quad (\text{formula 1})$$

$$\text{Pentru modelul 2: } p = \frac{1}{1+e^{-4.192+0.216*AECD_{48ore}}} \quad (\text{formula 2})$$

$$\text{Pentru modelul 3: } p = \frac{1}{1+e^{1.255-2.784*a2M_{3ore}}} \quad (\text{formula 3})$$

$$\text{Pentru modelul 4: } p = \frac{1}{1+e^{3.766-6.727*a2M_{6ore}}} \quad (\text{formula 4})$$

unde  $p$  – probabilitatea de supraviețuire în politraumatisme și  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828.

Evaluarea comparativă a modelelor elaborate este prezentată în tabelul 1.3. După criteriul de determinare, evident, *Modelul 1* (AECD<sub>3ore</sub> și AECD<sub>48ore</sub>) prezintă caracteristici cele mai bune față de celelalte modele, explicând aproape 2/3 din dispersia variabilei de interes.

În conformitate cu criteriul de calibrare, de asemenea, *modelul 1* a fost superior față de celelalte modele ( $\chi^2 = 4.462$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.813$ ). Abilitatea discriminativă (sensibilitatea și specificitatea) nu a fost o excepție – și aici *modelul 1* a fost superior modelelor 3 și 4, iar comparativ cu modelul 2, datele nu sunt suficiente pentru a face o concluzie definitivă. Locul slab

al *modelului 1* a fost specificitatea scăzută (68.4%). Problema aceasta poate fi soluționată prin măsurarea M la 6 ore după traumatism, modelul în cazul acesta având specificitatea de 78.9%. O altă soluție posibilă era modificarea punctului critic (cut-off) cu posibila optimizare a relațiilor sensibilitate/specificitate.

**Tabelul 1.3. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru rata de supraviețuire în politraumatisme în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze**

	Momentul aplicării	Determinare (Nagelkerke R Square)	Calibrare (Testul Hosmer - Lemeshow)	Sensibilitatea/Specificitatea (%)	Suprafața ROC (IC95%)
<b>Modelul 1</b>	48 ore	0.648	$\chi^2 = 4.462$ , df=8, p=0.813	95.5/68.4	0.943 (0.889, 0.997)
<b>Modelul 2</b>	48 ore	0.425	$\chi^2 = 13.401$ , df=8, p=0.099	90.7/73.7	0.831 (0.706, 0.956)
<b>Modelul 3</b>	3 ore	0.257	$\chi^2 = 13.895$ , df=8, p=0.085	88.6/26.3	0.742 (0.622, 0.863)
<b>Modelul 4</b>	6 ore	0.437	$\chi^2 = 12.415$ , df=8, p=0.134	86.4/78.9	0.850 (0.749, 0.952)

#### **1.4.2. Modelele predictive pentru determinarea ratei de supraviețuire în politraumatisme complicate cu ARDS**

Pentru precizarea ratei de supraviețuire în politraumatisme complicate cu ARDS (leziunile „la distanță”), au fost elaborate 10 modele, ce iau în considerație 6 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze: AECD, AECH, AEE, AET, precum și concentrația serică a M și  $\alpha$ 1AT (dreptul de autor seria OȘ № 3877 din 05.03.2014, Anexa 6). Ca și pentru politraumatisme, optime au fost modelele elaborate în baza valorilor AECD (în total 5 modele).

Pentru *Modelul 1* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECD la 3 ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatisme complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea această. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 11.917$  df=1, p=0.001), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare care din covariatele studiate sunt relevante pentru modelul potențial.

Coeficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.330 (33%), ne spune că variabilele incluse în model determină 1/3 din dispersia variabilei examinate, indicatorul de calibrea (Testul Hosmer – Lemeshow), analizând modelul prin prizma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 13.972$ , df=8, p=0.082), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 87%, specificitatea fiind de 68.4%, validarea medie apreciată la nivel de 78.6%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta ( $B = 3.097$ ) și valoarea AECD la 3 ore ( $B = -0.201$ ) (Anexa 7). Valoarea AECD la 3 ore este un factor cu efect negativ deoarece raportul șanselor este mai mic de 1.

Pentru *Modelul 2* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECD la 48 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 16.432$  df=1, p=0.001), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare, care din covariatele studiate este relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatismele complicate cu ARDS.

Coeficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.433 (43.3%), ne spune că variabilele incluse în model determină 2/5 din dispersia variabilei examinate (probabilitatea de apariție a unui eveniment). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind ne semnificativ ( $\chi^2 = 7.595$ , df=8, p=0.474), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 82.6%, specificitatea fiind de 78.9%, validarea medie apreciată la nivel de 81%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător. Modelul include constanta ( $B = 3.481$ ) și valoarea AECD la 48 ( $B = -0.208$ ) de ore (Anexa 7). Valorile AECD la 48 este un factor cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1).

Pentru *Modelul 3* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECD la 3 și 48 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicat cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 24.243$  df=2, p<0.001), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare, care din covariatele studiate este relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatismele complicate cu ARDS.

Coeficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.590 (59%), ne spune că variabilele incluse în model determină 3/5 din dispersia variabilei examinate (rata de supraviețuire la un

pacient cu politraumatism complicat cu ARDS). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind ne semnificativ ( $\chi^2 = 3.436$ ,  $df=8$ ,  $p=0.904$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 82.6%, specificitatea fiind de 73.7%, validarea medie apreciată la nivel de 78.6%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta ( $B = 6.182$ ), valoarea AECD la 3 ( $B = -0.189$ ) și 48 ( $B = -0.206$ ) de ore (Anexa 7), ambele având raportul șanselor mai mic de 1 ( $OR = 0.828$  IC95% 0.701, 0.978 și  $OR = 0.814$  IC95% 0.711, 0.932).

Pentru *Modelul 4* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECD la 6, 24 și 48 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 32.070$   $df=3$ ,  $p<0.001$ ), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă.

Coefficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.714 (71.4%), ne spune că variabilele incluse în model determină 7/10 din dispersia variabilei examinate (probabilitatea de apariție a unui eveniment). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind ne semnificativ ( $\chi^2 = 4.608$ ,  $df=8$ ,  $p=0.799$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 91.3%, specificitatea fiind de 78.9%, validarea medie apreciată la nivel de 85.7%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta ( $B = 5.467$ ), valoarea AECD la 6 ( $B = -0.373$ ), 24 ( $B = 0.220$ ) și 48 ( $B = -.288$ ) de ore (Anexa 7). Valorile AECD la 6 și 48 de ore sunt predictorii cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1), la 24 de ore, acesta fiind un predictor pozitiv ( $OR = 1.247$  IC95% 1.055, 1.437).

Pentru *Modelul 5* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECD la 6, 24, 48 de ore după impact și durata VAP) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 38.619$   $df=4$ ,  $p<0.001$ ), fiind unul



semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare care din covariatele studiate este una relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatisme complicate cu ARDS.

Coeficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* a fost estimat la valoarea 0.804 (80.4%), ne spune că variabilele incluse în model determină 4/5 din dispersia variabilei examinate. Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 2.498$ ,  $df=8$ ,  $p=0.962$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 95.7%), specificitatea fiind de 84.2%, validarea medie apreciată la nivel de 90.5%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta ( $B = 8.638$ ), valoarea AECD la 6 ( $B = -0.590$ ), 24 ( $B = 0.403$ ) și 48 ( $B = -0.615$ ) de ore, durata VAP ( $B = 0.197$ ) (Anexa 7). Valorile AECD la 6 și 48 de ore sunt predictorii cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1), AECD la 24 de ore și VAP fiind cei cu efect pozitiv ( $OR = 1.496$  IC95% 1.072, 2.087 și  $OR = 1.2018$  CI95% 1.002, 1.481).

Pentru *Modelul 6* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AECH la 3, 6, 12 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 19.949$   $df = 4$ ,  $p < 0.001$ ), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare care din covariatele studiate este relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatisme complicate cu ARDS.

Coeficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.506 (50.6%), ne spune că variabilele incluse în model determină 1/2 din dispersia variabilei examinate. Indicatorul de calibrare, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 8.404$ ,  $df=8$ ,  $p=0.395$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 91.3%, specificitatea fiind de 63.2%, validarea medie apreciată la nivel de 78.6%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta ( $B = 19.992$ ), valoarea AECH la 3 ( $B = -0.435$ ), 6 ( $B = 0.216$ ) și 12 ( $B = -0.142$ ) ore (Anexa 7). Valorile AECH la 3 și 12 sunt predictorii cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1), AECH la 6 ore fiind predictor pozitiv ( $OR = 1.242$  IC95% 1.018, 1.515).

Pentru *Modelul 7* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AEE la 3, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 5.726$  df=4, p=0.017), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă.

Coefficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.170 (17%), ne spune că variabilele incluse în model determină 1/6 din dispersia variabilei examinate (probabilitatea de apariție a unui eveniment). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 11.348$ , df=8, p=0.395), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 60.9%, specificitatea fiind de 68.4%, validarea medie apreciată la nivel de 64.3%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta (B = 2.187) și valoarea AEE la 12 (B = -0.006) ore (Anexa 7). Valorile AEE la 12 ore fiind predictor cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1).

Pentru *Modelul 8* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile AET la 3, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatism complicat cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 5.848$  df=1, p=0.016), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare care din covariatele studiate este relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatismele complicate cu ARDS.

Coefficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.174 (17.4%), ne spune că variabilele incluse în model determină 1/6 din dispersia variabilei examinate. Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 13.788$ , df=7, p=0.055), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 78.3%, specificitatea fiind de 73.7%, validarea medie apreciată la nivel de 76.2%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta (B = -2.405) și valoarea AET la 12 (B = 20.087) ore (Anexa 7). Valorile AET la 12 ore, surprinzător, fiind un predictor pozitiv pentru supraviețuire (raportul șanselor este mai mare de 1), cel puțin în contextul modelului respectiv.

Pentru *Modelul 9* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile concentrației M la 3, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatism complicat cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatism complicat cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 13.308$  df=1,  $p < 0.001$ ), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă.

Coefficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.363 (36.3%), ne spune că variabilele incluse în model determină 1/3 din dispersia variabilei examinate (probabilitatea de apariție a unui eveniment). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 14.344$ , df=8,  $p=0.073$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 78.3%, specificitatea fiind de 89.5%, validarea medie apreciată la nivel de 83.3%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta (B = -4.090) și valoarea M la 6 (B = 6.663) ore după impactul traumatic (Anexa 7). Valorile M la 6 ore fiind predictor cu efect pozitiv (raportul șanselor este mai mare de 1).

Pentru *Modelul 10* au fost stabilite următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (valorile concentrației AT la 3, 6, 12, 24, 48 și 72 de ore după impact) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS mai bine decât un model bazat doar pe o constantă. Testul *Omnibus Tests of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 6.261$  df=1,  $p=0.012$ ), fiind unul semnificativ, permite să respingem ipoteza nulă și să analizăm în continuare care din covariatele studiate este relevantă pentru prezicerea supraviețuirii în politraumatismele complicate cu ARDS.

Coefficientul de determinare, *Nagelkerke R Square* = 0.185 (18.5%), ne spune că variabilele incluse în model determină aproape 1/5 din dispersia variabilei examinate (probabilitatea de apariție a unui eveniment). Testul Hosmer - Lemeshow, analizând modelul prin prisma abilității prezicerii rezultatelor pozitive și negative, prezintă rezultatul ca fiind nesemnificativ ( $\chi^2 = 15.173$ , df=8,  $p=0.056$ ), ceea ce este un semn al fidelității rezultatelor obținute.

Tabelul de clasificare evidențiază o sensibilitate de 87%, specificitatea fiind de 68.4%, validarea medie apreciată la nivel de 78.6%. Astfel, regresia logistică clasifică modelul elaborat drept model semnificativ mai bun decât modelul întâmplător.

Modelul include constanta (B = 1.864) și valoarea AT la 72 (B = -0.058) de ore (Anexa 7). Valorile AT la 72 de ore fiind predictor cu efect negativ (raportul șanselor este mai mic de 1).

Evaluarea comparativă a modelelor elaborate (tabelul 1.4.) pentru estimarea probabilității de supraviețuire la pacienții cu politraumatismele complicate cu ARDS a evidențiat parametrul de determinare maximal pentru modelul 5, care include valorile AECD în primele 48 de ore după traumatism (.804 sau 80.4%), același model a prezentat cele mai bune caracteristici în sensul calibrării ( $\chi^2 = 2.498$ ,  $df=8$ ,  $p=0.962$ ) și discriminării — sensibilitatea și specificitatea au fost egale cu 95.7% și 84.2%, respectiv. Per ansamblu, modelul 5 prezintă un model de perspectivă pentru utilizarea în practica clinică. Totodată, este important de menționat și neajunsurile precum intervalul de încredere larg pentru variabila AECD<sub>6ore</sub> și coeficientul pozitiv pentru AECD<sub>24ore</sub>, ceea ce sugerează ideea că este necesar de a completa modelul elaborat și de a analiza stabilitatea. De asemenea, este important de menționat, că pentru a utiliza modelele propuse în practica clinică, avem nevoie să cunoaștem momentul traumei, populația țintă fiind pacienții cu traumatisme multiple/politraumatisme. Un medic practicant le poate utiliza în dependență de posibilitățile laboratorului, momentul traumatismului și momentul admiterii. Spre exemplu, la 12 ore este preferabil de utilizat modelul 6, care prezintă caracteristici mai adecvate situației împreună cu modelul 8, care prezintă valori mai mari pentru specificitate sau cu modelul 9, aplicat la 6 ore (specificitatea fiind 89.5%). Fără excepții, toate aceste modele necesită validare și pot fi perfecționate.

**Tabelul 1.4. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru rata de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS**

	Momentul	Determinare (Nagelkerke R Square)	Calibrare (Testul Hosmer - Lemeshow)	Sensibilitatea/ Specificitatea (%)
<b>Modelul 1</b>	3 ore	0.330	( $\chi^2 = 13.972$ , $df=8$ , $p=0.082$ )	87/68.4
<b>Modelul 2</b>	48 ore	0.433	$\chi^2 = 7.595$ , $df=8$ , $p=0.474$	82.6/81
<b>Modelul 3</b>	48 ore	0.590	$\chi^2 = 3.436$ , $df=8$ , $p=0.904$	82.6/73.7
<b>Modelul 4</b>	48 ore	0.714	$\chi^2 = 4.608$ , $df=8$ , $p=0.799$	91.3/78.9
<b>Modelul 5</b>	72 ore	0.804	$\chi^2 = 2.498$ , $df=8$ , $p=0.962$	95.7/84.2
<b>Modelul 6</b>	12 ore	0.506	$\chi^2 = 8.404$ , $df=8$ , $p=0.395$	91.3/63.2
<b>Modelul 7</b>	12 ore	0.170	$\chi^2 = 11.348$ , $df=8$ , $p=0.395$	60.9/68.4
<b>Modelul 8</b>	12 ore	0.174	$\chi^2 = 13.788$ , $df=7$ , $p=0.055$	78.3/73.7
<b>Modelul 9</b>	6 ore	0.363	$\chi^2 = 14.344$ , $df=8$ , $p=0.073$	78.3/89.5
<b>Modelul 10</b>	72 ore	0.185	$\chi^2 = 15.173$ , $df=8$ , $p=0.056$	87/68.4

### ***1.4.3. Perspective***

Modelele prezentate în acest subcapitol reprezintă scoruri bazate pe un singur indicator, măsurat în dinamică în primele 72 de ore după impactul traumatic, ceea ce reprezintă un neajuns în sensul lipsei unei posibilități de a vizualiza situația în ansamblu prin prisma proceselor patologice, precum și interacțiunea diferitor componente ale sistemului cercetat. Probabil, asta va permite să elaborăm modele cu caracteristici optime și fidele, care pot fi aplicate cel târziu în

primele 24 de ore după traumatism, deoarece modele elaborate sunt scoruri care pot fi aplicate la 48 sau 72 de ore după impactul traumatic, ceea ce reprezintă, de asemenea, un dezavantaj.

Mult mai rațional, va fi includerea tuturor componentelor sistemului proteaze/antiproteaze care prezintă potențial de predicție pentru evoluția și rezultatele tratamentului unui pacient cu traumatisme severe/politraumatisme. Aceasta, la rândul său, generează unele dificultăți, deoarece presupune că, luând în considerare numărul relativ mare de parametri potențiali, riscăm să nu atingem un nivel adecvat al puterii în cercetarea efectuată. O soluție ar fi pregătirea parametrilor potențiali pentru elaborarea unui model predictiv prin reducerea dimensiunii și extragerea factorilor latenți, care va include o serie de variabile eficiente în fiecare moment de timp/interval de timp.

Pe de o parte, strategia ar permite să îmbunătățim modelele existente (în materie de calibrare, determinare și discriminare), pe de altă parte, va permite să identificăm procesele implicate în patogenia traumatismelor severe/ politraumatismelor și/sau cel puțin să obținem expresia acestora matematică cu identificarea factorilor (participanților) proceselor respective.

O altă latură care poate fi dezvoltată este modelarea matematică a leziunilor „la distanță” în cadrul traumatismelor severe/politraumatismelor. Aceste leziuni, după cum a fost menționat și anterior, prezintă fondalul pe care se dezvoltă MODS. Prevenirea/combateră leziunilor de acest gen prin aplicarea tratamentului fiziopatologic va permite să micșorăm rata declanșării MODS în cadrul traumatismelor și va îmbunătăți rezultatele tratamentului lor.

Este foarte important să optimizăm și elaborarea modelelor prin modificarea punctului critic (optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate), utilizarea procedurii de reeșantionare prin bootstrapping și introducerea interacțiunii factorilor în modelele potențiale.

\*\*\*

Așadar, analiza literaturii a evidențiat mai multe probleme legate de traumatisme și modelele (scorurile) predictive existente. În primul rând, traumatismele, mai ales cele severe și politraumatismele, rămân valabile în continuare, iar în perspectivă de lungă durată, vor fi o importantă cauză de deces și dizabilități, ceea ce impune cercetătorii să caute soluții. În al doilea rând, o cale pentru a atinge acest deziderat este identificarea pacienților cu risc mare pentru complicații și rezultate de tratament nefavorabile utilizând scorurile (modelele) traumatice. Aceasta, la rândul său, va permite echipei medicale optimizarea managementului pacientului cu traumatisme severe/politraumatisme, inclusiv și în terapie intensivă/reanimare, va reduce letalitatea, iar resursele disponibile vor fi utilizate mai rațional. În al treilea rând, utilizarea scorurilor nu este lipsită de dezavantaje și, incontestabil, necesită optimizare inclusiv și la nivel regional (în Republica Moldova). Aceste probleme sunt legate de aplicarea modelelor predictive, când echipe diferite de medici interpretează starea unui pacient în mod diferit, de lipsa scorului

unanim acceptat, de caracteristici (abilități) ale modelelor existente care necesită îmbunătățire. Ultima este posibilă inclusiv și prin introducerea în modele a elementelor „moleculare” (spre exemplul componentele sistemului proteaze/antiproteaze) care sunt implicate în mecanismele fiziopatologice caracteristice traumatismelor sau prin utilizarea metodelor avansate de prelucrare a datelor existente (analiza factorială), ceea ce ar permite interpretarea parametrilor potențiali în ansamblu. În afară de puterea predictivă, biomarkerii deschid și o perspectivă pentru un tratament fiziopatologic. În al patrulea rând, cercetătorii, în majoritatea cazurilor, se axează pe elaborarea modelelor predictive pentru rezultatele tratamentului și evoluția pacientului precum apariția altor evenimente „nedorite” precum și a diferitor complicații: pneumoniei, necestății ventilației mecanice și ventilației mecanice prelungite, prezicerea intensității leziunilor „la distanță” etc. rămân neacoperite. De asemenea, lipsesc și modele predictive pentru pacienții traumatizați transportați din alte instituții medicale. Lucrarea dată are drept scop de a rezolva unele din problemele menționate mai sus la nivelul IMSP IMU cu perspectivele de a fi implementată pe teritoriul Republicii Moldova sau de a fi integrată într-un sistem internațional.

Actualmente, sistemul medical din Republica Moldova nu beneficiază de un model (scor traumatic) uzual, de „rutina” validat pentru a evalua riscul de deces sau supraviețuirea al pacientului și complicațiile în caz de traumatism, inclusiv și pentru pacienții transferați prin linia AVIASAN [181] [182][183]. Din această cauză, la evaluarea pacientului există dezacorduri privind tactica de tratament și prognosticul între diferite spacialități. Spre exemplu, un medic anesteziolog-reanimatolog, traumatolog și medic de urgență interpretează pacientul cu traumatism prin prisma competențelor proprii, deseori opinia privind severitatea leziunilor fiind diametral opusă. În afară de asta, scoruri diferite estimează adesea rezultatele complet diferite, ceea ce produce evaluarea greșită a stării pacientului de la care pornesc abordări terapeutice greșite. Soluția pentru această problemă include câteva etape, după cum urmează. În primul rând, trebuie să revizuiim sistemele de scoruri de traumă existente care pot fi utilizate în sistemul medical din Republica Moldova. În al doilea rând, se vede necesară validarea acestor scoruri pentru sistemul medical din Republica Moldova și/sau elaborarea modelelor alternative. În sfârșit, evaluarea comparativă a modelelor uzuale și cele alternative pentru a identifica scorul/modelul cu caracteristici optime (determinare, calibrare și discriminare, stabilitate) de a prezice rezultatele tratamentului unui pacient cu traumatisme severe din cadrul sistemului medical din Republica Moldova. De asemenea, este important de a pune bazele pentru Predicția leziunilor „la distanță” în cadrul traumatismelor severe. Acestea prezintă perspective în sensul elucidării mecanismelor implicate și dezvoltarea strategiilor noi în profilaxie și tratament. Obiectivele trasate în cadrul lucrării actuale au menirea de a soluționa problemele menționate și argumentarea necesității studiului în cauză.

## 2. MATERIALE ȘI METODOLOGII DE ORGANIZARE A CERCETĂRII

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate s-a preconizat un studiu interdisciplinar organizat la baza Catedrei de fiziologie a omului și biofizică și a Catedrei de anesteziologie și reanimatologie nr.1 „Valeriu Ghereg” ale USMF „Nicolae Testemițanu”, baza clinică IMSP IMU. Ținând cont de specificul prelucrării datelor statistice, au fost utilizate materialele cursurilor din domeniu cum urmează:

- „Course Regression Models as Tool in Medical Research”, Center for Medical Biometry and Medical Informatics (University of Freiburg, Germania, 2016) (Anexa 8);
- Програма „Эксперт IBM SPSS Statistics”, Центр „Специалист” при МГТУ им. Н. Э. Баумана (Moscova, Rusia, 2016) (Anexa 9);
- Certificat „Интенсив по медицинской статистике”, Институт Биоинформатики, (St. Petersburg, Rusia, 2019) (Anexa 10).

Cercetările efectuate sunt divizate în studii clinice și studiu experimental. În cadrul studiilor clinice, au fost incluși pacienți cu traumatisme severe/politraumatisme, internați în Clinica Anesteziologie și Reanimatologie a ISMP IMU. În cadrul studiului experimental a fost utilizat modelul experimental de traumatism sever elaborat anterior (Anexa 11). În cadrul studiilor clinice au fost soluționate obiectivele 2-6 și 9, modelul experimental de traumatisme (iepuri) a servit drept bază pentru studierea asocierilor între componentele sistemului proteaze/antiproteaze sau factorii extrași din cadrul analizei factoriale (potențialul distructiv/protectiv) cu apariția leziunilor „la distanță” din cadrul traumatismelor severe (obiectivele 7 și 8).

Design-ul cercetărilor efectuate precum și aspectele etice au fost discutate și aprobate pozitiv la ședința Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Procesul verbal nr. 46 din 16.12.2016).

### **2.1. Elaborarea modelelor predictive pentru evoluția și rezultatele tratamentului în traumatisme din cadrul studiilor clinice**

Cercetările clinice efectuate pot fi divizate în studiu clinic de cohortă (retro-prospectiv) de tip analitic (soluționează obiectivele 2-6) și studiu clinic pilot — o cercetare clinică prospectivă (obiectivul 9).

#### ***2.1.1. Studiul clinic de cohortă (retro-prospectiv) de tip analitic***

Sursa pentru informații, conform chestionarului prestabilit, a fost arhiva electronică a IMSP IMU pentru anii 2009-2019. După o solicitare a echipei de lucru datele necesare studiului au fost extrase de către colaboratorii Serviciului Tehnologii Informaționale și Comunicare în

Medicină și prezentate în formă de fișier în format DBF (avantajul fiind stabilitatea datelor comparativ cu EXCEL) fără să includă date personale precum: nume, prenume, locul de trai (reședință/domiciliu), IDNP-ul, număr de telefon etc. Membrii echipei de cercetare nu au avut acces direct la arhiva electronică a IMSP IMU.

După datele obținute, în perioada de cercetare, în UTIR din diferite motive au fost internați 8677 de pacienți cu traumatisme. Aceasta constituie 10.07% (95% IC 9.87, 10.27) din totalul pacienților traumatizați extenați în perioada respectivă. După criteriile de includere și excludere, menționate mai jos, eligibili pentru analiză au rămas 2651 pacienți cu traumatisme severe, pentru care letalitatea a fost estimată la nivel de 30% comparativ cu 2-3% din populația generală de traumatizații internați în IMSP IMU.

**Criteriile de includere:**

1. Pacienți cu vârsta  $\geq 18$  ani;
2. Pacienți cu traumatisme nepenetrante;
3. Pacienți cu leziuni traumatice apreciate la internare cu NISS (New Injury Severity Score)  $> 15$  [12];
4. Pacienții care au fost internați în perioada acută a traumei (primele 72 de ore după impactul traumatic) direct în IMSP IMU;
5. Pacienți cu leziuni traumatice apreciate la internare cu NISS  $\leq 15$  cu risc mare de evoluție nefavorabilă, inclusiv și deces (internați în UTIR);
6. Pacienți traumatizați care au supraviețuit primele 24 de ore după impactul traumatic și s-au aflat mai mult de o zi în UTIR.

**Criteriile de excludere:**

1. Pacienți cu vârsta  $< 18$  ani;
2. Pacienți cu traumatisme penetrante;
3. Pacienții transferați prin linia AVIASAN;
4. Pacienții transferați în UTIR pe motiv de psihoză senilă sau psihoză alcoolică;
5. Pacienții cu arsuri;
6. Pacienții transferați în alte instituții ale RM sau peste hotare;
7. Pacienții internați repetat cu traumatisme severe;
8. Pacienții care au necesitat transferul în UTIR pentru restabilire în perioada postoperatorie;
9. Pacienții cu date incomplete (ex.: Scorul RISC II are la dispoziție doar 25% datele complete) [184];
10. Pacienții care au ajuns la spital fără semne de viață sau au decedat în salonul de stabilizare.



*Design-ul cercetării în studiul clinic de cohortă (retro-prospectiv) de tip analitic a inclus câteva etape succesive:*

*Etapa 1* – corespunde obiectivului „Identificarea variabilelor eficiente/biomarkerilor/factorilor de risc pentru elaborarea modelelor alternative predictive a rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces)”. În cadrul acestei etape vor fi estimate asocierile între predictorii și variabila de interes supraviețuire/deces (rezultatele tratamentului), varietatea parametrilor va fi estimată prin prisma abilităților predictive. Tehnic, selecția variabilelor va fi efectuată în mod standard prin utilizarea regresiei logistice univariate prin estimarea raportului șanselor (OR) și 95% IC pentru OR pentru fiecare covariată potențială.

În calitate de predictorii potențiali au fost folosiți parametrii:

- vârsta, sexul;
- presiunea arterială sistolică (SBP), frecvența respiratorie (RR) și GCS;
- comorbiditățile după codurile Clasificării internaționale a bolilor și problemelor de sănătate conexe, ediția 10 (Bolile hipertensive, Bolile ischemice ale inimii, Paralizia cerebrală și alte sindroame paralitice, Bolile respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară), Bolile cronice ale căilor respiratorii inferioare, Hepatita virală, Hepatita cronică, Fibrilația/flutter atrial, Insuficiența respiratorie cronică, Hemoperitoneu, Pneumonie, Tulburări mentale și de comportament datorită folosirii alcoolului, Tuberculoza, Bolile arterelor, arteriolelor și capilarelor (ateroscleroza), Tulburări mentale organice, inclusiv tulburările simptomatice, Obezitatea, Ulcerul gastroduodenal hemoragic, Diabetul zaharat tip I și II, Bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici, Alte forme de cardiopatii, Osteoporoza, Pielonefrita cronică, Cardiopatia reumatică cronică);
- datele biochimiei (Proteina generală, g/l; Urea, mmol/l; Creatinina, umol/l; ALT, U/l; AST, U/l; AST/ALT; Bilirubina, μmol/l; Bilirubina conjugată, μmol/l; Glucoza, mmol/l; Fibrinogenul, g/l; Protrombina, %; INR);
- ionograma (Na<sup>+</sup>, mmol/l; K<sup>+</sup>, mmol/l; Cl<sup>-</sup>, mmol/l)
- indicatorii hemoleucogramei (Hb, g/l; Trombocite, mii/μL; Leucocite, 10<sup>9</sup>/l; Metamielocite, %; Mielocite, %; Segmentate, %; Neselementate, %; Neutrofile juvenile, %; Neutrofile juvenile, >10%; Limfocite, %; Monocite, %; Eozinofilie, %; Bazofilie, %).

Important de menționat faptul că parametrii indicați au fost colectați la internarea pacientului cu traumatisme severe în IMSP IMU. De asemenea predictorii cu potențial de a fi incluși în model predictiv eventual au fost analizați reieșind din interacțiunile acestora potențiale în cadrul

modelelor multivariate, luând în calcul problema multicolarității prin analiza regresia multivariată.

**Etapa 2** – corespunde obiectivului 2 „Validarea modelelor traumatice predictive uzuale pentru populația pacienților cu traumatisme severe din cadrul IMSP IMU”. În total, după analiza modelelor predictive potențiale în cadrul capitolului 1, pentru validare au fost selectate 8 modele uzuale, dintre care sunt 3 modele fiziologice (RTS, GAP și qSOFA), două modele anatomice (ISS, NISS) și 3 modele mixte (TRISS, NTRISS, ASCOT), argumentul pentru selectarea fiind dependența scorurilor de Clasificarea internațională a bolilor și problemelor de sănătate conexe, ediția 9, sistemul informațional având la baza ediția 10. De asemenea, unele scoruri (KTS, ICISS etc.) necesită baze de date mari, de zeci sau de sute de mii de respondenți, ceea ce nu este disponibilă, cel puțin la moment pentru situația actuală în sistemul național de sănătate.

Scorurile selectate au fost estimate după algoritmele indicate în capitolul 1, coeficienții fiind corecți pentru populația examinată, instrumentul statistic de bază fiind regresia logistică. De asemenea, a fost estimat scorul cu predicție optimă – scorul standard, criteriile fiind coeficientul de determinare (cât de complet este explicat fenomenul studiat), indicatorul de calibrare (cât de bine valorile prezise corespund valorilor reale) și caracteristici discriminative (sensibilitatea, specificitatea, suprafața sub curba ROC) [76].

**Etapa 3** – corespunde obiectivului 4 – „Elaborarea și validarea modelelor predictive alternative pentru rezultatele tratamentului în traumatism sever din cadrul IMSP IMU”. Etapa aceasta a fost efectuată după recomandările TRIPOD [81], [82] și a necesitat divizarea aleatorie, în mod automat, cohorței cercetate în două subcohorțe – cohorta de elaborare (CE) și cohorta de validare (CV). CE a inclus 70% din totalitatea respondenților și a fost supusă analizei multivariate, predictorii fiind covariatele determinate la prima etapă, completate de componenta anatomică, instrumentul de bază fiind regresia logistică.

CV constituită din 30% de respondenți a fost folosită pentru a confirma faptul că modelele alternative au capacitatea de a prezice rezultatele pentru altă populație decât populația pe care modelul a fost elaborat – procedura de validare. Aici au fost monitorizați mai mulți indicatori, precum statistica Kholmogorov Smirnov, stabilitatea coeficienților, calibrarea, valoarea suprafeței sub curba ROC, tendința de a prezice numărul maximal de cazuri în ultimele decile, primele decile având numărul redus de cazuri care se micșorează progresiv (Rank Ordering), graficul avantajelor (Gain Chart) și graficul de ridicare (Lift Chart), ultimele două fiind instrumentele pentru a estima avantajul modelului propus față de selecția aleatorie.

Modelele alternative au fost evaluate comparativ în conformitate cu principiile expuse anterior (determinare, calibrare și discriminare), scopul fiind evidențiere scorului optimal care poate fi recomandat spre implementare.

Pentru estimarea potențialului predictiv, precum și pentru evaluarea comparativă a modelelor elaborate, vor fi luate în calcul următoarele caracteristici. Pentru regresia logistică – *coeficientul de determinare* (Nagelkerke R Square), *indicatorii de calibrare* (testul Hosmer–Lemeshow și graficul de clasificare), *indicatorii de discriminare* (specificitatea, sensibilitatea, suprafața de sub curba ROC cu optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate prin modificarea punctului critic (cut-off)), *evaluarea stabilității modelelor* (reșantionare prin bootstrapping), *analiza multicolinearității*, *analiza reziduurilor*. Luând în calcul un număr mare al modelelor elaborate, devine actuală problema comparațiilor multiple, care va fi soluționată prin corecția Bonferroni – nivelul de semnificație al modelelor ( $\alpha$ ), fiind egal cu  $0.05/\text{numărul modelelor elaborate}$ .

**Etapa 4** – corespunde obiectivului 5 „Evaluarea comparativă a modelului/modelelor predictive elaborate/validate cu scorurile traumatice acceptate”. În cadrul etapei date, având un set de caracteristici pentru scorul standard uzual identificat la etapa a 2-a și pentru scorurile alternative validate la etapa a 3-ea, pentru totalitatea pacienților, au fost comparați coeficienții de determinare, indicatorii de calibrare, precum și capacitatea discriminativă modelelor menționate.

**Etapa 5** – corespunde obiectivului 6 „Elaborarea modelelor predictive pentru estimarea riscului ventilației artificiale pulmonare (VAP) prelungite și estimarea efectului pneumoniei în UTIR, ambele fiind realizate în baza scorurilor predictive alternative elaborate/validate”. Obiectivul presupune estimarea efectului pneumoniei și elaborarea scorului predictiv pentru riscul de VAP prelungită, precum și ajustarea acestora în cadrul modelului alternativ optimal, instrumentul fiind regresia logistică uni- și multivariată.

#### ***Volumul eșantionului pentru etape formulate pentru studiul clinic retro-prospectiv de cohortă***

Cum a fost menționat anterior, după aplicarea criteriilor de includere/excludere pentru studiul actual au fost eligibili 2651 de pacienți cu traumatisme severe, ceea ce reprezintă totalitatea respondenților din populația studiată. Rămâne doar de precizat dacă numărul acesta este suficient pentru a realiza obiectivele trasate.

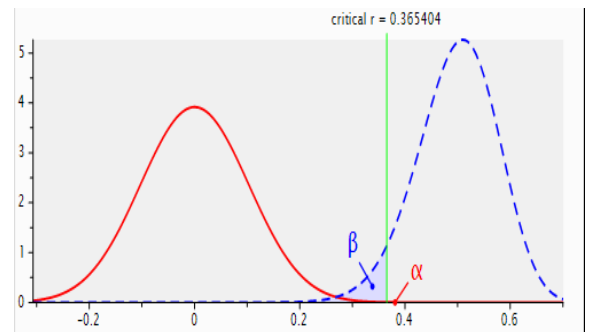
Volumul minimal al eșantionului pentru **Etapa 1** a fost calculat reeșind din metodele statistice posibile, folosind programul Gpower, versiunea 3.1.9.4 [185], datele prezentate în tabelul 2.1:

**Tabelul 2.1. Estimarea numărului minim necesar a respondenților pentru studiul planificat**

Nivelul de masurarea parametrul 1/parametrul 2	Testul statistic	Pragul de semnificație ( $\alpha$ )	Volumul minim al eșantionului	
Continua/ Continua	Spearman $\rho$ Pearson	0.05/numarul de comparații (corecția Bonferroni)	n = 99, figura 2.1	
Continua/ Categoricală	Spearman $\rho$		$\chi^2$	
Continua/ Dihotomică (Nominală)	$\chi^2$			n = 574, figura 2.2
Categoricală/ Dihotomică (Nominală)				n = 281, figura 2.3
Dihotomică (Nominală)/ Dihotomică (Nominală)				n = 249, figura 2.4
Toate tipurile/ Dihotomică (Nominală)	Regresia logistică		n = 10*numărul covariatei [186]	

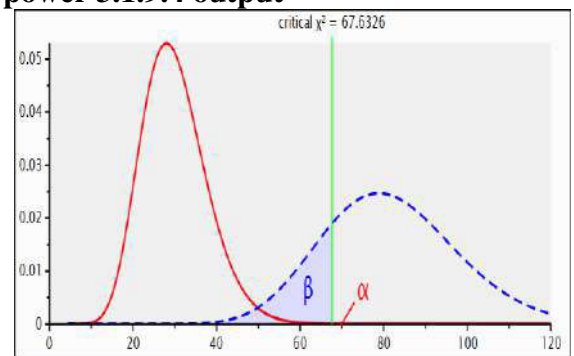
Exact – Correlation: Bivariate normal model

**Options:** exact distribution  
**Analysis:** A priori: Compute required sample size  
**Input:** Tail(s) = One  
 Correlation  $\rho$  H1 = 0.5  
 $\alpha$  err prob = 0.0001  
 Power (1- $\beta$  err prob) = 0.95  
 Correlation  $\rho$  H0 = 0  
**Output:** Lower critical r = 0.3654042  
 Upper critical r = 0.3654042  
 Total sample size = 99  
 Actual power = 0.9510612



**Fig. 2.1. Determinarea nivelului critic al coeficientului r (dreapta) și rezultatele estimării volumului eșantionului (stânga). Gpower 3.1.9.4 output**

$\chi^2$  tests – Goodness-of-fit tests: (continui/nominale)  
**Analysis:** A priori: Compute required sample size  
**Input:** Effect size w = 0.3  
 $\alpha$  err prob = 0.0001  
 Power (1- $\beta$  err prob) = 0.8  
 Df = 30  
**Output:** Noncentrality parameter  $\lambda$  = 51.6600000  
 Critical  $\chi^2$  = 67.6326303  
 Total sample size = 574  
 Actual power = 0.8012620



**Fig. 2.2. Determinarea nivelului critic al  $\chi^2$  (dreapta) și rezultatele estimării volumului eșantionului (stânga). Gpower 3.1.9.4 output**

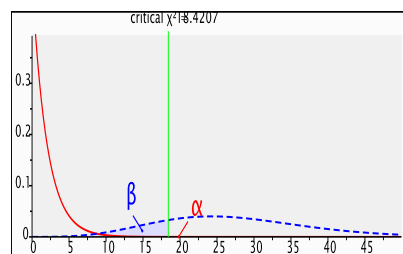
Reieșind din calculele electuate și numărul respondenților disponibili, poate concluziona că puterea cercetării este una adecvată. Din contra, există probabilitatea mare pentru a găsi semnificații cu asocieri slabe (mărimea redusă a efectului) între predictorii potențiali și variabila de interes. Totodată aceasta este denivelată de faptul aplicării analizei multivariate.

Pentru *Etapa 2* cantitatea respondenților disponibili la număr 2651 este una suficientă,

deoarece se presupune includerea în ecuațiar unui număr limitat de covariate, numărul crescut fiind un avantaj deoarece permite de a crește precizia coeficienților corecțai. Toate aceste pot fi confirmate și pentru *Etapele 3, 4 și 5*.

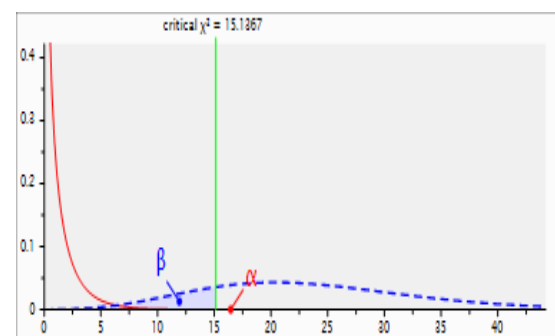
Astfel, volumul eșantionului pentru studiul clinic retro-prospectiv de cohortă este suficient pentru a realiza obiectivele trasate.

$\chi^2$  tests – Goodness-of-fit tests: (categoriale/nominale)  
**Analysis:** A priori: Compute required sample size  
**Input:** Effect size w = 0.3  
 $\alpha$  err prob = 0.0001  
Power (1- $\beta$  err prob) = 0.8  
Df = 2  
**Output:** Noncentrality parameter  $\lambda$  = 25.2900000  
Critical  $\chi^2$  = 18.4206807  
Total sample size = 281  
Actual power = 0.8010460



**Fig. 2.3. Determinarea nivelului critic al  $\chi^2$  (dreapta) și rezultatele estimării volumului eșantionului (stânga). Gpower 3.1.9.4 output**

$\chi^2$  tests – Goodness-of-fit tests: Contingency tables (nominale/nominale)  
**Analysis:** A priori: Compute required sample size  
**Input:** Effect size w = 0.3  
 $\alpha$  err prob = 0.0001  
Power (1- $\beta$  err prob) = 0.8  
Df = 1  
**Output:** Noncentrality parameter  $\lambda$  = 22.4100000  
Critical  $\chi^2$  = 15.1367052  
Total sample size = 249  
Actual power = 0.8004776



**Fig. 2.4. Determinarea nivelului critic al  $\chi^2$  (dreapta) și rezultatele estimării volumului eșantionului (stânga). Gpower 3.1.9.4 output**

### 2.1.2. Estimarea potențialului distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții cu politraumatisme. Evaluare comparativă

Studiu prospectiv analitic (obiectivul 9), care a inclus 65 de pacienți cu politraumatisme, criteriile fiind incluse din definiția Berlin, care stipulează criteriile menționate în capitolul 1 (leziuni a cel puțin două regiuni ale corpului, apreciate prin AIS  $\geq 3$  și prezența cel puțin a unuia dintre cei 5 parametri fiziologici alterați (presiunea sistolică  $\leq 90$  mmHg, GCS  $\leq 8$ , acidoza, coagulopatie și vârsta  $\geq 70$  ani [20]).

În total au fost analizate 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze în diferite momente de timp (la 3, 6, 12 și 24 de ore după impactul traumatic), cu precauție la criteriile pentru

considerarea modelelor obținute. Parametrii urmăriți, în afară de componentele sistemului proteaze/antiproteaze, fiind rezultatele tratamentului, variabila supraviețuire/deces, vârsta și sexul.

Inițial au fost determinați predictorii (covariate, variabile eficiente) pentru modelele potențiale. Volumul minimal al eșanșionului, precum și strategia identificării acestora, prin două metode paralele (analiza corelațională sau analiza factorială) au fost obținute similar studiului experimental din subcapitolul 2.3. Elaborarea modelelor (regresia logistică) precum și evaluarea lor comparativă (determinarea, calibrarea, discriminarea) a fost efectuată după principiile expuse în subcapitolul 2.1.1.

### **2.1.3. Analiza statistică și interpretarea rezultatelor în cadrul studiilor clinice**

Înainte de a iniția analiza statistică au fost efectuate procedurile standard de prelucrare a datelor, precum analiza distribuției, identificarea și interpretarea valorilor lipsă, precum și normalizarea datelor la necesitate.

Statisticile descriptive pentru datele continue au inclus estimarea indicatorilor tendinței centrale (media sau mediana, ultima fiind folosită mai des din considerentele că marea majoritate din datele continue nu au fost distribuite normal) și indicatorilor de împrăștiere (abaterea standard sau abaterea intercvartilă (AI)), pentru datele de rang sau nominale/dihotomice au fost prezentate frecvențe absolute și proporții. În toate cazurile au fost estimate 95% IC – indicatorii care permit să obținem informații adiționale privind datele obținute.

În cadrul analizei de regresie, în afară de caracteristicile menționate pe parcurs, s-au estimat și coeficienții pentru expresia matematică a rezultatelor obținute, formulele fiind necesare pentru aplicarea în practică a scorurilor validate sau elaborate și validate. Analiza stabilității confirmată/infirmită prin reeșanșionare, este important pentru studiile pe un număr relativ redus de unități statistice a fost în special utilă pentru a demonstra relevanța modelelor bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze, o altă aplicare a acestei metode statistice fiind validarea modelelor alternative. Mai mult decât atât, au fost estimate și raportul șanselor (OR) cu intervalul de încredere – indicator de baza pentru interpretarea parametrilor incluși în model.

## **2.2. Metodele de determinare a activității proteazelor, a enzimelor asociate și a concentrației antiproteazelor**

Starea funcțională a sistemului proteaze/antiproteaze în ser din cadrul studiului experimental și clinic a fost apreciată după activitatea elastazei, tripsinei, catepsinelor L, H, D, G, concentrației AT și M, fiind completate de activitatea serică a adenozindezaminazei și adenilatdezaminazei. Analizele biochimice au fost efectuate conform elaborării metodice create de V. Gudumac și coautorii [187] după cum urmează:

*Determinarea activității enzimice a elastazei.* Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza legătura esterică în carbobenzoxi-Gly-p-nitrofenil ester (z-Gly-ONp). Paranitrofenolul eliberat în urma reacției de hidroliză are în mediul alcalin o colorație

galbenă, intensitatea căreia reflectă activitatea enzimei și se determină spectrofotometric. Activitatea enzimei se estimează, folosind curba de calibrare construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nM/s•l.

*Determinarea activității enzimatică a tripsinei.* Principiul metodei se bazează pe determinarea colorimetrică a produsului de scindare a substratului sintetic – N- $\alpha$ -benzoil-DL-arginină-p-nitroanilidă (BAPNA) de către tripsină. Activitatea enzimei se măsoară reieșind din curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de 1,0 mM/l de p-NA și se exprimă în  $\mu$ M/s•l.

*Determinarea activității enzimatică a catepsinei D.* Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a supune unei hidrolize intense molecula de hemoglobină cu formarea unor derivați acidosolubili, care pot fi estimați prin spectrofotometrie. Activitatea enzimei se calculează, folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de albumină și se exprimă în ng/s•l.

*Determinarea activității enzimatică a catepsinei G.* Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza substratul sintetic glutaryl-L-phenilalanina-p-nitroanilida (Glu-phe-4-NA), cu formarea p-nitroanilinei, cantitatea căreia corelează cu activitatea enzimei și poate fi estimată prin spectrofotometrie. Activitatea enzimei se calculează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitroanilină, și se exprimă în nM/s•l.

*Determinarea activității enzimatică a catepsinei L.* Principiul metodei se bazează pe hidroliza enzimatică a azocazeinei. Producții degradării proteolitice a azocazeinei sunt peptide cu o colorație galbenă, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei și se estimează cu spectrofotometrul. Activitatea enzimei se calculează după curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de azocazeină, și se exprimă în  $\mu$ g/s•l.

*Determinarea activității enzimatică a catepsinei H.* Principiul metodei se bazează pe hidroliza N, $\alpha$ -benzoil-D,L-arginin-p-nitroanilidei (BAPNA) cu formarea p-nitroanilinei de culoare galbenă. Activitatea enzimei se calculează după curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitroanilină și se exprimă în nM/s•l.

*Determinarea concentrației  $\alpha$ 1-antitripsinei și  $\alpha$ 2-macroglobulinei.* Principiul metodei se bazează pe folosirea substratului sintetic incolor – N- $\alpha$ -benzoil-DL-arginină-p-nitroanilidă (BAPNA). Activitatea tripsinei este proporțională cu cantitatea de p-nitroanilină eliberată în urma scindării substratului. Tripsina în complex cu  $\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) nu este activă față de BAPNA. Acest fapt permite de a aprecia proprietățile de inhibare ale  $\alpha$ 1-AT prin compararea gradului de hidroliză a substratului de către cantități egale de tripsină în prezența și în lipsa materialului cercetat. Pe de altă parte, tripsina în complex cu  $\alpha$ 2-macroglobulina ( $\alpha$ 2-MG) își păstrează activitatea catalitică față de substratul BAPNA. Din acest fapt, reiese: cantitatea de  $\alpha$ 2-

MG poate fi apreciată prin determinarea activității tripsinei suplimentate (standard), ce a fost legată de proteina studiată. Excesul de tripsină, ce nu s-a legat cu  $\alpha$ 2-MG, este înlăturat prin adăugarea inhibitorului specific al tripsinei din soia.

*Determinarea activității enzimice a adenozindezaminazei.* Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza adenzina, cu formarea inozinei și amoniacului. Cantitatea amoniacului se determină spectrofotometric prin metoda fenol- nitroprusid-hipocloridică (metoda Bertlo) la 600-620 nm. Cantitatea amoniacului format corelează cu activitatea enzimei. Activitatea enzimei se calculează după curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , și se exprimă în nM/s•l.

*Determinarea activității enzimice a adenilatdezaminazei.* Principiul metodei se bazează pe capacitatea enzimei de a scinda acidul adenzinmonofosforic cu formarea amoniacului, cantitatea căruia se determină spectrofotometric prin metoda fenol-nitroprusid-hipocloridică (metoda Bertlo) la 600-620 nm. Cantitatea amoniacului format corelează cu activitatea enzimei. Activitatea enzimei se calculează după curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  și se exprimă în nM/s•l.

### **2.3. Elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismului sever (studiul experimental)**

#### **2.3.1. Reproducerea condițiilor pentru traumatismele severe în experiment**

Studiul efectuat soluționează obiectivele 7 și 8 din studiului actual. Cum a fost menționat anterior, traumatismul sever experimental a fost reprodus după metoda elaborată de către Arnaut. O. și coautorii în anul 2013 [188] după cum urmează:

##### *Echipament și materiale necesare*

- Iepuri sănătoși de aceeași specie în număr de 25, masculi, în vârsta de 3 luni, cu masa de  $2913 \pm 100$  g, crescuți în condiții similare. Masa obiectelor este una bine aleasă deoarece, la greutatea mai mici, cateterizarea arterei și venei cu păstrarea cateterului este dificilă, pe când iepurii mai mari necesită pe o parte doze mai mari de anestezice și necesită corecția volumului repleției sangvine până la satisfacerea criteriilor stării de „hemoragie acută”. Dintre cei 25 de iepuri pregătiți, 5 s-au folosit pentru optimizarea protocolului cercetării (spre exemplu: fără repleție volemică, letalitatea la 6-7 ore după impact a fost de 100%, iar după adăugarea repleției volemice ca etapă a protocolului de lucru, letalitatea la 24 de ore a scăzut până la 20%) și formarea abilităților necesare pentru manipulații (cateterizarea vaselor), unul a decedat în timp de 3 ore după traumatism. Lotul de studiu a constituit 19 subiecți.

- Catetere vasculare G20, seringi sterile de 5 și 10 ml, mănuși sterile, seringi heparinizate de 2 ml.

- Soluție Ringer, heparină, hidroxietilamidon (HES) 6% pentru repletia volemică.



- Metamizol, propofol, diazepam – substanțele medicamentoase utilizate pentru premedicație, anestezie și analgezie în perioada posttraumatică.

- Stappler industrial pentru omogenizarea leziunilor produse, sterilizat cu soluție de clorhexidină 0,5%.

#### *Perioada pretraumatism*

Pentru obținerea rezultatelor cât mai veridice, subiecții au trecut câteva etape de pregătire înainte de experiment. Animalele au fost acomodate temperaturii camerei în timp de 5 zile după transportare, având acces liber la hrană și apă. Pentru acces venos și arterial au fost alese vena și artera dorsală ale urechii. Alegerea acestor vase sangvine, precum și momentul de canulare nu este una întâmplătoare. După protocolul descris mai jos, au fost efectuate colectări repetate ale probelor sangvine (în total patru în timp de 24 de ore), puncția acestor vase permițând:

- de a menține poziția fiziologică a subiecților de studiu pe toată durata experimentului;
- de a evita contaminarea cateterului;
- de a evita blocajul canulei prin coagularea sangvină;
- de a micsora numărul de recanulari eventuale.

În ziua premergătoare traumatismului, blana feței dorsale a ambelor urechi și de pe ambele gambe a fost înlăturată. Această pregătire s-a efectuat doar după administrare intramusculară de diazepam în doză de 2.5-3.0 mg/kg. Imediat înaintea experimentului prin cateterul vascular 20G, folosind tehnica standard, s-a realizat canularea venoasă și arterială, timpul ales fiind optimal în vederea evitării contaminării și/sau ocluzia prin coagulare sangvină. Imediat după introducerea cateterului a fost fixat cu bandă adezivă, după care a fost aplicat dopul de heparină pentru a menține permeabilitatea și funcționalitatea cateterului.

#### *Modelarea traumatismului sever*

Traumatismul sever a fost modelat prin fractura bilaterală a tibiei mai jos de genunchi, în condiții aseptice, cu stappler industrial, în total două leziuni apreciate după Abbreviated Injury Scale cu 3 puncte [189]. În total, scorul NISS fiind estimat cu 18 puncte, ceea ce corespunde criteriului pentru traumatism sever. Procedul utilizat reduce substanțial durata manipulațiilor și are ca avantaj „omogenizarea” traumatismului după localizare și forța de acțiune. Pe lângă asta, mimând hemoragia acută, au fost extrase aproximativ 25% din volumul sângelui total prin artera dorsală a urechii. Traumatismul a fost produs sub protecția anesteziei generale, indusă și menținută prin administrarea intravenoasă a soluției de propofol în doză 4-6 mg/kg și metamizol în doză 65 mg/kg [8].

#### *Perioada posttraumatism*

Imediat după modelarea traumatismului și hemoragiei, membrele lezate au fost bandajate cu tifon steril. Timp de o oră au fost observate semne de șoc hipovolemic: tensiune arterială redusă (sistolică 40 mm Hg, diastolică 0 mm Hg), somnolență, tremor, urechi reci și apatie. La o oră după

traumatism în timp de 50-55 de minute, s-a efectuat resuscitarea volemică prin administrarea coloizilor și cristalozilor în raport de 1:2 față de pierderi, după care au fost observate semne de restabilire a circulației periferice – normalizarea tensiunii arteriale, activizare, urechi calde și diureză abundentă. În perioada posttraumatică analgezia a fost asigurată prin administrarea metamizolului pe cale orală odată cu consumul apei în care acesta era dizolvat, iepurii având accesul liber la apă și hrană pe toată durata perioadei.

Înainte de traumă și la a 2-a, a 5-ea și a 24-a de ore după traumatism au fost colectate probele sangvine. Proba arterială a fost preluată, utilizând seringi heparinizate de 2 ml cu aplicarea dopului de heparină pentru măsurarea  $pO_2$ . Aceste rezultate obținute instant, oglindesc funcția pulmonară primară (schimbul gazos), efectivitatea suportului respirator și statutul acido-bazic ale obiectului examinat. Iepurii pe durata experimentului au respirat cu aer atmosferic fără un flux de oxigen adăugător, fracția inspirată ( $FiO_2$ ) de oxigen fiind 0.21.

Proba venoasă a fost colectată în volum de 5 ml înainte de traumă, imediat înainte de traumatism și la 2, 5 și 24 de ore de la impact (câte patru probe pentru fiecare subiect) – în total 19 cazuri. După care, probele sangvine s-au centrifugat timp de 10 minute cu viteza de 3000 de rotații/minut. Serul obținut a fost congelat și s-a păstrat la temperatura de  $-40^{\circ}C$ .

La 24 de ore după impact iepurii au fost sacrificați, preluându-se câte două fragmente de țesut din aceeași localizare a fiecărui complex de organe (plămân, inimă, splină, ficat și rinichi). Mostrele prelevate aveau dimensiunile 10x10x5 mm fiecare.

### **2.3.2. Indicii (parametrii) monitorizați**

1. Componentele sistemului proteaze/antiproteaze în cadrul cercetării efectuate au fost utilizate în calitate de predictor/biomarkeri pentru leziunile „la distanță”, precum și ai stării funcționale a plămânilor la 24 de ore după traumatism ( $pO_2$  din proba arterială). Din probele colectate și congelate, ulterior, au fost mășurați următorii indicatori: activitatea enzimatică a elastazei, catepsinelor G, D, L, H, tripsinei, adenozindezaminazei și adenilatdezaminazei, concentrația M și AT). În total 10 parametri. Metodologia de determinare a parametrilor menționați în cadrul laboratorului biochimic a fost descrisă în detaliu în subcapitolul 2.2.

2. Presiunea parțială a oxigenului ( $pO_2$  arterială, un indicator al stării funcționale a plămânilor), măsurată în cadrul analizei gazoase, a fost determinată în proba de sânge arterial în timp de 5-7 minute, fiind supusă analizei cu ajutorul gazoanalizatorului RADIOMETER ABL 555 Blood Gas Analyzer (Fig 2.5).

În total pentru fiecare subiect s-au colectat câte patru probe, și anume până la traumatism și la 2, 5 și 24 de ore după acesta, artera dorsală a urechii cateterizată înainte fiind „calea” optimală pentru colectări repetate. În toate cazurile raportul  $PaO_2$  arterial/ $FiO_2 \leq 300$  mm Hg la 24 de ore

(un criteriu îndeplinit pentru definiția ARDS), ceea ce înseamnă că în toate cazurile a fost constatată leziunea pulmonară acută „la distanță”.

3. Estimarea modificărilor histologice după scorul SAMCRS (Scala de Apreciere a



**Fig. 2.5. RADIOMETER ABL 555  
Blood Gas Analyzer**

Modificărilor Calitative cu Reflectare Semicantitativă) [188]. Analiza mostrelor de țesut preluate a fost utilizată în calitate de instrument pentru cuantificarea leziunilor „la distanță”, în afara focarului traumatic primar. Inițial, țesutul prelevat a fost supus procedurilor tehnice de colorare cu hematoxilină și eozină: fixare, spălare, deshidratare, incluziune în parafină, secționare, etalare, deparafinare, rehidratare, clarificare, colorare și montare. Examinarea pieselor morfologice a fost efectuată la microscopul optic cu lumină artificială („Micros”, Austria), tabloul histologic fiind evaluat prin metoda semicantitativă. Au fost folosite obiectivele necesare obținerii unei amplificări optime (de 100 și/sau 200 de ori de fiecare dată) pentru examinarea structurilor de interes. Evaluarea preparatelor histologice s-a bazat pe o scară de evaluare

ce folosește SAMCRS cu valorile între 0 și 3 pentru gradul de variație a modificărilor cercetate, atribuite după cum urmează: 0 – „fără modificări notabile”, 1 – „modificări slab pronunțate”, 2 – „modificări moderat pronunțate”, 3 – „modificări excesiv pronunțate”. Pentru fiecare țesut au fost studiate trăsăturile specifice răspunsului inflamator sistemic (SIRS).

În total la 24 de ore după traumatism pentru fiecare unitate statistică au fost prelevate cinci tipuri de țesut. În paranteze sunt prezentați parametrii ce constituie elementele scorului SAMCRS:

- ✓ Țesutul cardiac (hipertrofia cardiomiocitelor, edem interstițial, congestia venoasă, infiltrate granulocitare interstițiale, ondularea fibrelor (semn al ischemiei));
- ✓ Țesutul pulmonar (edem pulmonar interstițial, congestia venoasă, infiltrate granulocitare interstițiale, îmbibiție hemoragică, hemosideroză, hiperplazia ganglionilor limfatici);
- ✓ Țesutul hepatic (hipertrofia celulelor ficatului, distrofia proteică omniprezentă, distrofia hidropică întâlnită, congestia venoasă portală și perilobulară, infiltrarea de către celulele imunocompetente a zonei portale și perilobulare);
- ✓ Țesutul splinei (hiperplazie foliculară, decomplexarea (reorganizarea) structurii foliculare, congestia venoasă, hialinoza, inhibarea hemoragică);
- ✓ Țesutul renal (edemul interstițial, edemul glomerular, congestia venoasă, distrofia proteică a epitelului tubular, necroza epitelului tubular și hemoragiile interstițiale).

Scorul SAMCRS a fost calculat prin sumarea tuturor scorurilor din cadrul țesutului separat, rezultând în  $SAMCRS_{miocard}$ ,  $SAMCRS_{plămâni}$ ,  $SAMCRS_{ficat}$ ,  $SAMCRS_{splina}$  și  $SAMCRS_{rinichi}$ . Suma acestora, la rândul său, fiind baza pentru scorul global al leziunilor la distanță ( $SAMCRS_{total}$ ).

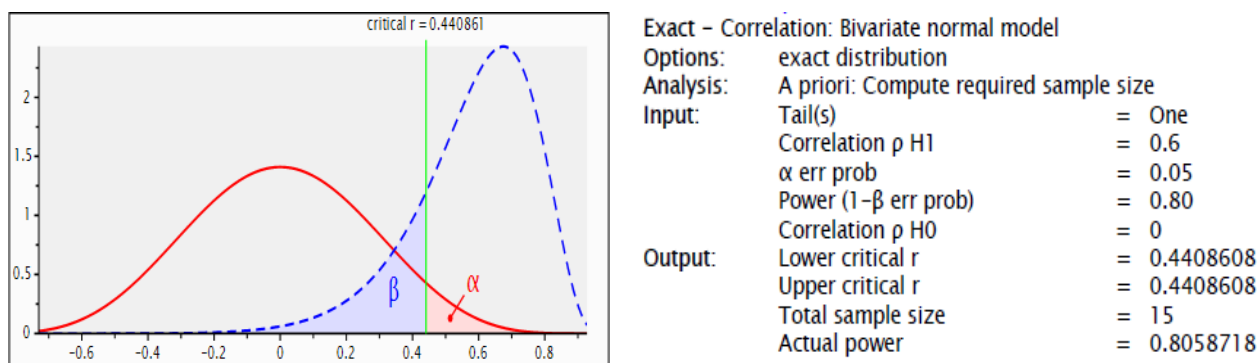
### 2.3.3. Analiza statistică și interpretarea rezultatelor în cadrul studiului experimental

Primul pas, prin construirea histogramei (identificarea extremelor) și analiza distribuției (testul Shapiro) parametrilor măsuțați (componenta biochimică, componentă pulmonară funcțională și componenta histologică) au fost identificate și ulterior, la necesitate, prin normalizarea (logaritmare), datele au fost pregătite pentru etapa următoare.

Eta pa a doua – identificarea predictorilor/biomarkerilor potențiali pentru prezicerea leziunilor „la distanță”. Variabile eficiente au fost selectate prin două abordări – abordarea standard și abordarea alternativă.

Abordarea standard a presupus o analiză corelațională simplă. Utilizând testul Spearman  $\rho$  au fost identificate asocierile ( $p < 0.05$ )/tendențele spre asociere ( $p < 0.1$ ) între valorile componentelor sistemului proteaze/antiproteaze și scorul SAMCRS pentru leziunile „la distanță”. În afara de asta, aceeași procedura a fost efectuată pentru gradul edemului pulmonar, congestiei venoase pulmonare și infiltrării leucocitare a plămânilor, precum și  $pO_2$  arteriala la 24 de ore după traumatism. Totodată, au fost analizate asociațiile între diferite componente ale sistemului proteaze/antiproteaze pentru identificarea surselor potențiale a multicolarității, un obstacol în elaborarea modelelor predictive.

Volumul eșantionului pentru abordarea standard a fost estimată utilizând programul GPower, versiunea 3.1.9.4 [185]. Partea stângă a figurii 2.6 reprezintă graficul de distribuție cu estimarea nivelului critic al coeficientului de corelare, din partea dreaptă, fiind listați parametrii pentru estimarea volumul eșantionului. Numărul minim de unități statistice calculate a constituit 15 (puterea 0.8,  $\alpha=0.05$ , valoarea  $\rho$  așteptată fiind de 0.6, utilizând ipoteze unilaterale. Având 19 unități statistici, putem considera că avem o puterea suficientă a certării.



**Fig. 2.6. Determinarea nivelului critic al coeficientului r (stânga) și rezultatele estimării volumului eșantionului (dreapta). Gpower 3.1.9.4 output**

Pentru abordarea standard nu a fost efectuată corecția pentru comparațiile multiple și nu au fost estimate intervalele de încredere din următoarele considerente. În primul rând, relațiile dintre componentele sistemului proteaze/antiproteaze și modificările morfologice/funcționale la distanță sunt complexe, corelațiile existente fiind instabile, modificându-se în cadrul analizei tri- sau patrudimensionale, uneori cu inversarea semnelor. În al doilea rând, analiza efectuată este necesară doar pentru evidențierea variabilelor potențiale (biomarkeri) care pot fi incluse în analiza ulterioară (elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță”).

Abordarea alternativă a reprezentat o procedură de reducere a dimensiunii prin analiza factorială (analiza componentelor principale, rotație varimax, numărul factorilor fiind de 2, 3 sau 4 în dependența de momentul de timp după traumatism). Procedura menționată a permis de a identifica (extrage) așa numiții „factorii latenți”. Aceștia, fiind o expresie numerică a combinației din cel puțin două elemente ale sistemului proteaze/antiproteaze, potențial prezintă cuantificarea factorilor/proceselor fiziopatologice/fundamentale, implicate în evoluția traumatismelor, inclusiv și în apariția leziunilor „la distanță”. Reducerea dimensiunii rezolvă obiectivul de estimare a potențialului distructiv/protectiv a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze în traumatisme severe din cadrul modelului experimental. Ulterior, factorii extrași au fost folosiți în calitate de predictorii potențiali pentru leziunile „la distanță”. Asocierile au fost testate prin aplicarea procedurii Spearman  $\rho$ . Aici, corecțiile pentru comparațiile multiple (corecția Bonferroni) au fost aplicate doar pentru analiza componentelor principale, pragul de semnificație fiind egal cu valoarea 0.05 divizată la numărul modelelor elaborate. De asemenea, luând în considerație un număr relativ mic de respondenți, pentru efectuarea analizei factoriale, a fost estimată potrivirea datelor pentru efectuarea unei astfel de analize pentru fiecare model elaborat aparte. Cu scopul acesta, au fost efectuate două teste statistice – testul Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), care ne spune cât de corect a fost efectuată reșantionarea și testul Bartlett, care ne spune cât de corect a fost ales numărul factorilor extrași. Dacă testul KMO a fost mai mare de 0.5 și testul Bartlett a fost semnificativ, luând în calcul corecția Bonferroni ( $p < 0.05/\text{numărul modelelor elaborate}$ ) modelul a fost considerat că un model potrivit și analizat în continuare. Totodată, optimizarea modelelor a fost efectuată prin excluderea variabilelor cu coeficientul de corelație  $r$  mai mic de 0.6 față de „factorul latent” precum și variabilele care corelează cu doi factori și diferența aceasta a fost mai mică de 0.3. Ultima precizare este importantă din cauza multitudinii de funcții caracteristice proteazelor și antiproteazelor. De asemenea, în cadrul fiecărui model au fost estimate rata de varianță pentru fiecare factor din modelele potențiale, rata cumulativă de varianță, relațiile (asocierile) variabilelor cu factorii latenți (prin vizualizarea grafică și efectuarea testelor statistice), matricea factorilor și coeficienților pentru regresie (instrument pentru cuantificarea factorului extras), precum și covarianța factorilor.

După extragere, cuantificare și identificare factorii latenti au fost analizați pentru identificarea asocierilor cu leziunile „la distanță” (testul Spearman  $\rho$ ) în sensul determinării predictorii potențiali pentru aceasta, fără corecții pentru comparații multiple ai intervalelor de încredere, argumentele fiind asemănătoare abordării standard.

Etapa a treia a soluționat obiectivul – „elaborarea modelelor predicitive pentru leziunile „la distanță” în modelul experimental de traumatism sever”. Pentru aceasta, au fost utilizați predictorii/biomarkerii potențiali, identificați la etapele precedente (metoda tradițională și alternativă). Metoda statistică aplicată pentru elaborarea modelelor predictive capabile să prezică severitatea leziunilor „la distanță” – regresia liniară (metoda Backward sau metoda Stepwise). Pentru fiecare model au fost estimate și analizate următoarele caracteristici:

- Coeficientul de corelație a rezultatelor prezise prin modelul elaborat și rezultatelor reale ale variabilei de interes;
- Coeficientul de determinare (Adjusted R Squared);
- Suma pătratelor explicate;
- Testarea ipotezei nule (indicatorul F);
- Coeficienții nestandardizați ai regresiei cu intervalele de încredere 95% și coeficienții standardizați pentru evaluarea importanței parametrilor incluși în model;
- Ecuația regresiei pentru prezicerea variabilei de interes;
- Analiza colinearității pentru evitarea asocierilor puternice între parametrii incluși în model;
- Analizei reziduurilor.

Pentru toate modelele elaborate în cadrul analizei liniare a fost aplicată metoda de corecții pentru comparații multiple după Bonferroni (nivelul semnificației fiind egal cu relația între nivelul standard de semnificație 0.05 și numărul total al modelelor elaborate). Luind în calcul numărului relativ redus al respondenților, a fost analizată și stabilitatea modelelor obținute prin rereșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane). Luând în considerare caracteristicile menționate mai sus, a fost luată decizia privind potrivirea modelelor și efectelor parametrilor incluși în modelul final, precum și relevanța modelelor propuse.

\*\*\*

Așadar, în cadrul capitolului dat a fost expusă o viziune de realizare a studiului multidisciplinar de față din punct de vedere al organizării cercetărilor și prelucrării statistice a datelor obținute. Lucrarea a inclus studii clinice și experimentale după cum urmează.

Un studiul clinic retro-prospektiv de cohortă de tip analitic efectuat în baza arhivei electronice a IMSP IMU, din cadrul căruia au fost soluționate obiectivele 2-6 ale studiului, formulate anterior, esența fiind elaborarea/validarea/evaluarea comparativă a diferitor scoruri cu abilități predictive pentru rezultatele tratamentului unui pacient cu traumatisme severe, rezultatul net fiind identificarea modelelor predictive uzuale/alternative cu abilitatea predictivă optimă

pentru populația studiată, instrumentul de bază fiind regresia multiplă, folosită în ambele variante – univariată pentru pregătirea datelor, precum și multivariată pentru analiza complexă a predictorilor, elaborarea modelelor, precum și evaluarea comparativă a caracteristicilor acestora.

O informație adițională privind identificarea predictorilor pentru rezultatele tratamentului a fost adusă de către un studiu clinic prospectiv analitic. Acesta a arătat perspectivele utilizării biomarkerilor și anume a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze, participanților activi ai proceselor fiziopatologice din cadrul traumatismelor severe, în prezicerea rezultatelor tratamentului (obiectivul 9), precum și îmbunătățirea calității modelelor, instrumentul fiind analiza complexă a covariatelor prin reducerea dimensiunii (analiza factorială), modelele elaborate prin analiza de regresie multivariată având caracteristici mai bune comparativ cu modelele elaborate anterior.

Studiul experimental a fost realizat pentru a soluționa obiectivele 7 și 8 privind modelarea leziunilor „la distanță”, în afara focarului traumatic primar, care reduc rezervele funcționale cu apariția insuficiențelor organice, inclusiv și MODS. Are avantaj față de studiile clinice din domeniul acesta, deoarece permite de a vizualiza un răspuns standartizat al sistemului imun în condiții reale de timp, utilizând analiza histologică a țesuturilor prelevate după sacrificarea animalului experimental. În cercetarea de față, precum și în studiul clinic prospectiv analitic, a fost utilizată tehnica reducerii dimensiunii și extragerea factorilor latenți cu analiza indicatorilor per ansamblu, în formă de procese agresive sau protective, ceea ce este mult mai rațional, reieșind din relațiile complexe ale diferitor componente ale sistemului proteaze/antiproteaze. Rezultatele din cercetarea experimentală vor permite de a determina direcții noi în tratamentul și diagnosticul unui pacient cu traumatism sever în vederea profilaxiei sau tratamentului leziunilor „la distanță”.

În cercetările efectuate au fost realizate utilizând tehnici multivariate de analiza datelor – regresie logistică și regresie liniară. Aceste pot fi aplicată pentru variatate tipuri de date în conformitate cu principiile expuse în capitolul dat. Tehnica regresiei, fiind o metodă analitică de prelucrare a datelor, prezintă mai multe avantaje, având opțiuni de includere a covariatelor potențiale în model, estimarea efectelor covariatelor incluse, principalul avantaj constă în ajustarea predictorilor din model pentru alte covariate și estimarea efectului „real” al predictorului studiat, mai ales dacă prezintă coeficientul de determinare aproape de 0.8. Mai mult decât atât, având informații privind evenimentul studiat, este posibil de a verifica diferite ipoteze privind managementul pacienților cu traumatisme severe în contextul modelelor elaborate, utilizând informații „de rutină”, colectate zi de zi.

Sinteza rezultatelor obținute va permite de a rezolva obiectivul 10, rezultatul fiind optimizarea conduitei traumatismelor severe precum și recomandările privind crearea Registrului de Traumă în Republica Moldova.

### **3. IDENTIFICAREA VARIABILELOR „EFICIENTE” PENTRU MODELAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE**

Modelarea rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces) unui pacient cu traumatisme severe, precum orice altă modelare, necesită o pregătire a variabilelor/covariatele potențiale prin estimarea preliminară puterii predictive acestora pentru variabila de interes prin analiza univariată. De asemenea, este important de evidențiat interacțiunile între diferite variabile în sensul evitării multicolinearității, când două covariate, fiind strâns asociate, reduc capacitatea predictivă a modelului eventual.

O metoda potrivită în cazul dat – determinarea formei relațiilor între covariatele și variabila dependentă binară (supraviețuire/deces) prin analiza regresiei univariate, urmată de analiza multivariată. Abordarea aceasta va permite de a găsi variabilele cu potențial maximal și de a pune bazele pentru elaborarea modelelor predictive alternative cu abilitatea de precizie a rezultatelor tratamentului în traumatismele severe.

În cadrul capitolului dat în calitate de predictorii au fost considerate datele biochimiei, ionogramei, indicatorii hemoleucogramei, sexul, vârsta, comorbiditățile (bolile cronice, precum și apariția pneumoniei în cadrul spitalizării în UTIR al IMSP IMU) analizate fără componenta anatomică, care a demonstrat abilitate de precizie în studiile anterioare [181]. Alegerea acestor variabile nu este la întâmplare. În primul rând, acești indicatori reflectă starea diferitor sisteme ale organismului, fiind incluse în unele scoruri menționate în capitolul 1. În al doilea rând, fiind parametrii de „rutină”, aceste informații sunt disponibile pentru fiecare pacient cu traumatism sever, internat în UTIR. În baza rezultatelor obținute vor fi propuse modele predictive potențiale, ajustate la genul biologic și vârstă.

#### **3.1. Analiza univariată a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului**

Cum a fost menționat în capitolul 2, numărul total al pacienților eligibili, conform criteriilor de includere/excludere, pentru cercetarea actuală a constituit 2651. Statisticile descriptive precum și analiza univariată a covariatele potențiale sunt concentrate în tabelul 3.1.

Reieșind din aceste date marea majoritate dintre pacienții cu traumatisme severe au fost internați în secția Reanimare (86.5% (95% IC 85.1, 87.7)). Letalitatea intraspitalicească pentru populația pacienților cu traumatisme severe studiați a constituit 29.95% (95% IC 28.24, 31.72), ceea ce este considerabil mai mare față de 19.1% – letalitatea celor cu ISS mai mare de 15 la nivel



instuțional din datele registrului german de traumă [184]. Desigur, este vorba despre datele brute și nu este exclus faptul, că standartizarea datelor va arăta alte relații. Totodată, cifrele obținute nu pot fi neglijate și încă o dată confirmă relevanța temei abordate. Marea majoritate din cohorta studiată au fost bărbații – 2036 de cazuri, ceea ce constituie 76.8% (95% IC 75.2, 78.4) din toate cazurile analizate. Sexul ca variabilă, în pofida așteptărilor, nu a arătat nici măcar o tendință de a fi un predictor pentru letalitate, analiza univariată având un rezultat negativ în sensul acesta (OR = 0.920, 95% IC 0.754, 1.122). Parametrul acesta, probabil, va arăta abilitatea de a prezice rezultatele tratamentului în contextul analizei multivariate, fiind ajustat la covariatele din modelul potențial.

Vârsta, luând în considerație o distribuție departe de una normală, a fost estimată prin Mn la nivel de 48 de ani (95% IC 47, 50), abaterea intercuartilă fiind 29. Pacienții decedați a prezentat o vârstă mai mare (Mn = 54 (95% IC 54, 57), AI = 26) comparativ cu cei care a supraviețuit (Mn = 43(95% IC 42, 46), AI = 30), covariata vârsta fiind un predictor pentru rezultatele tratamentului (OR = 0.975 95% IC 0.971, 0.980). Aceasta înseamnă că probabilitatea de a supraviețui se reduce cu aproximativ 2.5% la creșterea vârstei la un an. În cadrul studiului de față, vârsta, fiind o variabilă eficientă pentru rezultatul tratamentului, va fi utilizată ca valoare absolută, precum și în calitatea de variabilă transformată în conformitate cu scorurile traumatice aplicate sau de puterea predictivă optimală a variabilei în ecuație.

De asemenea, au fost luate în calcul și semnele clinice, evaluate în momentul primului contact a medicului anesteziolog cu pacientul, incluse în mai multe modele traumatice predictive (RTS, TRISS, ASCOT, NTRISS etc.), după cum urmează. Valoarea GCS (Glasgow Coma Scale) pacienților cu traumatisme severe tinde spre 13 puncte (valoarea Mn, 95% IC 13, 14), AI = 5. Evident, valoarea absolută a GCS a fost mai mare la supraviețuitori (Mn = 14 (95% IC 14, 15), AI = 3) față de cei decedați (Mn = 10 (95% IC 10, 11), AI = 7. Forma acestor relații a fost estimată cantitativ la nivel de OR = 1.360 (95% IC 1.320, 1.401) – modificarea GCS cu un punct modifică și probabilitatea de a supraviețui cu 36% (95% IC 32.0, 40.1). Totodată, analiza relațiilor valoarea GCS-supraviețuirea arată că există riscul pentru relații neuniforme, adică coeficientul descrie bine situația actuală pentru valorile mari al GCS, informații privind valorile mici – o sursa importantă a letalității fiind nedetalizată. Acestă este un semn că realitatea în cadrul modelelor alternative eventuale nu va fi reflectă și cu probabilitate foarte mare vor fi induse greșeli în cadrul predicției. Pentru a corecta aceste probleme posibile, paralel a fost efectuată transformarea variabilei GCS

**Tabel 3.1. Statistici descriptive și rezultatele analizei univariate a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului**

	OR (95% IC), analiza univariată	n	Deces, n=794		Supraviețuire, n=1857		Total, n=2651	
			Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)	n	Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)	n	Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)	
<b>Vârsta, ani</b>	0.975 (0.971, 0.980)	794	56 (54, 57), 26	1857	43 (42, 46), 30	2651	48 (47, 50), 29	
<b>Sex, bărbați</b>	0.920 (0.754, 1.122)	618	77.8 (74.8, 80.6)	1418	76.4 (74.4, 78.3)	2036	76.8 (75.2, 78.4)	
<b>GCS, puncte</b>	1.360 (1.320, 1.401)	794	10 (10, 11), 7	1857	14 (14, 15), 3	2651	13 (13, 14), 5	
<b>RR, min</b>	1.037 (1.013, 1.061)	794	18 (18, 19), 4	1857	18 (18, 19), 3	2651	18 (18, 19), 4	
<b>SPB, mmHg</b>	1.004 (1.001, 1.007)	794	120 (120, 130), 40	1857	120 (120, 125), 20	2651	120 (120, 125), 30	
<b>GCS<sub>rang</sub>, 3</b>	0.022 (0.008, 0.063)	794	4.7 (3.3, 6.5)	1857	0.2 (0.1, 0.6)	2651	1.5 (1.1, 2.1)	
<b>GCS<sub>rang</sub>, 4-5</b>	0.026 (0.014, 0.051)		10.9 (8.7, 13.4)		0.7 (0.4, 1.1)		3.6 (2.9, 4.4)	
<b>GCS<sub>rang</sub>, 6-8</b>	0.132 (0.102, 0.171)		28.5 (25.2, 32.0)		8.7 (7.4, 10.1)		14.4 (13.0, 15.9)	
<b>GCS<sub>rang</sub>, 9-12</b>	0.308 (0.242, 0.391)		24.1 (21.0, 27.4)		17.1 (15.3, 18.9)		19.1 (17.6, 20.7)	
<b>GCS<sub>rang</sub>, 13-15</b>	1		31.9 (28.4 -35.4)		73.4 (71.2, 75.5)		61.3 (59.3, 63.3)	
<b>RR<sub>rang</sub>, 0</b>	2.236 * 10 <sup>-10</sup>	794	1.4 (0.7, 2.5)	1857	0 (-)	2651	0.4 (0.2, 0.7)	
<b>RR<sub>rang</sub>, 1-5</b>	0.151 (0.053, 0.429)		1.8 (1.0, 3.1)		0.3 (0.1, 0.7)		0.7 (0.4, 1.2)	
<b>RR<sub>rang</sub>, 6-9</b>	0.205 (0.119, 0.353)		5.7 (4.1, 7.7)		1.3 (0.8, 1.9)		2.5 (1.9, 3.2)	
<b>RR<sub>rang</sub>, &gt;30</b>	0.135 (0.036, 0.512)		1.2 (0.6, 2.3)		0.2 (0.1, 0.5)		0.5 (0.3, 0.8)	
<b>RR<sub>rang</sub>, 10-29</b>	1		89.8 (87.3, 92.0)		98.2 (97.5, 98.8)		95.9 (95.0, 96.6)	
<b>SPB<sub>rang</sub>, 0</b>	2,2923* 10 <sup>-10</sup>	794	0.7 (0.3, 1.6)	1857	0 (-)	2651	0.2 (0.1, 0.5)	
<b>SPB<sub>rang</sub>, 1-49</b>	0.023 (0.003, 0.175)		2.3 (1.4, 3.6)		0.1 (0, 0.3)		0.7 (0.4, 1.1)	
<b>SPB<sub>rang</sub>, 50-75</b>	0.378 (0.252, 0.567)		7.1 (5.4, 9.2)		3.0 (2.3, 3.9)		4.2 (3.4, 5.1)	
<b>SPB<sub>rang</sub>, 76-89</b>	0.552 (0.376, 0.808)		6.8 (5.1, 8.9)		4.2 (3.3, 5.2)		5.0 (4.1, 5.9)	
<b>SPB<sub>rang</sub>, &gt;90</b>	1		83.1 (80.1, 85.7)		92.8 (91.4, 93.9)		89.9 (88.7, 91.1)	
<b>Secție, Reanimare/ Terapie Intensivă</b>	5.089 (3.504, 7.392)	762	96.0 (94.4, 97.2)	1530	82.4 (80.6, 84.1)	2292	86.5 (85.1, 87.7)	
		32	4.0 (2.8, 5.6)	327	17.6 (15.9, 19.4)	359	13.5 (12.3, 14.9)	
<b>Proteina totală, g/l</b>	1.048 (1.037, 1.058)	794	55 (55, 56), 12	1857	60 (60, 61), 12	2651	58 (58, 59), 13	
<b>Urea, mmol/l</b>	0.917 (0.899, 0.936)	794	6.8 (6.5, 7.2), 5.7	1857	5.5 (5.4, 5.7), 3.3	2651	5.8 (5.7, 6), 3.9	

<b>Creatinina, μmol/l</b>	0.990 (0.988, 0.993)	794	98 (96, 102), 51	1857	87 (86, 89), 30	2651	90 (89, 92), 35
<b>ALT, U/l</b>	0.998 (0.997, 0.999)	794	33 (31, 36), 39	1857	29 (28, 31), 35	2651	31 (30, 33), 37
<b>AST, U/l</b>	0.998 (0.997, 0.999)	794	51 (47, 57), 68.5	1857	39 (38,42), 43	2651	42 (41, 44), 51
<b>AST/ALT</b>	0.873 (0.805, 0.946)	794	1.56 (1.48, 1.65), 0.99	1875	1.35 (1.31, 1.40), 0.9	2651	1.41 (1.38, 1.44), 0.99
<b>Bilirubina, μmol/l</b>	0.984 (0.977, 0.991)	794	12 (12, 14), 12	1857	12 (12, 13), 8	2651	12 (12, 13), 9
<b>Bilirubina<sub>conjugata</sub>, μmol/l</b>	0.952 (0.935, 0.968)	794	3 (3, 4), 3	1857	2 (2, 3), 2	2651	2 (2, 3), 3
<b>Na<sup>+</sup>, mmol/l</b>	0.938 (0.915, 0.953)	794	146 (146,147.6), 9	1857	144 (144, 145), 6	2651	144 (144, 145), 7
<b>K<sup>+</sup>, mmol/l</b>	1.398 (1.157, 1.688)	794	4.1 (4.1, 4.3), 0.9	1857	4.3 (4.3, 4.4), 0.8	2651	4.2 (4.2, 4.3), 0.81
<b>Cl<sup>-</sup>, mmol/l</b>	0.951 (0.938, 0.966)	794	114 (113, 116), 11	1857	110 (110, 111), 9	2651	111 (111, 112), 10
<b>Glucosa, mmol/l</b>	0.873 (0.847, 0.899)	794	7 (6.8, 7.3), 4.2	1857	6.1 (6, 6.3), 2.5	2651	6.3 (6.2, 6.4), 2.9
<b>Fibrinogen, g/l</b>	0.945 (0.896, 0.997)	794	3.1 (3.1, 3.3), 1.9	1857	3.1 (3.1, 3.3), 1.5	2651	3.1 (3.1, 3.3), 1.5
<b>Protrombina, %</b>	1.030 (1.023, 1.038)	794	82 (82, 84), 16	1857	87 (87, 88), 15	2651	85 (85, 86), 15
<b>INR</b>	0.414 (0.272, 0.629)	794	1.24 (1.23, 1.27), 0.25	1857	1.18 (1.17, 1.19), 0.21	2651	1.19 (1.19, 1.2), 0.22
<b>Hb, g/l</b>	1.014 (1.011, 1.018)	794	122 (120, 124), 33	1857	129 (128, 131), 29	2651	127 (126, 129), 32
<b>Trombocite, n</b>	1.000 (0.999, 1.001)	794	200 (192, 209),102	1857	198 (194, 204), 100	2651	198 (194, 203), 100
<b>Leucocite, 10<sup>9</sup>/l</b>	0.994 (0.978, 1.009)	794	12.2 (11.7, 12.7), 7	1857	11.7 (11.5, 12), 5.8	2651	11.8 (11.6, 12.2), 6.1
<b>Metamielocite, %</b>	0.726 (0.676, 0.780)	794	1 (1, 2), 2	1857	0 (-), 1	2651	0 (-), 1
<b>Mielocite, %</b>	0.829 (0.766, 0.898)	794	0 (-), 1	1857	0 (-), 1	2651	0 (-), 0
<b>Segmentate, %</b>	1.018 (1.010, 1.026)	794	67 (66, 68), 16	1857	69 (69, 70), 15	2651	68 (68, 69), 15
<b>Nesegmentate, %</b>	0.968 (0.959, 0.977)	794	13 (12, 15), 12	1857	10 (10, 11), 10	2651	11 (11, 12), 11
<b>Neutrofile juvenile, %</b>	0.960 (0.952, 0.969)	794	15 (14, 16), 13	1857	11 (11, 12), 11	2651	12 (12, 13), 12
<b>NJ, &gt;10%</b>	0.434 (0.357, 0.528)	435	67.7 (64.0, 71.2)	674	47.6 (45.0, 50.2)	1109	53.9 (51.7, 56.0)
<b>Limfocite, %</b>	1.015 (1.002, 1.028)	794	10 (10, 11), 9	1857	12 (12, 13), 11	2651	11 (11, 12), 10
<b>Monocite, %</b>	1.022 (0.995, 1.049)	794	5 (5, 6), 5	1857	5 (5, 6), 5	2651	5 (5, 6), 5
<b>Eozinofile, %</b>	0.990 (0.943, 1.040)	794	1 (1, 2), 1	1857	1 (1, 2), 2	2651	1 (1, 2), 2
<b>Bazofile, %</b>	1.020 (0.945, 1.101)	794	0 (-), 0	1857	0 (-), 0	2651	0 (-), 0

*Nota: OR – raportul șanselor, 95% IC - 95% intervalul de încredere, Mn – mediana, AI - abaterea intercuartilă*

într-o variabilă de rang (categorizarea fiind propusă de autorii scorului RTS<sup>1</sup>), ceea ce a îmbunătățit în final valoarea predictivă a GCS. Având în total cinci categorii, ultima categorie cu valoarea maximală a fost considerată ca punct de referință ( $GCS_{rang}$  între 13 și 15 puncte). Trecerea consecutivă de la o categorie mai mare la o categorie mai mică reduce semnificativ valoarea OR (raportul șanselor). Pentru  $GCS_{rang}$  aceste valori au constituit 1, 0.308 (95% IC 0.242, 0.391), 0.132 (95% IC 0.102, 0.171), 0.026 (95% IC 0.014, 0.051), 0.022 (0.008, 0.063) pentru  $GCS_{rang}$  13-15,  $GCS_{rang}$  9-12,  $GCS_{rang}$  6-8,  $GCS_{rang}$  4-5 și  $GCS_{rang}$  3, respectiv. Cum poate fi observată, ipoteza expusă mai sus a fost una corectă și relațiile  $GCS_{rang}$  nu sunt uniforme, dar, în schimb, după interpretarea GCS ca variabilă de rang sunt descrise relațiile și estimate coeficienții pentru fiecare categorie. În afara de aceasta, este important de menționat și aspectul practic care constă în faptul că uneori sunt dificultăți în determinarea valorilor absolute a GCS, procedură descrisă denivelând aceste probleme.  $GCS_{rang}$  4-5 și  $GCS_{rang}$  3 nu diferă din punct de vedere cantitativ și reduc probabilitatea de supraviețuire în jur de 40 de ori față de șansele unui pacient din categoria  $GCS_{rang}$  13-15,  $GCS_{rang}$  6-8 (7.6 de ori) și  $GCS_{rang}$  9-12 (3.2 de ori) având șanse de supraviețuire de 7.6 și 3.2 mai mici, respectiv.

Valorile RR (rata respiratorie) la internare tinde la valoarea de 18 (Mn) respirații pe minut (95% IC 18, 19), AI = 4. Interesant este faptul, că diferența între pacienții decedați (Mn = 18, (95% IC 18, 19), AI = 4) și supraviețuitori este practic insensibilă (Mn = 18, (95% IC 18, 19), AI = 3), OR fiind estimat la nivel de 1.037 (95% IC 1.013, 1.061). Problema relațiilor neuniforme este și mai acută față de GCS, deoarece valorile normale sunt plasați în mijlocul amplitudinii valorilor posibile. Transformarea (categorizarea) datelor a arătat următoarele rezultate. Valoarea  $RR_{rang}$  10-29 a fost considerată ca valoare de referință (OR = 1) și a fost semnificativ diferită după efectele asupra ratei de supraviețuire față de toate categoriile formate, același lucru este valabil și pentru  $RR_{rang}$  0. În același timp, trei categorii rămase nu prezintă diferențe una față de altă, fiind diferite față de  $RR_{rang}$  10-29 și  $RR_{rang}$  0, micșorând probabilitatea de supraviețuire de 5 - 6 ori ( $RR_{rang}$  1-5 OR = 0.151 (95% IC 0.053, 0.429),  $RR_{rang}$  6-9 OR = 0.205 (95% IC 0.119, 0.353) și  $RR_{rang}$  >30 OR = 0.135 (95% IC 0.036, 0.512) față de categoria de referință, intervalele de încredere având amplitudini mari. Acesta, în perspectivă, poate fi o cauză de excludere a acestei variabile din ecuația pentru prezicerea rezultatelor tratamentului la pacienții cu traumatisme severe.

Valorile presiunii arteriale sistolice (SPB) la internarea unui pacient cu traumatisme severe au fost estimate la nivel de 120 mmHg (Mn) (95% IC 120, 125), AI = 30, nivelul absolut fiind egal pentru cei supraviețuitori, diferența este evidențiată numai pentru indicatorul de împrăștiere (Mn

---

<sup>1</sup> Informații detalizate pot fi găsite în capitolul 1, compartimentul *Scoruri traumatice fiziologice*

= 120 (95% IC 120, 125), AI = 20) și cei decedați (Mn = 120 (95% IC 120, 125), AI = 40). Efectul SBP a fost estimat la nivelul OR = 1.004 (95% IC 1.001, 1.007) – fluctuațiile SBP cu 1mmHg sunt asociate cu fluctuațiile ratei de supraviețuire cu 0.4%, rezultatele probabil ne semnificative din punct de vedere clinic. Similar cu GCS și RR a fost efectuată categorizarea, SPB > 90 mmHg, fiind o valoare de referință (OR = 1). Raportul șanselor a constituit 0.552 (95% IC 0.376, 0.808), 0.378 (95% IC 0.252, 0.567), 0.023 (95% IC 0.003, 0.175),  $2.2923 \cdot 10^{-10}$  pentru SPB<sub>rang</sub> 76-89 mmHg, SPB<sub>rang</sub> 50-75 mmHg, SPB<sub>rang</sub> 1-49 mmHg și SPB<sub>rang</sub> 0 mmHg, respectiv, comparativ cu SPB<sub>rang</sub> > 90 mmHg (OR = 1). Important de menționat despre categoriile SPB<sub>rang</sub> 76-89 mmg și SPB<sub>rang</sub> 50-75 mmHg, care, fiind diferite față de categoria standard, nu diferă semnificativ una de altă, celelalte categorii având diferențe semnificative, 95% intervalele de încredere fiind mai înguste comparativ cu categoriile RR.

Hemoleucograma, analiza biochimică standard și ionograma efectuate la internare completează tabloul descris mai sus. Important de menționat unele tendințe determinate în cadrul studiului de față, caracteristice traumatismului sever. A fost constatată hiperglicemia (Mn = 6.3 (95% IC 6.2, 6.4) AI = 2.9), valorile la pacienții decedați fiind semnificativ mai mare (Mn = 7.0 (95% IC 6.8, 7.3), AI = 4.2 comparativ cu Mn = 6.1 (95% IC 6.0, 6.3) AI = 2.5), efectul estimat OR = 0.873 (95% IC 0.847, 0.899). Valoarea protrombinei pentru populația studiată a fost estimată la nivel de 85 (Mn, 95% IC 85, 86), AI = 15), fiind mai mică de 80% la 30% dintre respondenți. Evaluarea comparativă a valorilor protrombinei a arătat nivel redus pentru decedați (Mn = 82 (95% IC 82, 84) AI = 16 comparativ cu Mn = 87 (95% IC 87, 88) AI = 15), modificarea parametrului cu 1% fiind asociată cu oscilațiile probabilității de supraviețuire cu 3% (OR = 1.030 (95% IC 1.023, 1.038). De asemenea, a fost constatată creșterea INR (Mn = 1.19, 95% IC (1.19, 1.2), AI = 0.22), valoarea fiind mai mică la supraviețuitori (Mn = 1.18 (95% IC 1.17, 1.19), AI = 0.21 comparativ cu Mn = 1.24 (95% IC 1.23, 1.27), AI = 0.25), OR = 0.414 (95% IC 0.272, 0.629). În plus a fost constatată creșterea numărului leucocitelor – un semn ale inflamației aseptice în condițiile traumatismelor severe Mn = 11.8 (95% IC 11.6, 12.2), AI = 6.1, neutrofilie cu limfopenie și deviere spre stângă a formulei leucocitare. Apariția formelor juvenile prezintă interes din punct de vedere a predicției. Creșterea metamielocitelor sau mielocitelor a fost asociată negativ cu rata de supraviețuire (OR = 0.726 (95% IC 0.676, 0.780) și OR = 0.829 (95% IC 0.766, 0.898), respectiv). La 53.9% (95% IC 51.7, 56.0) din populația studiată neutrofilele juvenile au fost mai mult de 10%. Trombocitele nu au demonstrat semnificații (OR = 1.000 (95% IC 0.999, 1.001)), concentrația Hb, g/l fiind mai mică la pacienții cu rezultatul negativ (Mn = 122 (95% IC 120, 124), AI = 33 față de Mn = 129 (95% IC 128, 131), AI = 29) cu efect OR = 1.014 (95% IC 1.011, 1.018) – scăderea Hb cu 1 g/l reduce probabilitatea de supraviețuire cu 1.4%.

Parametrii biochimiei standard, precum și indicatorii ionogramei, cum arată analiza univariată, prezintă o sursă potențială pentru biomarkerii/predictorii rezultatelor tratamentului, totalitatea parametrilor arătând semnificații. Urea (OR = 0.917 (95% IC 0.899, 0.936)), creatinina (OR = 0.990 (95% IC 0.988, 0.993)), ALT (OR = 0.998 (95% IC 0.997, 0.999)), AST (OR = 0.998 (95% IC 0.997, 0.999)), bilirubina (OR = 0.984 (95% IC 0.977, 0.991)), bilirubina<sub>conjugată</sub> (OR = 0.952 (95% IC 0.935, 0.968)), proteina generală (OR = 1.048 (95% IC 1.037, 1.058)), protrombina (OR = 1.030 (95% IC 1.023, 1.038)), fibrinogenul (OR = 0.945 (95% IC 0.896, 0.997)), concentrația Na<sup>+</sup> (OR = 0.938 (95% IC 0.915, 0.953)) și concentrația Cl<sup>-</sup> (OR = 0.951 (95% IC 0.938, 0.966)) au arătat modificările probabilității de supraviețuire mai puțin de 10% și pot fi considerate predictorii cu potențial redus. În același timp, valoarea aceasta pentru INR, concentrația glucozei și concentrația K<sup>+</sup> au fost peste valoarea menționată (OR = 0.414 (95% IC 0.272, 0.629), OR = 0.873 (95% IC 0.847, 0.899) și OR = 1.398 (95% IC 1.157, 1.688)), respectiv, fiind biomarkerii potențiali pentru variabila de interes. Totodată, este important de menționat că în cadrul analizei multivariate, când totalitatea parametrilor va fi evaluată simultan, coeficienții pot fi modificate, din aceste considerente rezultatele obținute au valoare orientativă, nu mai mult.

### **3.2. Analiza complexă (multivariată) a parametrilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului în traumatismele severe**

Analiza univariată a evidențiat un set de variabile potențiale pentru modelarea rezultatelor tratamentului din diferite surse, cum ar fi: semnele clinice, biochimia, ionograma, hemoleucograma și datele demografice. Pe o parte aceste date sunt valoroase, deoarece ne permit să determinăm variabilele potențiale pentru un model predictiv cu caracteristici optime sau să determinăm direcții pentru cercetări ulterioare. În același timp, apare întrebarea care este puterea predictivă a parametrilor menționați analizați împreună. Răspunsul poate fi obținut prin aplicarea analizei multivariate cu elaborarea modelelor predictive. La etapa această așteptările nu sunt mari, deoarece, reieșind din analiza univariată, puterea predictivă a acestora este medie sau mică.

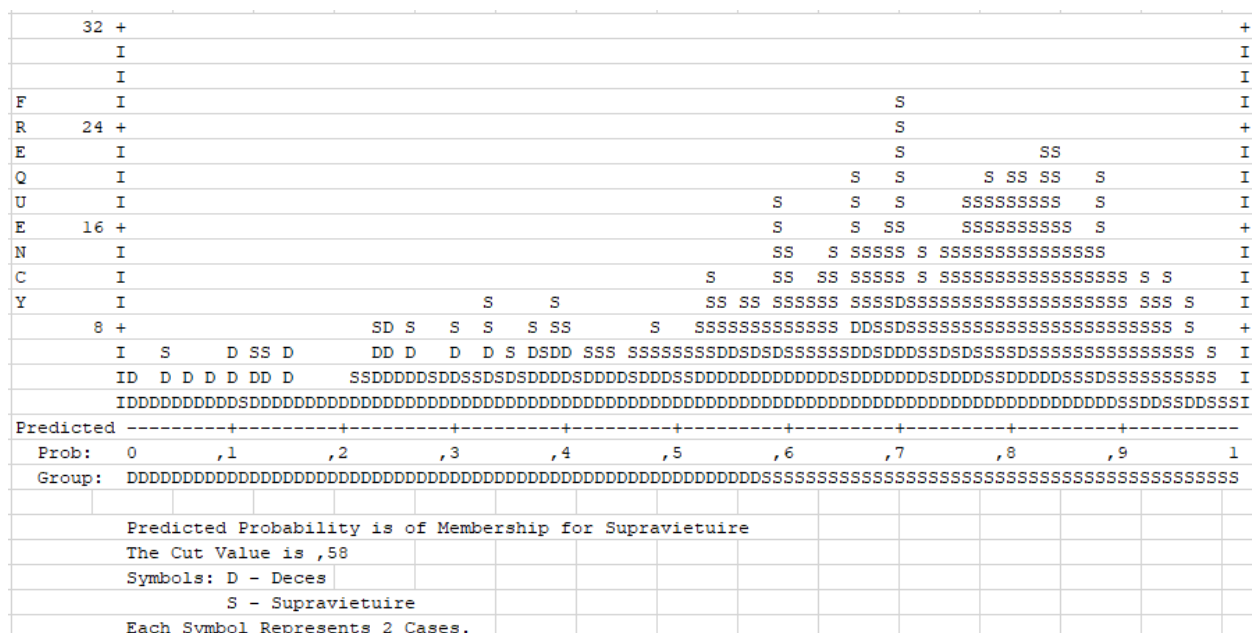
#### ***3.2.1. Modelul predictiv pentru rezultatele tratamentului în baza biochimiei, ionogramei și hemoleucogramei***

Analizând datele preliminare, precum și relațiile între parametrii incluși în model pentru evitarea efectului multicolarității, din analiză au fost eliminate bilirubina din cauza asocierii acesteia cu bilirubina<sub>conjugată</sub>, variabilele % segmentate, % limfocite și % monocitele asociate cu % nesegmentate, protrombina care a arătat corelații cu INR, criteriul fiind coeficientul de asociere mai mare de 0.8 și impactul variabilei în cadrul analizei univariate asupra variabilei de interes (supraviețuire/deces).

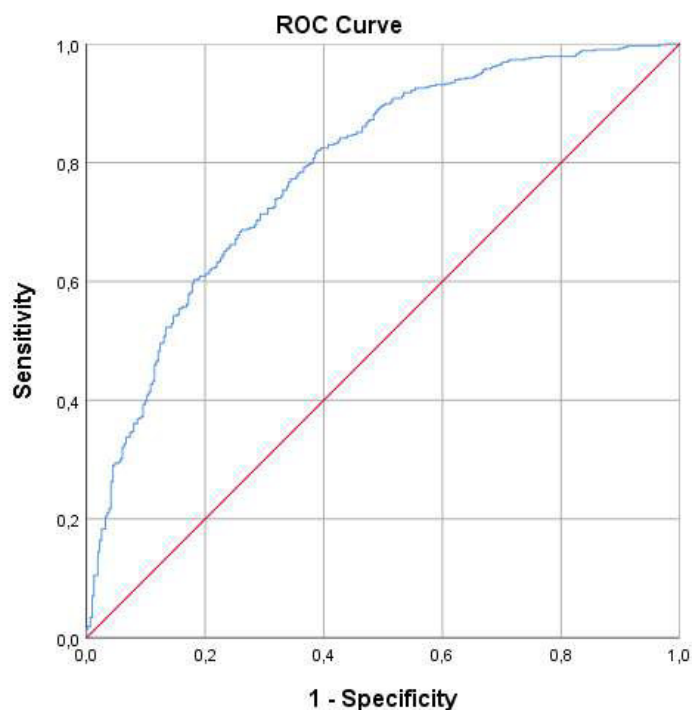
Modelul final obținut prezintă o capacitate de a prezice probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu traumatisme severe în baza parametrilor biochimici, ionogramei de rutină și indicatorilor hemoleucogramei ajustate la vârsta și genul biologic, datele fiind colectate la internare în UTIR. Pentru a iniția elaborarea modelului au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (parametrii biochimici, ionograma de rutină, indicatorii hemoleucogramei, genul biologic, vârsta) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 220.373$ ,  $df = 12$ ,  $p < 0.001$ , nivelul semnificației fiind  $0.05/3 = 0.017$ ). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului propus.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.315 (31.5%) și poate fi interpretată ca o valoare „insuficientă”, deoarece variabilele din model explică aproximativ o treime din dispersia variabilei de interes, având un risc mare de efectele ascunse (cofounders).

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare adecvată,  $\chi^2 = 4.009$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.856$ , deși modelul poate fi evaluat în continuare, rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplituda scorurilor prezise.



**Fig. 3.1. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza parametrilor biochimici de rutină, ionogramei și indicatorilor hemoleucogramei ajustate la vârsta și genul biologic**



**Fig. 3.2. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza parametrilor biochimici de rutină, ionogramei și indicatorilor hemoleucogramei ajustate la vârsta și genul biologic**

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 61.5% și 81.3%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 73.9%. Rezultatele au fost obținute după optimizare prin modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.58 (Figura 3.1).

Suprafața sub Curba ROC pentru modelul propus a constituit 0.789, cu 95% interval de încredere (0.757, 0.821 și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3.2).

Modelul include constanta ( $B = 11.215$ ), vârsta, ani ( $B = -0.028$ ), sexul, bărbat ( $B = -0.995$ ), completate de % metamielocite și % mielocite ( $B = -0.123$  și  $B = -0.179$ , respectiv) din parametrii hemoleucogramei și concentrația proteinei generale ( $B = 0.032$ ), ureei ( $B = -0.033$ ), creatininei ( $B = -0.004$ ), bilirubinei conjugate ( $B = -0.044$ ), glucozei ( $B = -0.104$ ),  $\text{Na}^+$  ( $B = -0.043$ ),  $\text{K}^+$  ( $B =$

$0.421$ ),  $\text{Cl}^-$  ( $B = -0.037$ ) din componentele biochimiei și ionogramei. Ceilalți parametri nu au prezentat efect semnificativ și desigur, nu au intrat în modelul final (Tabelul 3.2, secțiunea a). Este important de menționat faptul, că unii predictorii având efect redus în cadrul analizei multivariate au arătat semnificații în cadrul analizei univariate. Spre exemplu, concentrația proteinei generale având efect mic ( $\text{OR} = 1.048$  (95% IC 1.037, 1.058)), a păstrat semnificația și valoarea efectului ( $\text{OR} = 1.033$  (95% 1.014 1.052)). Totodată INR, având efect maximal ( $\text{OR} = 0.414$  (95% IC 0.272, 0.629) dintre toți parametrii, nu a arătat semnificații în modelul multivariat.



Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea de supraviețuire în traumatismele severe a arătat stabilitatea coeficienților, valorile absolute și semnele fiind fără schimbări (Tabelul 3.2, secțiunea b). Important de menționat faptul, că între variabilele din ecuație nu sunt asocieri strânse (lipsa colinearității) – o condiție importantă pentru a considera modelul elaborat.

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-b}} \text{ (formula 3.1), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatismele severe

$b = 11.215 - 0.028 \times \text{vârsta, ani} - 0.995 \times \text{sex, bărbat} - 0.123 \times \% \text{ metamielocite} - 0.179 \times \% \text{ mielocite} + 0.032 \times \text{proteina generală} - 0.033 \times \text{urea} - 0.004 \times \text{creatinina} - 0.044 \times \text{bilirubina}_{\text{conjugata}} - 0.104 \times \text{glucoza} - 0.043 \times \text{Na}^+ + 0.421 \times \text{K}^+ - 0.037 \times \text{Cl}^-$

$e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Totalitatea predictorilor cu excepția concentrației proteinei generale și concentrației potasiului (OR = 1.523 (95% IC 1.199, 1.934), efect stabil) a prezentat o asociere negativă cu rata de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever. Efectul vârstei comparativ cu analiza univariată nu s-a schimbat substanțial (OR = 0.973 (95% IC 0.963, 0.982) comparativ cu OR = 0.975 (95% IC 0.971, 0.980)). În schimb, sexul masculin comparativ cu analiza univariată a prezentat semnificații cu OR = 0.370 (95% IC 0.244, 0.560), bărbații având de 2.7 ori șanse mai mici de a supraviețui comparativ cu femeile, celelalte covariate fiind fără schimbări esențiale. Dacă efectul vârstei poate fi explicat prin reducerea rezervelor fiziologice și apariția bolilor cronice concomitente, efectul genului biologic masculin cel mai probabil este legat de diagnostic, o altă explicație fiind particularitățile fiziologice. Efectul proteinei generale ca predictor pentru rata de supraviețuire a fost estimat cantitativ la valoarea de 3.3% (95% IC 1.4, 5.2) pentru fiecare unitate (g/l). Explicația probabilă ar fi fluctuațiile reduse al volumului circulant sangvin, precum și schimbul ne semnificativ între compartimentele lichidiene. Urea și creatinina, substanțele indicatoare pentru starea funcțională a sistemului excretor, de asemenea, au arătat efect negativ semnificativ având un impact redus din punct de vedere cantitativ (OR = 0.968 (95% IC 0.937, 1.000) și OR = 0.996 (95% IC 0.993, 0.999), respectiv). Probabil, aceasta este o altă explicație, decât vârsta, referitor la expresia rezervelor funcționale ale sistemului excretor, deoarece efectele nu s-au schimbat comparativ cu analiza univariată. Oscilațiile indicatorilor ionogramei prezintă reflectarea posibilă a activării sistemului simpato-adrenal. Acest sistem prezintă efect activator pentru sistemul renin-andiotenzin-aldosteron cu reducerea consecutivă concentrației potasiului).

**Tabelul 3.2. Variabilele în ecuația din modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza parametrilor biochimici de rutină și indicatorilor hemoleucogramei ajustate la vârsta și genul biologic. SPSS Output 23**  
**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Vârsta	-0.028	0.005	31.776	1	0.000	0.973	0.963	0.982
Bărbat	-0.995	0.212	22.047	1	0.000	0.370	0.244	0.560
Proteina totală	0.032	0.009	11.657	1	0.001	1.033	1.014	1.052
Urea	-0.033	0.016	3.937	1	0.047	0.968	0.937	1.000
Creatinina	-0.004	0.002	5.951	1	0.015	0.996	0.993	0.999
Bilirubina <sub>conjugata</sub>	-0.044	0.015	8.836	1	0.003	0.957	0.929	0.985
Na <sup>+</sup>	-0.043	0.014	9.004	1	0.003	0.958	0.932	0.985
K <sup>+</sup>	0.421	0.122	11.917	1	0.001	1.523	1.199	1.934
Cl <sup>-</sup>	-0.037	0.012	10.066	1	0.002	0.964	0.942	0.986
Glucoza	-0.104	0.026	15.430	1	0.000	0.901	0.856	0.949
Metamielocite	-0.123	0.042	8.673	1	0.003	0.884	0.815	0.960
Mielocite	-0.179	0.065	7.543	1	0.006	0.836	0.736	0.950
Constant	11.215	1.927	33.880	1	0.000	74243.863		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrap pentru variabile incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
Vârsta	-0.028	0.000	0.005	0.001	-0.039	-0.018
Bărbat	-0.995	-0.021	0.217	0.001	-1.454	-0.580
Proteina totală	0.032	0.001	0.010	0.001	0.013	0.053
Urea	-0.033	-0.005	0.022	0.058	-0.092	-0.006
Creatinina	-0.004	0.000	0.001	0.011	-0.007	-0.001
Bilirubina <sub>conjugata</sub>	-0.044	-0.002	0.015	0.003	-0.077	-0.018
Na <sup>+</sup>	-0.043	-0.002	0.015	0.002	-0.076	-0.016
K <sup>+</sup>	0.421	0.010	0.127	0.001	0.186	0.677
Cl <sup>-</sup>	-0.037	0.000	0.012	0.004	-0.061	-0.014
Glucoza	-0.104	-0.001	0.026	0.001	-0.157	-0.053
Metamielocite	-0.123	-0.025	0.085	0.091	-0.355	-0.036
Mielocite	-0.179	-0.014	0.086	0.010	-0.397	-0.062
Constant	11.215	0.308	2.073	0.001	7.868	16.005

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Dacă severitatea leziunii este relativ mai mică, atunci și activitatea sistemului simpato-adrenal de asemenea este una redusă, potasiului fiind în concentrație mai mare. O altă explicație posibilă concentrației crescute de potasiu la pacienții supraviețuitori (OR = 1.523 (95% IC 1.199, 1.934) este fluctuațiile reduse ale concentrației ionilor de H<sup>+</sup> intracelular, care, are proprietatea de

a fi schimbat cu  $K^+$ . Astfel, concentrația potasiului poate fi redusă prin redistribuirea și schimbul cu ionii de hidrogen din interiorul celulei. Concentrația glucozei, de asemenea fiind afectată de activitatea sistemului simpato-adrenal, prezintă un efect negativ, creșterea acestuia cu 1 mmol/l reduce rata de supraviețuire cu aproape 9.9% (95% IC 5.1, 14.4). Concentrația crescută  $Na^+$  și  $Cl^-$  la pacienții decedați (OR = 0.958 (95% IC 0.932, 0.985) și OR = 0.964 (95% IC 0.942, 0.986)) poate fi explicată prin creșterea permeabilității capilarelor, prin redistribuirea lichidelor din compartimentele lichidiene și/sau prin activarea sistemului renin-angiotenzin-aldosteron cu reținerea sodiului. Două elemente din hemoleucogramă – metamielocite (OR = 0.884 (95% IC 0.815, 0.960) și mielocite (OR = 0.836 (95% IC 0.736, 0.950)), prezintă expresia inflamației aseptice, caracteristice traumatismelor severe.

În concluzie poate fi menționat, că modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza parametrilor biochimici de rutină, ionogramei și indicatorilor hemoleucogramei ajustate la vârsta și genul biologic a inclus vârsta, genul biologic masculin, concentrației proteinei generale, ureei, creatininei, bilirubinei<sub>conjugata</sub>,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , glucozei, % metamielocite și % mielocite, modelul fiind stabil și bine calibrat. Covariatele din modelul elaborat prezintă explicații din punct de vedere a fiziopatologiei traumatismelor severe sau a politraumatismelor, având semne logice în fața coeficienților săi. Totodată, având indicatorii reduși pentru coeficientul de determinare și a specificității, modelul elaborat necesită completare prin includerea altor variabile eficiente (comorbidități, GCS, RR, SBP și/sau componenta anatomică).

### ***3.2.2. Modelul predictiv pentru rezultatele tratamentului în baza comorbidităților***

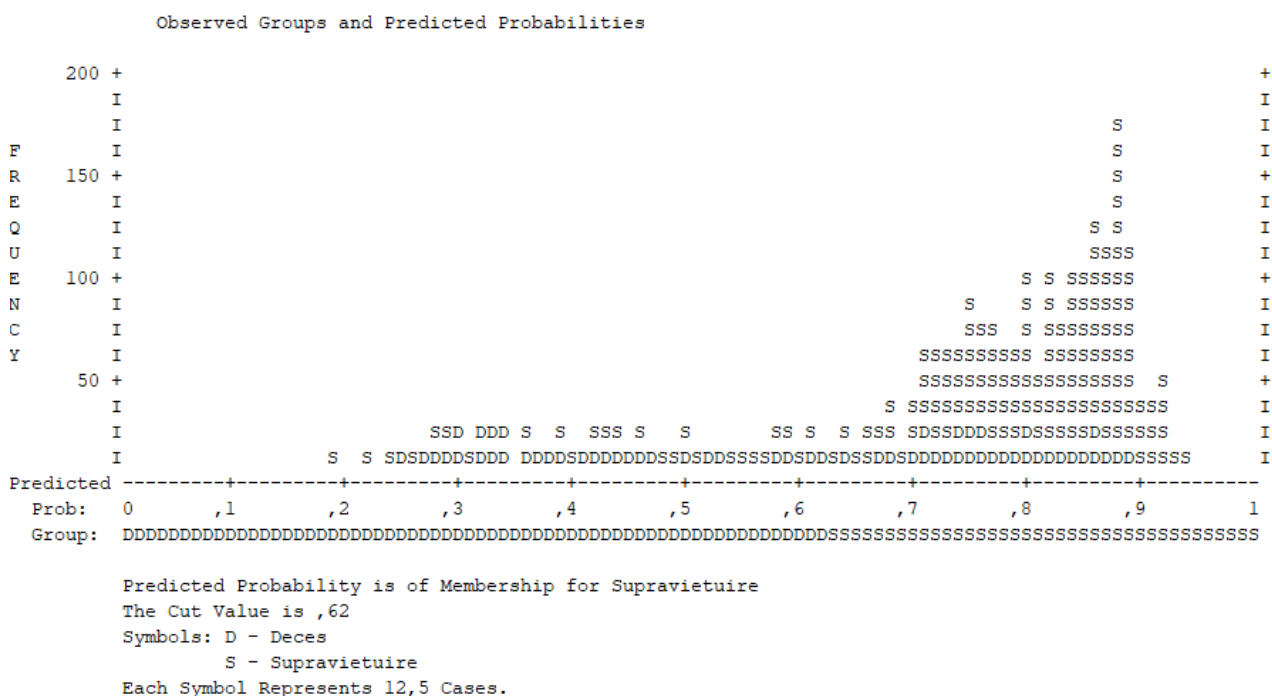
Analiza univariată a predictorilor din compartimentul patologiilor concomitente cronice și/sau a unităților nozologice acute/în acutizare a evidențiat următorii predictorii potențiali pentru rezultatele tratamentului (tabelul 3.3). Cea mai importantă covariată, din punct de vedere a numărului respondenților pozitivi la pacienții decedați, – dezvoltarea pneumoniei – este diagnosticată pentru 54.4% (95% IC 50.7, 57.6) dintre pacienții decedați comparativ cu 12.7% (95% IC 11.3, 14.3) la supraviețuitori (OR = 0.172 (95% IC 0.141, 0.209)), ceea ce înseamnă că acest predictor reduce probabilitatea de a supraviețui pentru un pacient cu traumatism sever aproximativ cu 5.8 de ori, fiind constatat la 600 de respondenți, ceea ce reprezintă 22.6% (95% IC 21.1, 24.3) din totalitatea cazurilor cercetării actuale. Totodată, pneumonia este diagnosticată pe parcursul spitalizării și nu poate fi considerată pentru modelul predictiv estimat în primele 24 de ore și din contra, având impact foarte mare asupra rezultatelor tratamentului, a fost transferată în categoria indicatorilor de evoluție împreună cu necesitatea ventilației mecanice prelungite și poate fi util în elaborarea unui model general al evoluției pacienților cu traumatisme severe. Următoarele

două covariate care au arătat semnificații au fost bolile hipertensive și bolile ischemice ale inimii, diagnosticate la 438 și 327 de respondenți, ceea ce constituie 16.5% (95% IC 15.1, 18.0) și 12.3% (95% IC 11.1, 13.6) din unități statistici incluse în cercetare, respectiv. În același timp, din punct de vedere cantitativ, bolile ischemice ale inimii au prezentat un impact mai mare față de bolile hipertensive, având OR = 0.493 (95% IC 0.390, 0.625), fiind diagnosticat la 18.1% (95% IC 15.6, 20.9) din respondenții decedați comparativ cu 12.3% (95% IC ) la supraviețuitori. Raportul șanselor pentru bolile hipertensive au fost estimate la nivel de 0.698 (95% IC 0.563, 0.865), fiind diagnosticat la 20.2% versus 16.5% (decedați versus supraviețuitori, 95% IC 17.5, 23.0 versus 95% IC 15.1, 18.0, respectiv). Bolile respiratorii, atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară), au fost diagnosticate în total la 86 de respondenți (3.2%, 95% IC 2.6, 4.0), dintre care 52 (6.5%, 95% IC 5.0, 8.4) au decedat și 34 (1.8%, 95% IC (1.3, 2.5) au supraviețuit, OR = 0.266 (95% IC 0.171, 0.413), adică un pacient cu traumatism sever, pozitiv la diagnosticul respectiv prezintă probabilitatea de a supraviețui de 3.8 de ori mai mică comparativ cu un traumatism sever fără semne de fibroză. Diagnosticul hepatită virală a fost pozitiv la 107 din numărul total de respondenți (4.0%, 95% IC 3.3, 4.8), dintre care 46 au decedat (5.8%, 95% IC 4.3, 7.6) și 61 au supraviețuit (3.3%, 95% IC 2.5, 4.2). Raportul șanselor a constituit 0.552 (95% IC 0.373, 0.817), ceea ce poate fi interpretat în felul următor - probabilitatea de supraviețuire fiind aproape de două ori mai mică în condiții dacă diagnosticul a fost confirmat. Desigur, este important de menționat și amplituda mare a intervalului de încredere. Hepatita cronică, în rândul său, a prezentat efecte similare cu hepatita virală, OR = 0.497 (95% IC 0.318, 0.775), afectând 3.1% din populația examinată (95% IC 2.5, 3.8), în total 81 de pacienți cu traumatisme severe dintre care 37 au decedat (4.7 %, 95% IC 3.4, 6.3) și 44 au supraviețuit (2.4%, 95% IC 1.7, 3.1)). Disritmiile în forma fibrilație/flutter atrial au fost constatate la 64 de respondenți (2.4%, 95% IC 1.9, 3.1), dintre care 33 au decedat (4.2%, 95% IC 2.9, 5.7) și 31 au supraviețuit (1.7%, 95% IC 1.2, 2.3), OR = 0.391 (95% IC 0.238, 0.644), efectul fiind estimat că prezența flutterului atrial a fost asociat cu reducere de 2.5 a ratei de supraviețuire. Tuberculoza, fiind diagnosticată la 37 de respondenți (1.4% 95% IC 1.0, 1.9), dintre care 21 au decedat (2.6% 95% IC 1.7, 3.9) și 16 au supraviețuit (0.9% 95% IC 0.5, 1.4), OR fiind estimată la nivel de 0.320 (95% IC 0.166, 0.616). Bolile arterelor, arteriolelor și capilarelor (ateroscleroza) au fost constatate la 30 de pacienți cu traumatism sever (1.1%, 95% IC 0.8, 1.6), OR fiind egal cu 0.322 (95% IC 0.156, 0.667) – un efect similar cu efectul tuberculozei.

**Tabelul 3.3 Rezultatele analizei univariante a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului (comorbiditățile)**

	<b>OR (95% IC)</b>	<b>n</b>	<b>% (95% IC)</b>	<b>n</b>	<b>% (95% IC)</b>	<b>n</b>	<b>% (95% IC)</b>
<b>Pneumonie</b>	0.172 (0.141, 0.209)	364	54.2 (50.7, 57.6)	236	12.7 (11.3, 14.3)	600	22.6 (21.1, 24.3)
<b>Bolile hipertensive</b>	0.698 (0.563, 0.865)	160	20.2 (17.5, 23.0)	278	15 (13.4, 16.6)	438	16.5 (15.1, 18.0)
<b>Bolile ischemice ale inimii</b>	0.493 (0.390, 0.625)	144	18.1 (15.6, 20.9)	183	9.9 (8.6, 11.3)	327	12.3 (11.1, 13.6)
<b>Paralizia cerebrală și alte sindroame paralitice</b>	0.953 (0.737, 1.233)	95	12 (9.8, 14.4)	213	11.5 (10.1, 13.0)	308	11.6 (10.4, 12.9)
<b>Bolile respiratorii atingand în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară)</b>	0.266 (0.171, 0.413)	52	6.5 (5.0, 8.4)	34	1.8 (1.3, 2.5)	86	3.2 (2.6, 4.0)
<b>Bolile cronice ale căilor respiratorii inferioare</b>	0.930 (0.656, 1.318)	49	6.2 (4.7, 8.0)	107	5.8 (4.8, 6.9)	156	5.9 (5.0, 6.8)
<b>Hepatita virală</b>	0.552 (0.373, 0.817)	46	5.8 (4.3, 7.6)	61	3.3 (2.5, 4.2)	107	4.0 (3.3, 4.8)
<b>Hepatita cronică</b>	0.497 (0.318, 0.775)	37	4.7 (3.4, 6.3)	44	2.4 (1.7, 3.1)	81	3.1 (2.5, 3.8)
<b>Fibrilatia/flutter atrial</b>	0.391 (0.238, 0.644)	33	4.2 (2.9, 5.7)	31	1.7 (1.2, 2.3)	64	2.4 (1.9, 3.1)
<b>Insuficiența respiratorie cronică</b>	0.652 (0.388, 1.098)	24	3 (2.0, 4.4)	37	2.0 (1.4, 2.7)	61	2.3 (1.8, 2.9)
<b>Hemoperitoneu</b>	1.011 (0.610, 1.676)	22	2.8 (1.8, 4.1)	52	2.8 (2.1, 3.6)	74	2.8 (2.2, 3.5)
<b>Tulburări mentale și de comportament datorite folosirii alcoolului</b>	1.497 (0.925, 2.425)	22	2.8 (1.8, 4.1)	76	4.1 (3.3, 5.1)	98	3.7 (3.0, 4.5)
<b>Tuberculoza</b>	0.320 (0.166, 0.616)	21	2.6 (1.7, 3.9)	16	0.9 (0.5, 1.4)	37	1.4 (1.0, 1.9)
<b>Bolile arterelor, arteriolelor și capilarelor (ateroscleroza)</b>	0.322 (0.156, 0.667)	17	2.1 (1.3, 3.3)	13	0.7 (0.4, 1.2)	30	1.1 (0.8, 1.6)
<b>Tulburări mentale organice, inclusiv tulburările simptomatice</b>	2.176 (1.164, 4.067)	12	1.5 (0.8, 2.5)	60	3.2 (2.5, 4.1)	72	2.7 (2.1, 3.4)
<b>Obezitatea</b>	1.239 (0.578, 2.655)	9	1.1 (0.6, 2.1)	26	1.4 (0.9, 2.0)	35	1.3 (0.9, 1.8)
<b>Ulcerul gastroduodenal hemoragic</b>	0.793 (0.315, 1.994)	7	0.9 (0.4, 1.7)	13	0.7 (0.4, 1.2)	20	0.8 (0.5, 1.1)
<b>Diabet zaharat tip I</b>	0.916 (0.372, 2.254)	7	0.9 (0.4, 1.7)	15	0.8 (0.5, 1.3)	22	0.8 (0.5, 1.2)
<b>Bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici</b>	0.284 (0.080, 1.007)	6	0.8 (0.3, 1.6)	4	0.2 (0.1, 0.5)	10	0.4 (0.2, 0.7)
<b>Alte forme de cardiopatii</b>	0.940 (0.326, 2.715)	5	0.6 (0.2, 1.4)	11	0.6 (0.3, 1.0)	16	0.6 (0.4, 1.0)
<b>Osteoporoza</b>	1.112 (0.395, 3.131)	5	0.6 (0.2, 1.4)	13	0.7 (0.4, 1.2)	18	0.7 (0.4, 1.0)
<b>Diabetul zaharat tip II</b>	3.243 (1.139, 9.236)	4	0.5 (0.2, 1.2)	30	1.6 (1.1, 2.3)	34	1.3 (0.9, 1.8)
<b>Pielonefrita cronică</b>	0.998 (0.257, 3.868)	3	0.4 (0.1, 1.0)	7	0.4 (0.2, 0.7)	10	0.4 (0.2, 0.7)
<b>Cardiopia reumatismală cronică</b>	1.283 (0.133, 12.355)	1	0.1 (0, 0.6)	3	0.2 (0, 0.4)	4	0.2 (0.1, 0.4)

În schimb, un efect neașteptat a fost demonstrat de variabila *tulburări mentale organice, inclusiv tulburările simptomatice*, care a arătat un efect protectiv (OR = 2.176, 95% IC 1.164, 4.067). Faptul acesta poate fi explicat prin imposibilitatea de a stabili acest diagnostic la un pacient inconștient, variabila respectivă fiind asociată cu GCS<sub>rang</sub> la internare. Luând în considerație acest fapt, această variabilă nu a fost folosită pentru analiza ulterioară din considerentele evitării multicolinearității. Efect asemănător a fost prezentat și de către diabetul zaharat tip II (OR = 3.243, 95% IC 1.139, 9.236). Celelalte covariate potențiale nu au prezentat semnificații în contextual prezicerii rezultatelor tratamentului și în continuare nu au fost considerate pentru analiza statistica. Efectele potențiale ale patologiilor concomitente, inclusiv și pneumoniei, ajustate la vârstă și genul masculin au fost testate prin analiza multivariată (regresia logistică). Pentru a iniția procesul de modelare (elaborarea modelului predictiv) au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (patologiile comcomitente, sexul, vârsta) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele incluse în model poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.



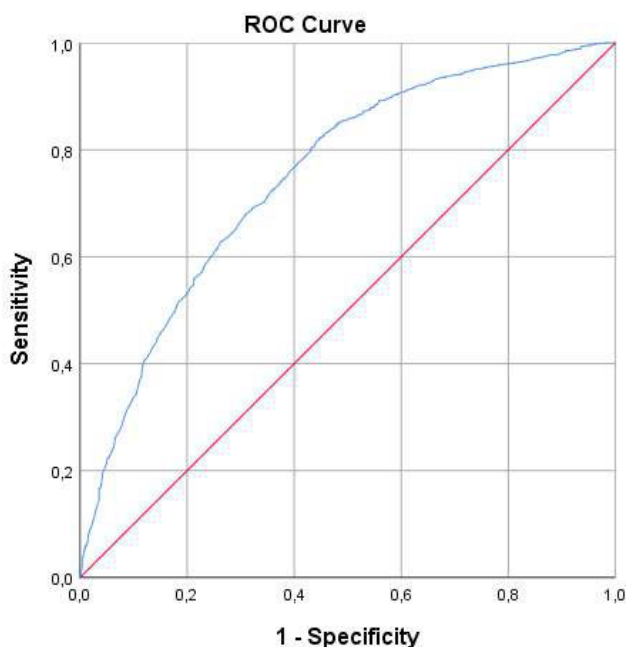
**Fig. 3.3. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza patologiilor concomitente ajustate la vârsta și genul biologic**

Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 470.945$ ,  $df = 6$ ,  $p < 0.001$ ). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristice ale modelului elaborat. Indicatorul de

determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea redusă comparativ cu modelul bazat pe indicatorii biochimiei, ionogramei și hemoleucigramei (0.231 (23.1%) comparativ cu 0.315 (31.5%)), și este capabilă să explice doar o pătrime din variabila de interes.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) pentru modelul elaborat a demonstrat o valoare acceptabilă ( $\chi^2 = 6.819$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.556$ ) pentru a considera modelul unul fidel, deoarece nu au fost depistate diferențe semnificative între valorile reale și cele prezise în decilele formate pe toată amplituda scorurilor posibile, valoarea critică fiind 0.62 (Figura 3.3).

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 51.6% și 85.1%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 75.1%. Rezultatele au fost obținute după optimizare prin modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.62 (Figura 3.3). Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul propus, a constituit 0.751, cu 95% intervalul de încredere (0.730, 0.771) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3.4).



**Fig. 3.4. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza patologiilor concomitente ajustate la vârsta și genul biologic**

Modelul final include constanta ( $B = 2.885$ ), vârsta, ani ( $B = -0.026$ ), sexul, bărbat ( $B = -0.290$ ), completate de pneumonie ( $B = -1.732$ ), tuberculoză ( $B = -1.034$ ), diabet zaharat tip II ( $B = 1.702$ ), bolile respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară) ( $B = -1.071$ ). Ceilalți parametri nu au prezentat efect semnificativ și în rezultat, nu a intrat în modelul elaborat (Tabelul 3.4, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeeșantionare, metoda bootstrapping, 1000 de eșantioane, a modelului propus pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatismele severe a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 3.4, secțiunea b), semnificativi, fără modificările semnelor. Important de menționat și momentul că între variabilele din ecuația regresie nu sunt asocieri puternice (lipsa colinearității) – o condiție importantă pentru a considera modelul elaborat.

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-b}} \text{ (formula 3.2), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatismele severe

$b = 2.885 - 0.026 x \text{ vârsta} - 0.290 x \text{ bărbat} - 1.732 x \text{ pneumonia} - 1.034 x \text{ tuberculoza} + 1.702 x \text{ diabetul zaharat tip II} - 1.071 x \text{ bolile respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară)}$

$e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

**Tabelul 3.4. Variabilele în ecuația din modelul predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza patologiilor concomitente ajustate la vârsta și genul biologic. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Boli respiratorii atingând în special țesutul interstițial (Fibroza pulmonară)</b>	-1.071	0.241	19.719	1	0.000	0.343	0.214	0.550
<b>Diabet zaharat tip II</b>	1.702	0.567	9.000	1	0.003	5.485	1.804	16.677
<b>Tuberculoza</b>	-1.034	0.369	7.835	1	0.005	0.356	0.172	0.734
<b>Vârsta, ani</b>	-0.026	0.003	95.595	1	0.000	0.974	0.969	0.979
<b>Bărbat</b>	-0.290	0.116	6.213	1	0.013	0.748	0.595	0.940
<b>Pneumonia</b>	-1.732	0.103	282.677	1	0.000	0.177	0.145	0.216
<b>Constant</b>	2.885	0.191	227.590	1	0.000	17.898		

**b. Rezultatele reeșanționării prin bootstrap pentru variabile incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>Boli respiratorii atingând în special țesutul interstițial (Fibroza pulmonară)</b>	-1.071	.006	.262	.001	-1.586	-.583
<b>Diabet zaharat tip II</b>	1.702	.553	2.937	.001	.821	3.497
<b>Tuberculoza</b>	-1.034	-.025	.403	.008	-1.908	-.263
<b>Vârsta, ani</b>	-.026	.000	.003	.001	-.032	-.021
<b>Bărbat</b>	-.290	-.007	.116	.009	-.536	-.076
<b>Pneumonia</b>	-1.732	-.008	.102	.001	-1.940	-1.543
<b>Constant</b>	2.885	.015	.193	.001	2.529	3.300

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

Totalitatea predictorilor din model (Tabelul 3.4) cu excepția prezenței diabetului zaharat tip II a arătat o asociere negativă cu rata de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever. Efectul vârstei



comparativ cu analiza univariată nu s-a schimbat substanțial (OR = 0.974 (95% IC 0.969, 0.979) comparativ cu OR = 0.975 (95% IC 0.971, 0.980). În schimb, sexul în modelul dat comparativ cu analiza univariată, unde nu a fost un efect semnificativ și modelul bazat pe parametrii biochimici de rutină și indicatorii hemoleucogramei (OR = 0.370, 95% IC, 0.244, 0.560) arată un efect intermediar (OR = 0.748, 95% IC 0.595, 0.940). Efectul vârstei poate fi explicat prin reducerea rezervelor fiziologice și apariția bolilor cronice concomitente, efectul genului biologic masculin cel mai probabil este legat de traumatisme mult mai severe la bărbați, o altă explicație fiind particularitățile fiziologice, în special de fonul hormonal.

Impactul pneumoniei comparativ cu analiza univariată nu s-a schimbat (OR = 0.177 (95% IC 0.145, 0.216) comparativ cu OR = 0.172 (95% IC 0.141, 0.209). Aceasta confirmă ideea că apariția pneumoniei în timpul sejurului în UTIR nu este legată de comorbidități, cel puțin cu cele incluse în model. Aceeași tendință a fost caracteristică și pentru diabetul zaharat tip II (OR = 5.485 (95% IC 1.804, 16.677) față de OR = 3.243 (95% IC 1.139, 9.236) din analiza univariată, intervalul de încredere fiind cu amplitudă mai mare. Pentru tuberculoza OR a constituit 0.356 (95% IC 0.172, 0.734) comparativ cu OR = 0.320 (95% IC 0.166, 0.616)). Efectul diagnosticului „Boli respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară)” a fost estimat la nivel de OR = 0.343 (95% IC 0.214, 0.550) versus de OR = 0.266 (95% IC 0.171, 0.413)), predictorii din model nu sunt asociați cu fibroza pulmonară.

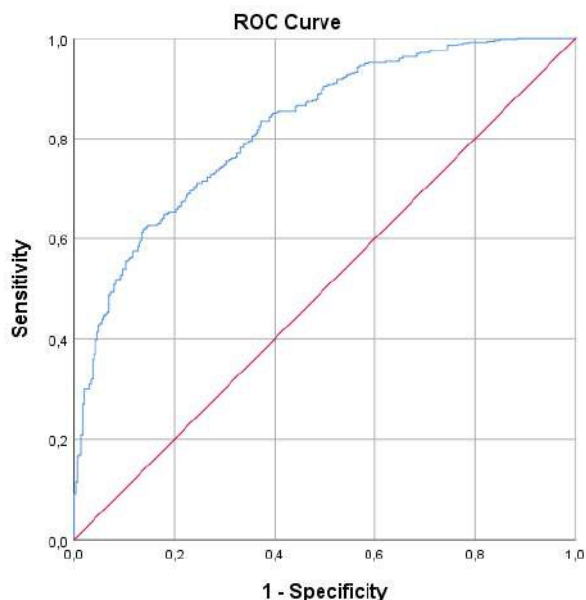
În concluzie poate fi menționat că modelul predictiv final elaborat prin metoda standard al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza patologiei concomitente ajustate la vârsta și genul biologic a inclus vârsta, genul biologic masculin, prezența bolii respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza pulmonară), diabetul zaharat tip II, tuberculozei și dezvoltarea pneumoniei. Covariatele din modelul elaborat prezintă explicații din punct de vedere a rezervelor funcționale reduse ale sistemului respirator și circulator. Totodată, modelul prezintă o valoare absolută redusă pentru determinare, calibrare și discriminare față de modelul bazat pe parametrii biochimici și indicatorii hemoleucogramei, diferențele fiind ne semnificative sau având tendința pentru semnificații ( $z = -1.852$ ,  $p = 0.064$ ). Totodată având indicatori reduși pentru coeficientul de determinare și specificității, modelul elaborat necesită completare prin includerea altor variabile eficiente (comorbidități, GCS, RR, SBP și/sau diagnostic).

### ***3.2.3. Modelul predictiv în baza corelației datelor clinice-paraclinice***

Efectele potențiale ale parametrilor biochimici, ionogramei, indicatorilor hemoleucogramei, semnelor clinice și comorbidităților au fost analizate împreună în cadrul unui model predictiv, scopul fiind precizarea rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces), ajustate la vârstă și sexul masculin. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (parametrii biochimiei și ionogramei, indicatorilor, semnelor clinice și comorbidităților, sexul, vârsta) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele menționate poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza*



în ciuda numărului mare de predictorii, a arătat că coeficienții sunt stabili, semnificativi, fără inversii ale semnelor în față coeficienților (Tabelul 3.5, secțiunea b). Important de menționat faptul, că variabilele din model nu sunt puternic asociate, ceea ce este nu altceva decât criteriul lipsei colinearității – o condiție importantă pentru a considera modelul elaborat în continuare.



**Fig. 3.6. Curba ROC pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza corelației datelor clinice-paraclinice**

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-b}} \text{ (formula 3.3), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatismele severe

$b$  = constanta  $\times$  9.824 - vârsta  $\times$  0.040 - bărbat  $\times$  0.877 - urea  $\times$  0.042 - creatinina  $\times$  0.004 - bilirubina<sub>conjugata</sub>  $\times$  0.048 +  $K^+$   $\times$  0.406 -  $Cl^-$   $\times$  0.057 - bolile respiratorii atingând în special țesutul interstițial (fibroza)  $\times$  1.599 – mielocite  $\times$  0.235 – coeficientul  $\times$   $GCS_{rang}$  (dacă  $GCS_{rang}$  3 coeficientul = 2.921,  $GCS_{rang}$  4-5 = 2.654,  $GCS_{rang}$  6-8 = 1.866,  $GCS_{rang}$  9-12 = 0.965)

$e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Totalitatea predictorilor cu excepția concentrației potasiului a prezentat o asociere negativă cu rata de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever. Efectul sexului masculin a fost estimat la nivel de OR = 0.416 (95% IC 0.268, 0.646). Aceasta presupune că în cadrul modelului respectiv informații incluse în variabila aceasta reduce probabilitatea de supraviețuire mai mult de două ori. Vârsta, măsurată în ani, a arătat un efect mai mare comparativ cu analiza univariată, creșterea vârstei cu un an reduce probabilitatea unui rezultat pozitiv cu 3.9%. Dacă efectul vârstei poate fi explicat prin reducerea rezervelor fiziologice și apariția bolilor cronice concomitente, efectul genului biologic masculin cel mai probabil este legat cu diagnosticul, o alta explicație fiind particularitățile fiziologice.

**Tabelul 3.5. Variabilele în ecuația din modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza corelației datelor clinice-paraclinice. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din modelul**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Sex (masculin)	-.877	.224	15.282	1	.000	.416	.268	.646
Vârsta, ani	-.040	.006	50.591	1	.000	.961	.951	.972
GCS <sub>rang, 13-15</sub>			84.964	4	.000			
GCS <sub>rang, 3</sub>	-2.921	.835	12.230	1	.000	.054	.010	.277
GCS <sub>rang, 4-5</sub>	-2.654	.451	34.675	1	.000	.070	.029	.170
GCS <sub>rang, 6-8</sub>	-1.866	.237	61.798	1	.000	.155	.097	.246
GCS <sub>rang, 9-12</sub>	-.965	.223	18.634	1	.000	.381	.246	.591
Urea	-.042	.018	5.267	1	.022	.959	.926	.994
Creatinina	-.004	.001	6.368	1	.012	.996	.993	.999
Bilirubina <sub>conjugata</sub>	-.048	.017	8.271	1	.004	.953	.923	.985
K <sup>+</sup>	.406	.130	9.690	1	.002	1.501	1.162	1.938
Cl <sup>-</sup>	-.057	.010	31.045	1	.000	.945	.926	.964
%Mielocite	-.235	.066	12.631	1	.000	.791	.695	.900
Boli respiratorii atingând în special țesutul interstițial	-1.599	.463	11.955	1	.001	.202	.082	.500
Constant	9.824	1.368	51.564	1	.000	18468.013		

**b. Rezultatele reeșanționării prin bootstrap pentru variabile incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
Sex (masculin)	-.877	-.036	.234	.001	-1.392	-.456
Vârsta, ani	-.040	.000	.006	.001	-.051	-.029
GCS <sub>rang, 13-15</sub>	-2.921	-2.433	6.465	.001	-22.593	-1.781
GCS <sub>rang, 3</sub>	-2.654	-.077	.476	.001	-3.687	-1.829
GCS <sub>rang, 4-5</sub>	-1.866	-.022	.236	.001	-2.365	-1.425
GCS <sub>rang, 6-8</sub>	-.965	-.017	.244	.001	-1.479	-.492
GCS <sub>rang, 9-12</sub>	-.042	-.011	.031	.100	-.126	-.010
Urea	-.004	.000	.002	.016	-.007	.000
Creatinina	-.048	-.003	.016	.002	-.087	-.024
Bilirubina <sub>conjugata</sub>	.406	.010	.139	.003	.150	.690
K <sup>+</sup>	-.057	.000	.010	.001	-.077	-.037
Cl <sup>-</sup>	-.235	-.022	.086	.004	-.459	-.127
%Mielocite	-1.599	-.036	.491	.001	-2.751	-.737
Boli respiratorii atingând în special țesutul interstițial	9.824	.111	1.310	.001	7.427	12.672
Constant	-.877	-.036	.234	.001	-1.392	-.456

Efectele GCS<sub>rang</sub> nu au fost diferite față de analiza univariată pentru toate categoriile menționate, deoarece valoarea estimată OR este inclusă în amplitudinea intervalelor de încredere. În

continuare  $GCS_{rang}$  3 și  $GCS_{rang}$  4-5 nu diferă și pacienții din categoriile respective au șanse aproape identice pentru supraviețuire după un traumatism sever, fiind diferite față de  $GCS_{rang}$ , 6-8,  $GCS_{rang}$ , 9-12 și  $GCS_{rang}$ , 13-15 (OR = 0.155 (95% IC 0.097, 0.246; OR = 0.381 (95% IC 0.246,0.591) și 1, respectiv). Din toți predictorii potențiali care fac parte din patologiile concomitente, în cadrul modelului propus a aratat semnificații numai prezența fibrozei pulmonare (bolile respiratorii atingând în special țesutul interstițial) efectul estimat (OR = 0.202 (95% IC 0.082, 0.500)) fiind asemănător analizei univariate (OR = 0.266 (95% IC 0.171, 0.413)). Parametrii hemoleucogramei, de asemenea, au fost prezentate de un singur indicator semnificativ – % mielocite (OR = 0.791 (95% IC 0.695, 0.900)) – creșterea mielocitelor la 1% reduce probabilitatea de a supraviețui cu aproximativ de 20%, efect similar cu rezultatele analizei univariate (OR = 0.829 (95% IC 0.766, 0.898)). Creșterea concentrației  $K^+$  și  $Cl^-$ , incluse în modelul acesta au arătat o predicție pozitivă (OR = 1.501 (95% IC 1.162, 1.938)) și, respectiv, negativa (OR = 0.945 (95% IC 0.926, 0.964)). Parametrii biocimici, precum ureea, creatinina și bilirubina<sub>conjugată</sub> au arătat efecte negative în sensul prezicerii, adică creșterea consecutivă a acestora a fost asociată cu reducerea probabilității de supraviețuire (OR = 0.959 (95% IC 0.926, 0.994), OR = 0.996 (95% IC 0.993, 0.999) și OR = 0.953 (95% IC 0.923, 0.985)). Important de menționat, că impactul creșterii ureei asupra rezultatului tratamentului a fost semnificativ mai mic față de analiza univariată, ceea ce prezintă un semn de asociere slabă a acestuia cu alte covariate din ecuație, precum și pune la discuții semnificațiile depistate pentru parametrii biochimici, deoarece la adăugarea altor predictorii (componenta anatomică spre exemplu) cu probabilitatea foarte mare, aceste semnificații vor dispărea din ecuația.

În concluzie poate fi menționat, că modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe elaborat în baza parametrilor biochimici și ionogramei, indicatorilor hemoleucogramei, semnelor clinice și comorbidităților include mai multe componente din categoriile menționate (10 la număr). Comparativ cu modelele elaborate anterior, acesta prezintă cea mai mare abilitate de determinare (39.4%, 21.3% și 31.5%), calibrarea modelelor fiind comparabilă, în timp ce discriminarea modelului actual fiind semnificativ mai mare comparativ cu primele două, elaborate în studiul de față ( $z = -3.492$ ,  $p < 0.001$  și  $z = -2.744$ ,  $p = 0.006$ ). Totodată, având indicatorii reduși pentru coeficientul de determinare, modelul necesită completare prin includerea altor variabile eficiente, precum componenta anatomică.

\*\*\*

Așadar, în conformitate cu rezultatele obținute din capitolul dat, pacienții cu traumatisme severe din cadrul IMSP IMU prezintă o letalitate crescută, trei pacienți din zece având un rezultat negativ al tratamentului în condiții UTIR. Din populația studiată (2651 respondenți) trei din patru pacienți sunt bărbați, 50% au vârsta până la 48 de ani, 6 din 7 pacienți cu traumatisme severe primar fiind internați în secția reanimare.

Analiza parametrilor biochimiei, ionogramei, precum și indicatorilor hemoleucogramei la internare a arătat unele particularități legate de mecanismele fiziopatologice implicate în evoluția traumatismelor severe. Au fost constatate tendințe spre hiperglicemie, consumarea excesivă a factorilor de coagulare, creșterea timpului de coagulare a plasmei comparativ cu standardul (INR), leucocitoza cu deviere spre stânga.

Analiza univariată a permis evidențierea unei serii de predictorii potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului, parametrii fiind supuși analizei complexe prin regresia multivariată, rezultatul net fiind trei modele predictive propuse pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) unui pacient cu traumatism sever, predictorii semnificativi fiind informații „de rutină” colectate la internarea în UTIR.

Analiza comparativă a caracteristicilor modelelor elaborate a arătat că modelul în baza semnelor clinice, elementelor hemoleucogramei, precum și parametrilor biochimici standard cu ionograma și comorbiditățile (10 parametri fără constanta) a fost cel mai potrivit datelor colectate. Aceasta a prezentat un coeficient maximal de determinare (40%), calibrarea fiind comparabilă și capacitatea discriminativă semnificativ mai bună față de modelele bazate pe elementele menționate analizate separat. Modelul acesta, bineînțeles după o validare instituțională, poate fi recomandată spre utilizare în condiții în care scorurile anatomice nu pot fi aplicate.

Importanța abordării propuse constă în faptul că prezintă posibilitatea de a analiza informațiile „de rutină” obținute la internarea unui pacient cu traumatism sever în complex, având două aspecte importante. În primul rând, din punct de vedere practic, echipa medicală obține un instrument pentru determinarea prognosticului pacienților cu traumatisme severe în baza indicatorilor simpli, efectuate zi de zi, care nu necesită tehnici sau condiții speciale. În a doilea rând, din punct de vedere științific, abordarea respectivă permite de a monitoriza unele procese fiziopatologice caracteristice traumatismelor severe, ceea ce este important în sensul determinării direcțiilor de cercetări, precum și propunerea strategiilor noi de tratament. Mai mult decât atât, testarea strategiilor noi presupune randomizarea, analiza multivariată având un avantaj în ajustarea covariatelor din model, ceea ce permite standartizarea efectului luând în calcul totalitatea predictorilor din model.

Totodată, modelele elaborate în cadrul capitolul dat nu sunt ideale și incontestabil necesită completare. Sursele pentru îmbunătățirea acestora sunt includerea componentei anatomice, precum și utilizarea în calitate de predictorii unor indicatori responsabili de leziunile „la distanță” cu reducerea consecutivă a rezervelor funcționale ale diferitor organe și sisteme – componentele sistemului proteaze/antiproteaze.

## 4. VALIDAREA MODELELOR PREDICTIVE UZUALE PENTRU REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE

Validarea scorurilor (modelelor) traumatice uzuale este o condiție obligatorie asigurată până la utilizarea acestora pentru o anumită populație sau în cadrul unui anumit sistem medical. Această procedură are ca avantaj corecția coeficienților din ecuația regresiei reieșind din situația actuală și crește considerabil precizia prognosticului. După cum a fost menționat anterior, o asemenea procedură nu a fost realizată pentru scorurile traumatice aplicate uzual la populația pacienților din cadrul sistemului medical moldovenesc, ceea ce induce unele probleme privind utilizarea acestora de către personalul medical la diferite etape, inclusiv și în condițiile UTIR.

Capitolul dat conține informații privind validarea modelelor predictive de rutină pentru populația pacienților cu traumatism sever din cadrul Clinicii Anesteziologie Reanimatologie a IMSP IMU – centrului de traumă din Republica Moldova. Pentru validare, au fost alese cele mai populare scoruri traumatice din categoria celor fiziologice (RTS, GAP, qSOFA), anatomice (ISS, NISS) și mixte (TRISS, NTRISS, ASCOT). De asemenea, va fi efectuată o evaluare comparativă a modelelor validate cu scopul de a evidenția cel mai potrivit model pentru populația studiată, criteriile fiind determinarea, calibrarea și discriminarea. Acest scor va fi recomandat în perspectivă spre utilizare în practica clinică din UTIR a IMSP IMU și comparat cu alte modelele alternative eventuale care vor fi propuse în viitor pentru evaluarea stării unui pacient cu traumatism sever.

### 4.1. Validarea scorurilor predictive fiziologice pentru pacienții cu traumatisme severe

În total, au fost testate trei modele predictive care fac parte din cohorta scorurilor traumatice fiziologice și iau în calcul parametrii fiziologici înregistrați la internare – RTS, GAP și qSOFA, componentele și algoritmele de estimare fiind discutate în capitolul 1.

Pentru validarea modelului RTS, au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – valoarea RTS nu poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – valoarea RTS poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever mai bine decât un model care este bazat doar pe o singură constantă.

Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 423.746$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$ )). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat. Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.243 (24.3%), ceea ce înseamnă că aproape o pătrime din dispersia variabilei de interes (supraviețuire/deces) a fost explicată de către parametrii din scorul RTS.





Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 43.9% și 90.5%, respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 77.4%. Rezultatele au fost obținute la valoarea de 0.5 a punctului critic (Figura 4.1).

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului RTS, a constituit 0.740, cu 95% interval de încredere (0.716, 0.764) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.2). Modelul a inclus constanta ( $B = -5.884$ ) și valoarea RTS ( $B = 0.971$ ), coeficientul având semnul adecvat în față coeficientului (Tabelul 4.1 secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionarea modelului RTS validat pentru probabilitatea supraviețuirii în cadrul traumatismului sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficientul este stabil, semnificativ și semnul în față rămâne neschimbat (Tabelul 4.1, secțiunea b).

**Tabelul 4.1. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului RTS. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>RTS</b>	.971	.055	308.828	1	.000	2.641	2.370	2.944
<b>Constant</b>	-5.884	.390	227.386	1	.000	.003		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>RTS</b>	.971	.001	.059	.001	.857	1.086
<b>Constant</b>	-5.884	-.005	.415	.001	-6.716	-5.094

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-5.884 + 0.971 * \text{Valoarea RTS})}} \text{ (formula 4.1), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever

$e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Valoarea RTS a arătat un efect protectiv în sensul prezicerii rezultatului tratamentului pentru pacientul cu traumatism sever ( $OR = 2.641$  (95% IC 2.370, 2.944)), creșterea valorii RTS cu un punct crește de peste 2.5 ori probabilitatea de a supraviețui, intervalul de încredere fiind îngust. Rezultatul este logic, deoarece punctajului RTS este asociat pozitiv cu parametrii

fiziologici – cât mai aproape suntem de valorile normale GCS, SBP sau RR cu atât mai mare este RTS.

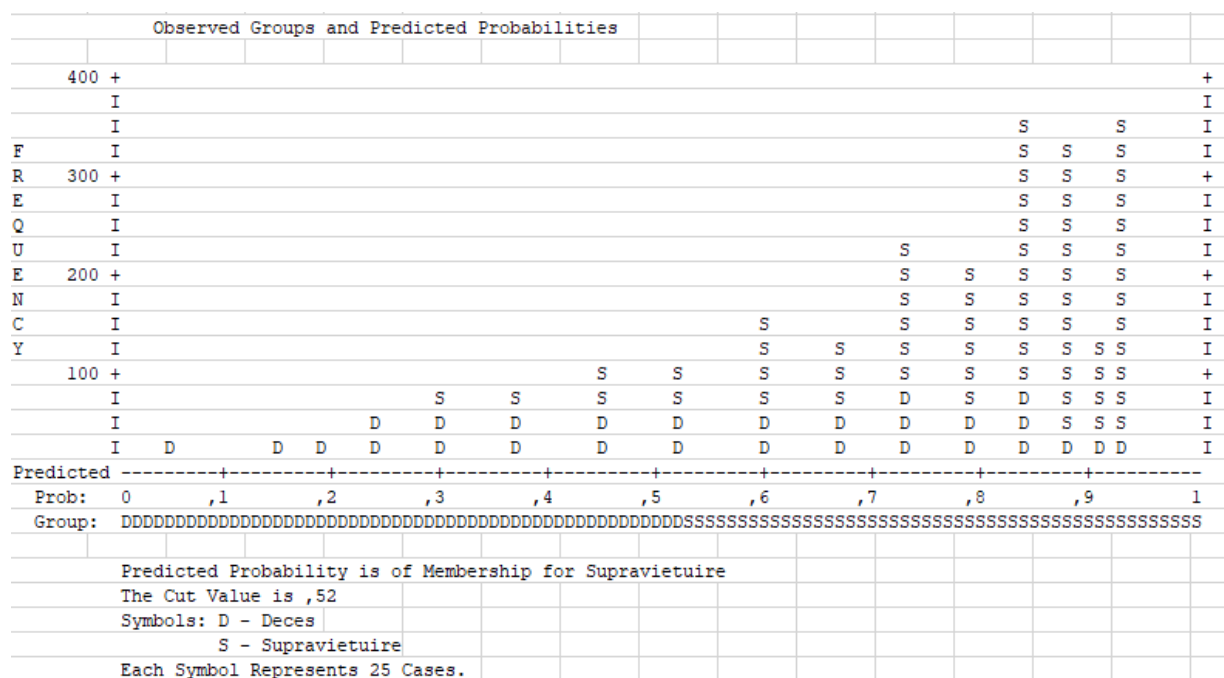
Pentru modelul predictiv fiziologic GAP, ipoteza nulă, de asemenea, a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 562.203$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$ ). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.305 (30.5%), un nivel mai mare față de cel al scorului RTS.

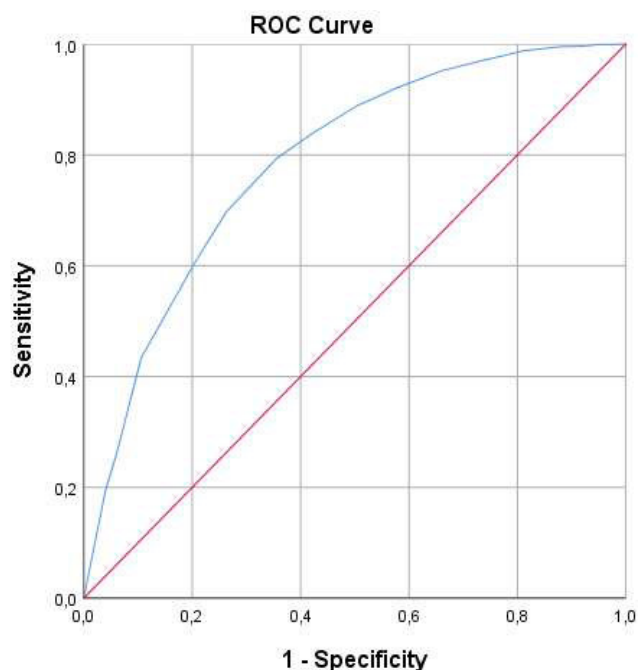
Pentru modelul predictiv fiziologic GAP, ipoteza nulă, de asemenea, a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 562.203$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$ ). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare adecvată, ne semnificativă,  $\chi^2 = 5.651$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.581$ . Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 49.7% și 88.8%, respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 77.5%. Rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.52 în loc de 0.5 obișnuit (Figura 4.3).

Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului GAP, a constituit 0.786, cu 95% interval de încredere (0.765, 0.807) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.4).



**Fig. 4.3. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului GAP.**



**Fig. 4.4. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului GAP**

Modelul a inclus constanta ( $B = -5.884$ ) și valoarea GAP ( $B = 0.307$ ), coeficientul având semnul logic în față (Tabelul 4.2, secțiunea a). Analiza prin reeșantionare a stabilității modelului GAP validat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficienții sunt stabili, semnificativi cu intervalul de încredere îngust (Tabelul 4.2, secțiunea b).

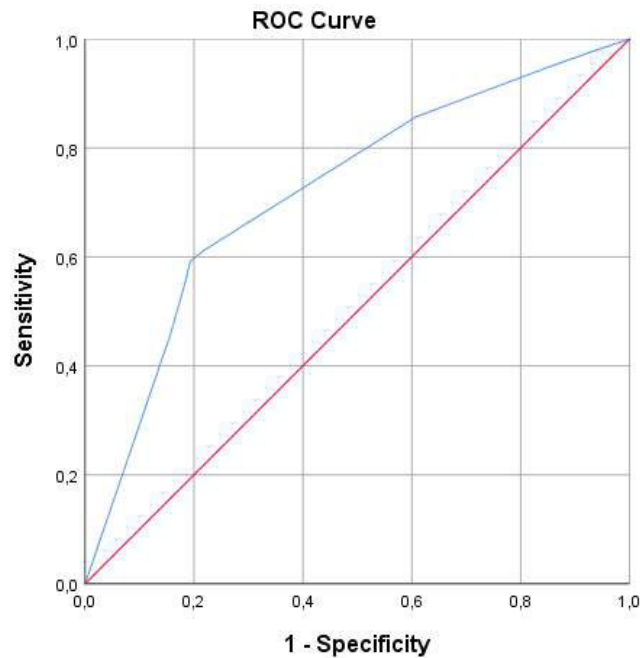
**Tabelul 4.2. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului GAP. SPSS Output 23**  
b. Coeficienții din model

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>GAP</b>	.307	.015	417.225	1	.000	1.359	1.320	1.400
<b>Constant</b>	-4.841	.281	297.520	1	.000	.008		
<b>b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model</b>								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
<b>GAP</b>	.307	.000	.015	.001	.277	.336		
<b>Constant</b>	-4.841	.007	.273	.001	-5.386	-4.302		

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul GAP validat prezintă următoarea expresie matematică:





**Fig. 4.6. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza qSOFA**

**Tabelul 4.3. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului qSOFA. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
qSOFA_GCS	-1.675	.108	238.987	1	.000	.187	.151	.232
qSOFA_RR	-.417	.140	8.833	1	.003	.659	.501	.868
qSOFA_SBP	-.371	.108	11.790	1	.001	.690	.558	.853
Constant	2.084	.095	481.433	1	.000	8.040		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
qSOFA_GCS	-1.675	-.005	.112	.001	-1.899	-1.471
qSOFA_RR	-.417	.006	.140	.005	-.674	-.119
qSOFA_SBP	-.371	.006	.108	.002	-.580	-.142
Constant	2.084	.003	.095	.001	1.905	2.274

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Modelul a inclus constanta (B = 2.084), qSOFA\_GCS (B = -1.675), qSOFA\_RR (B = -0.417) și qSOFA\_SBP (B = -0.371), coeficienții având semnele logice în față (Tabelul 4.3, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului validat qSOFA pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a

arătat că coeficienții din ecuațiae sunt stabili, semnificativi cu semnul neschimbat în față (Tabelul 4.3, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(2.084 - qSOFA_{GCS} * 1.675 - qSOFA_{RR} * 0.417 - qSOFA_{SBP} * 0.371)}} \text{ (formula 4.3), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Elementele scorului qSOFA au arătat următoarele efecte în sensul prezicerii rezultatului tratamentului pentru pacientul cu traumatism sever. Valoarea qSOFA\_GCS mai mică de 14 puncte reduce probabilitatea de supraviețuire mai mult de 5 ori (OR = 0.187 (95% IC 0.151, 0.232)), efectele qSOFA\_RR  $\geq$  22 pe minut precum și qSOFA\_SBP  $\leq$  100 mmHg a fost mai slabe în jur de 30-35%, intervalul de încredere fiind cu amplitudinea mică.

#### **4.2. Validarea scorurilor predictive anatomice pentru pacienții cu traumatisme severe**

Din scorurile anatomice prezentate în primul capitol, au fost testate două cele mai răspândite scoruri traumatice bazate pe AIS – ISS și NISS. Pentru validarea și evaluarea comparativă eventuală, au fost estimați aceiași parametri (caracteristici). *Ipotezele nule* – valoarea NISS sau ISS pentru al doilea model nu poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – valoarea NISS sau ISS poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever mai bine decât un model care este bazat doar pe o singură constantă.

Pentru ambele scoruri, ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 695.816$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$  pentru NISS și  $\chi^2 = 234.979$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$  pentru ISS)). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelelor validate. Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.327 (32.7%). Așadar, componenta anatomică maximal explică aproape o treime din dispersia variabilei de interes (rezultatul tratamentului) în cazul scorului NISS și 0.120 (12.0%) pentru scorul ISS.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) pentru NISS a demonstrat o valoare semnificativă,  $\chi^2 = 472.152$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.001$  – un indicator al calibrării insuficiente, adică scorul nu prezice rezultatele eficient de-a lungul amplitudinii scorurilor posibile, având abilitatea de identificare a celor decedați și supraviețuitori.

Indicatorii de discriminare ai scorului NISS cuantificați prin datele din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 74.8% și 86.1% respectiv, iar procentul



Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului NISS, a constituit 0.825, cu 95% interval de încredere (0.807, 0.842) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.8). Modelul a inclus constanta ( $B = 3.844$ ) și valoarea scorului NISS ( $B = -0.140$ ), iar semnul în față coeficientului ne spune că creșterea scorului este asociată cu reducerea probabilității de supraviețuire (Tabelul 4.4, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului validat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever în baza scorului anatomic NISS (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 4.4, secțiunea b), parametrii fiind semnificativi cu intervalele de încredere înguste și fără inversia semnelor în față coeficientului din ecuație.

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul validat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(3.844 - 0.140 \cdot \text{Valoarea NISS})}} \text{ (formula 4.4), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Valoarea scorului NISS a arătat un efect negativ în sensul prezicerii rezultatului de tratament pentru pacientul cu traumatism sever (OR = 0.869 (95% IC 0.858, 0.880)). Diferența cu un punct modifica prognosticul cu aproximativ 13.1 %, amplitudinea intervalului de încredere fiind mică.

**Tabelul 4.4. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului NISS. SPSS Output 23**  
**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>NISS, puncte</b>	-.140	.006	479.827	1	.000	.869	.858	.880
<b>Constant</b>	3.844	.150	660.282	1	.000	46.716		
<b>b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model</b>								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
<b>NISS, puncte</b>	-.140	.000	.007	.001	-.156	-.127		
<b>Constant</b>	3.844	.007	.161	.001	3.543	4.181		

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*





(global) a fost apreciat la nivel de 74.2%. Rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.7 (Figura 4.9).

**Tabelul 4.5. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului ISS. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>ISS, puncte</b>	-.095	.007	203.571	1	.000	.910	.898	.922
<b>Constant</b>	2.515	.128	386.011	1	.000	12.369		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
					<b>ISS, puncte</b>	-.095
<b>Constant</b>	2.515	.013	.148	.001	2.250	2.841

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E. - erorile standard, Wald - statistica Wald, df - grade de libertate, Sig. - semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului NISS, a constituit 0.701, cu 95% interval de încredere (0.677, 0.724) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.10). Modelul a inclus constanta ( $B = 2.515$ ) și valoarea scorului ISS ( $B = -0.095$ ), coeficientul având semnul adecvat în față pentru a spune că creșterea scorului este asociată cu reducerea probabilității de supraviețuire (Tabelul 4.5, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului validat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever în baza scorului anatomic ISS (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a arătat că coeficienții sunt stabili, intervalul de încredere având o amplitudine redusă (Tabelul 4.5, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(3.515 - 0.095 * \text{Valoarea ISS})}} \text{ (formula 4.5), unde}$$

$p$  - probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) - constantă egală cu 2.71828

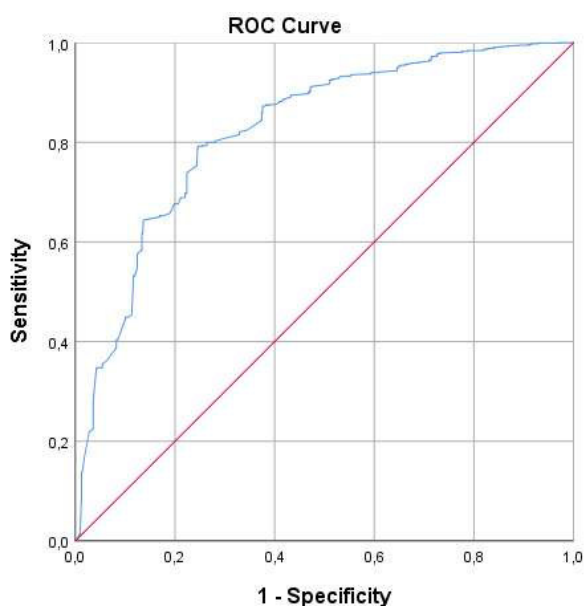
Valoarea scorului ISS a arătat un efect negativ în sensul prezicerii rezultatului de tratament pentru pacientul cu traumatism sever ( $OR = 0.910$  (95% IC 0.898, 0.922)). Diferența cu un punct al scorului modifică prognosticul cu 9%, amplitudinea intervalul de încredere fiind mică.

**4.3. Validarea scorurilor predictive mixte pentru pacienții cu traumatisme severe**

Pentru validare, din varietatea modelelor predictive mixte prezentate anterior, au fost selectate trei - TRISS, NTRISS și ASCOT. Au fost formulate ipotezele nule conform cărora scorurile respective nu au capacitatea de a prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever mai bine



coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația acestora, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și semnele neschimbate (Tabelul 4.6, secțiunea b).



**Fig. 4.12. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului TRISS**

**Tabelul 4.6. Variabilele din ecuația modelului predictiv al probabilității de supraviețui la pacienții cu traumatism sever în baza scorului TRISS. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
ISS, points	-.091	.008	116.365	1	.000	.913	.898	.929
Vârsta, ≥ 55 ani	-1.334	.116	131.213	1	.000	.264	.210	.331
RTS	.982	.061	262.896	1	.000	2.670	2.371	3.007
Constant	-3.781	.454	69.447	1	.000	.023		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
ISS, points	-.091	-.001	.010	.001	-.111	-.073
Vârsta, ≥ 55 ani	-1.334	-.002	.115	.001	-1.563	-1.096
RTS	.982	.003	.067	.001	.855	1.114
Constant	-3.781	-.004	.509	.001	-4.798	-2.780

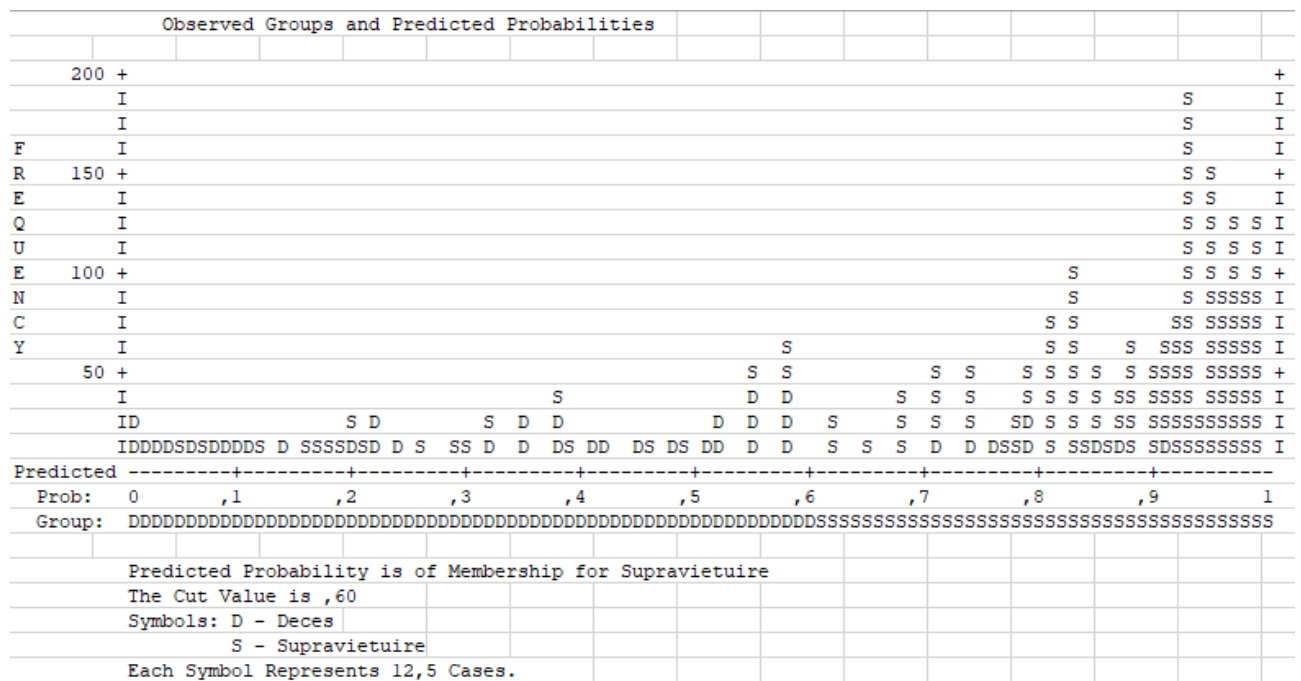
*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul validat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(3.781 - 0.091 \cdot \text{valoarea ISS} - 1.334 \cdot \text{Vârsta} \geq 55 + 0.982 \cdot \text{RTS})}}$$
 (formula 4.6), unde

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Componentele scorului TRISS au arătat următoarele efecte. Valoarea RTS a arătat o asociere pozitivă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 2.670 (95% IC 2.371, 3.007)). Diferența cu un punct modifică prognosticul de peste 2.5 ori, intervalul de încredere fiind îngust. Este important de menționat că ajustarea la vârstă și severitatea leziunilor după ISS nu modificat forma asocierilor RTS cu variabila de interes. În același timp, vârsta în formă binară ( $\geq 55$  de ani sau nu) a arătat o asociere negativă (OR = 0.264 (95% IC 0.210, 0.331)) – efectul estimat de aproximativ de patru ori – dacă pacientul are vârsta de 55 de ani și mai mult șansele de a supraviețui sunt reduse cu valoarea menționată. Valorile scorului ISS, evident, au fost corelate negativ cu rezultatele tratamentului (OR = 0.913 (95% IC 0.898, 0.929)), raportul șanselor fiind similar cu valoare din analiza univariată efectuată anterior pentru validarea scorului (subcapitolul 4.2).



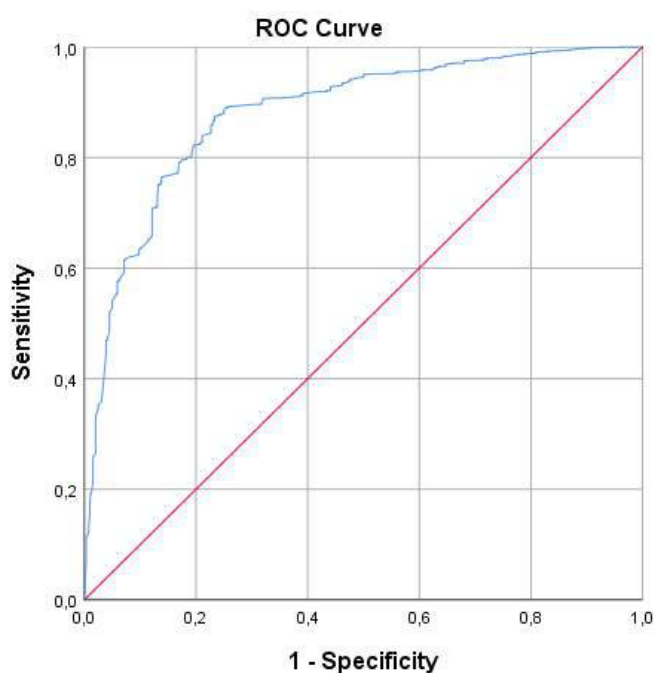
**Fig. 4.13. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului NTRISS.**

Scorul NTRISS, care folosește NISS în loc de ISS, similar cu TRISS, a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 965.427$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ )). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat o valoare mai mare comparativ cu TRISS - 0.496 (49.6%), ceea ce înseamnă că aproape jumătate din dispersia variabilei de interes (supraviețuire/deces) a fost explicată de către covariatele din modelul NTRISS validat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare semnificativă,  $\chi^2 = 61.793$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.001$  – un indicator al calibrării care necesită optimizare, adică scorul nu prezice rezultatele eficient de-a lungul întregii amplitudini a scorurilor posibile – nu este posibil de a stratifica riscul de deces. Totodată, modelul prezice dacă pacientul va deceda sau nu destul de bine comparativ cu alte modele prezentate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 74.4% și 89.1% respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 85.0%. Rezultatele au fost obținute după optimizare prin modificarea punctului critic la valoarea 0.6 în schimbul a 0.5 standard (Figura 4.13).



**Fig. 4.14. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului NTRISS**

Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului NTRISS, a constituit 0.881, cu 95% interval de încredere (0.865, 0.896) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.14). Modelul a inclus constanta ( $B = -1.496$ ), valoarea NISS ( $B = -0.138$ ), vârsta asemănător cu TRISS ( $B = -1.496$ ) și valoarea RTS ( $B = 0.869$ ), coeficienții având semnul adecvat în față (Tabelul 4.7, secțiunea a). Analiza stabilității prin reșantionare a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația acestora, amplitudinea mică a intervalelor de

încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuația regresiei logistice (Tabelul 4.7, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-1.496 - 0.138 * \text{valoarea NISS} - 1.496 * \text{Vârsta} \geq 55 + 0.869 * \text{RTS})}} \text{ (formula 4.7), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Componentele scorului NTRISS au arătat următoarele efecte. Valoarea RTS, precum și pentru TRISS, a arătat o asociere pozitivă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 2.384 (95% IC 2.105, 2.700)), ajustarea la NISS și vârstă a conturat tendința spre reducerea impactului RTS. Diferența cu un punct modifică prognosticul de peste 2 ori, intervalul de încredere fiind mai îngust față de raportul șanselor din cadrul scorului TRISS. În același timp, vârsta folosită în calitate de predictor în formă binară (sub sau peste 55 de ani) a arătat o asociere negativă (OR = 0.224 (95% IC 0.174, 0.288)) și prin urmare, este asociată cu reducerea supraviețuirii de aproximativ cinci ori. Valorile scorului NISS, evident, au fost corelate negativ cu rezultatele tratamentului (OR = 0.871 (95% IC 0.858, 0.885)), raportul șanselor fiind similar cu valoarea din analiza univariată efectuată în cadrul validării (subcapitolul 4.2).

**Tabelul 4.7. Variabilele din ecuația modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului NTRISS. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Vârsta, ≥ 55 ani</b>	-1.496	.128	135.845	1	.000	.224	.174	.288
<b>RTS</b>	.869	.064	187.026	1	.000	2.384	2.105	2.700
<b>NISS, points</b>	-.138	.008	308.408	1	.000	.871	.858	.885
<b>Constant</b>	-1.543	.479	10.387	1	.001	.214		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>Vârsta, ≥ 55 ani</b>	-1.496	-.006	.126	.001	-1.770	-1.259
<b>RTS</b>	.869	.006	.070	.001	.742	1.012
<b>NISS, points</b>	-.138	.000	.009	.001	-.157	-.122
<b>Constant</b>	-1.543	-.034	.531	.007	-2.674	-.487

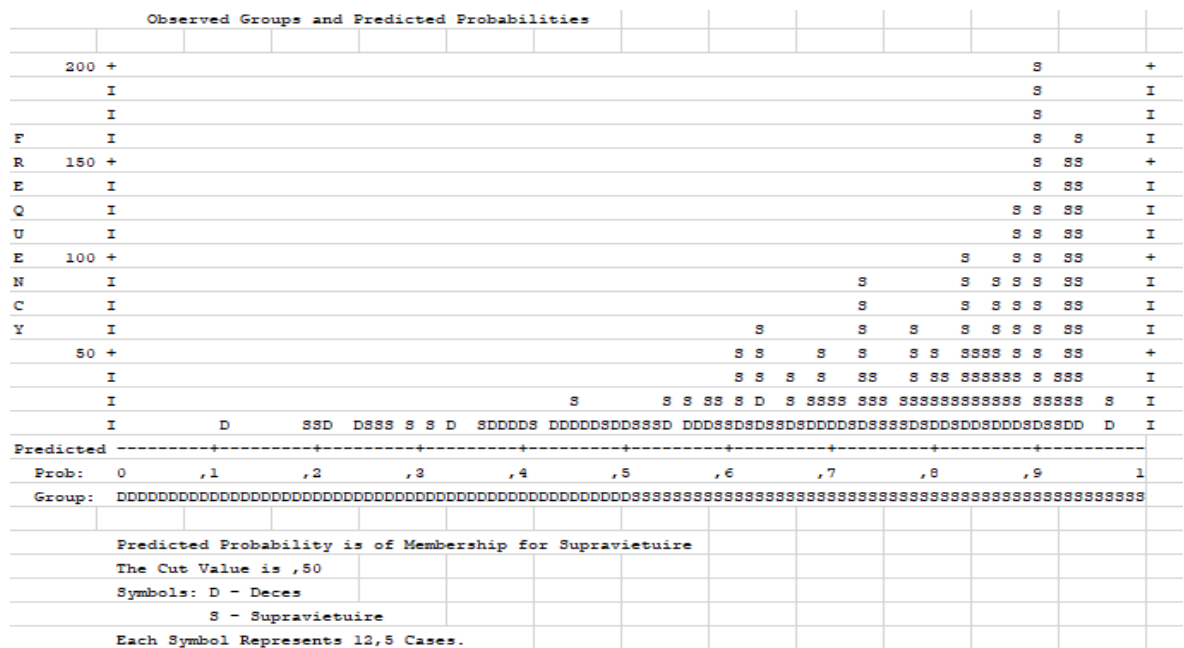
*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanselor)*

Scorul ASCOT a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului la fel ca și scorurile NTRISS/TRISS, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 538.483$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0.001$ )). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului validat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.302 (30.2%). Astă ne informează că aproape o treime din dispersia variabilei de interes (supraviețuire/deces) a fost explicată de către covariatele din scorul ASCOT validat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare semnificativă,  $\chi^2 = 22.353$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.004$  – un indicator al calibrării care necesită optimizarea, adică scorul nu prezice rezultatele eficient pentru toate elementele mulțimii scorurilor posibile – rezultat caracteristic pentru toate modelele mixte.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 41.6% și 93.5% respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 78.8%. Rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.5, optimizarea prin modificarea acestuia fiind ineficientă (Figura 4.15).

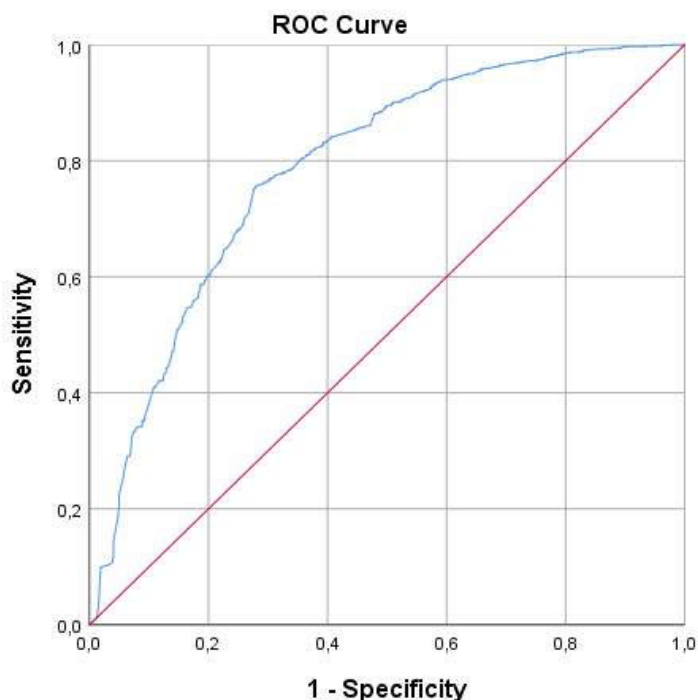


**Fig. 4.15. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului ASCOT.**

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului ASCOT, a constituit 0.787, cu 95% interval de încredere (0.766, 0.809) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 4.16). Modelul a inclus constanta ( $B = -1.249$ ) și valoarea scorului ASCOT ( $B = 0.894$ ) (Tabelul 4.8, secțiunea a). Analiza prin reeșantionare a stabilității modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat



că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor din fața coeficienților din ecuație (Tabelul 4.8, secțiunea b).



**Fig. 4.16. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului ASCOT**

**Tabelul 4.8. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului ASCOT. SPSS Output 23**  
**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ASCOT, points	.894	.046	377.819	1	.000	2.446	2.235	2.677
Constant	-1.249	.119	109.486	1	.000	.287		
<b>b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model</b>								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
ASCOT, points	.894	.002	.049	.001	.805	.997		
Constant	-1.249	.001	.126	.001	-1.507	-1.008		

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul validat prezintă următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-1.249 + 0.894 \cdot \text{valoarea ASCOT})}} \text{ (formula 4.8), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Valoarea scorului ASCOT, având în componența sa vârsta, componenta anatomică și RTS, a arătat o asociere pozitivă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 2.446 (95% IC 2.235, 2.677)). Diferența cu un punct modifică prognosticul practic de 2.5 ori, intervalul de încredere fiind îngust.

#### 4.4. Evaluarea comparativă a modelelor validate

Evaluarea comparativă a indicatorilor de determinare, calibrare și discriminare ai modelelor fiziologice validate a arătat superioritatea scorului GAP față de RTS și qSOFA. Acesta a demonstrat un coeficient de determinare maximal estimat la nivel de 30.5%, comparativ cu 24.3 și 19.1% pentru RTS și qSOFA respectiv. De asemenea, GAP a arătat valoarea optimă de calibrare ( $\chi^2 = 5.651$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.581$ ), comparativ cu celelalte scoruri fiziologice analizate ( $\chi^2 = 10.046$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.040$  pentru RTS și  $\chi^2 = 3.806$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.283$  pentru qSOFA). De asemenea, evaluarea comparativă a suprafețelor sub curba ROC a arătat valoarea mai mare pentru GAP față de RTS și qSOFA, diferențele fiind semnificative ( $z = 6.259$ ,  $p < 0.001$  și  $z = 7.767$ ,  $p < 0.001$ , respectiv).

O asemenea analiză a scorurilor anatomice a evidențiat superioritatea scorului NISS comparativ cu scorul ISS, argumentele fiind indicatorul *Nagelkerke R Square* mai mare (32.7% versus 12.0%) și abilitățile discriminative (suprafața sub curba ROC) mult mai bune ( $z = 20.854$ ,  $p < 0.001$ ). În schimb, ambele scoruri au arătat un test de calibrare semnificativ.

Compararea scorurilor mixte incluse în cercetare a evidențiat că scorul NTRISS a prezentat un coeficient de determinare maximal (49.6%) față de TRISS (37.1%) și ASCOT (30.2%), toate modele având indicatori de calibrare care necesită îmbunătățire, criteriul fiind semnificația testului Hosmer–Lemeshow ( $\chi^2 = 16.864$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.032$ ,  $\chi^2 = 61.793$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.001$  și  $\chi^2 = 22.353$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.004$ , respectiv). Comparațiile valorilor suprafeței sub curba ROC au arătat superioritatea scorului NTRISS ( $z = 13.345$ ,  $p < 0.001$  versus TRISS și  $z = 14.505$ ,  $p < 0.001$  scorul ASCOT). Toate acestea permit de a considera NTRISS scorul optimal din categoria modelelor predictive mixte incluse în analiză.

Totodată, analiza indicatorilor tuturor scorurilor traumatice din cercetarea actuală evidențiază scorul NTRISS ca fiind un model predictiv care cel mai bine acoperă dispersia variabilei dependente (supraviețuire), scorul GAP având o calibrare optimală. Capacitatea discriminativă, de asemenea, fiind maximală pentru scorul NTRISS comparativ cu GAP ( $z = 10.385$ ,  $p < 0.001$ ) și NISS ( $z = 6.809$ ,  $p < 0.001$ ), NISS prezintă interes sporit față de GAP ( $z = 3.766$ ,  $p < 0.001$ ).

\*\*\*

Așadar, în cadrul capitolului dat, au fost validate opt modele predictive uzuale. Câte trei care fac parte din cohorta scorurilor fiziologice și mixte, iar două fiind anatomice. Scorul GAP, NTRISS și NISS au arătat caracteristici optimale din cadrul grupelor menționate.

În condițiile în care scorurile anatomice nu pot fi estimate, scorul fiziologic GAP va prezice rezultatul mai precis comparativ cu scorul RTS sau qSOFA și poate fi recomandat pentru utilizarea în

condițiile instituției IMSP IMU, avantajul fiind faptul că acesta poate fi aplicat încă din momentul internării fără să așteptăm diagnosticul definitiv.

Scorul NISS prezintă avantaje față de ISS și poate fi implementat în practica cotidiană cu condiția de aplicare a scorului cu valoarea coeficienților estimați în cadrul studiului dat, explicația acestei diferențe fiind faptul că, în studiile precedente, au fost luați în calcul și pacienții cu valori mici ale scorurilor examinate, când diferența între scoruri nu poate fi evidențiată. Asemănător cu GAP, rezultatele pot fi extrapolate doar pentru populația pacienților cu traumatism sever din UTIR a IMSP IMU.

NTRISS, un scor mixt, având în componența sa NISS, RTS și vârsta, prezintă o calibrare care necesită optimizare. Totuși, acest model a arătat caracteristici optime comparativ cu modelele validate după determinare/discriminare și poate fi considerat un model de referință (standard) pentru pacienții cu traumatism sever internați în UTIR a IMSP IMU. NTRISS poate fi recomandat pentru implementare și utilizare de zi cu zi până la dezvoltarea altor modele alternative sau până la validarea altor scoruri uzuale cu caracteristici mai bune pentru populația studiată.

## **5. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE ALTERNATIVE PENTRU PACIENȚII CU TRAUMATISME SEVERE**

În cadrul capitolelor precedente, a fost pregătit un teren pentru elaborarea modelelor predictive alternative pentru prezicerea probabilității de supraviețuire a unui pacient cu traumatism sever. În primul rând, au fost identificate variabilele „eficiente” potențiale pentru rezultatele tratamentului din capitolul 3. Aceasta a dat posibilitatea de a obține informații prețioase în sensul impactului covariatelor și utilitatea acestora pentru predicție inclusiv și prin analiza complexă. De asemenea, au fost analizate modalitățile de includere și interacțiunile posibile în cadrul modelelor eventuale, ceea ce ar crește puterea lor predictivă. Totodată, validarea modelelor predictive uzuale pentru traumatisme (capitolul 4) a permis de a identifica neajunsurile acestora în condiții de aplicare pentru pacienții cu traumatism sever din IMSP IMU și de a evidenția un model standard cu caracteristici optime (NTRISS) pentru populația studiată.

Capitolul dat este destinat elaborării modelelor predictive alternative, reieșind din informațiile expuse mai sus cu validarea ulterioară. În scopul acesta, cohorta va fi divizată în mod aleatoriu și automat în 2 loturi. Primul, lotul de elaborare (LE), va include 70% din numărul total al respondenților, iar al doilea, lotul de validare (LV), va fi constituit din 30% de respondenți, ce nu au fost implicați în elaborarea modelelor alternative. Astfel, utilizând această abordare, va fi posibil de studiat cum va lucra modelul respectiv în practica cotidiană.

De asemenea, va fi efectuată evaluarea comparativă a acestora inclusiv și cu modelul optimal uzual (NTRISS) evidențiat anterior. Pe lângă asta, vor fi estimate efectele dezvoltării pneumoniei precum și elaborat un model pentru a identifica pacienții care vor necesita VAP prelungită.

### **5.1. Elaborarea modelelor predictive alternative pentru prezicerea rezultatelor tratamentului unui pacient cu traumatism sever**

Elaborarea modelelor predictive alternative presupune completarea și/sau schimbarea covariatelor potențiale din modelele validate în capitolul precedent.

*Modelul 1 alternativ* propus (NTRISS<sub>modificat</sub>) este un model elaborat în baza scorului NTRISS, în care, valoarea vârstei a fost inclusă în model în formă de variabilă continuă (valoarea reală a vârstei măsurată în ani) în loc de varianta binară ( $\geq 55$  de ani sau  $< 55$  de ani) folosită de modelul uzual.



discriminarea superioară ale scorului GAP față de scorul RTS evidențiate în capitolul precedent, GAP a fost inclus în modelul eventual în loc de RTS. Mai mult decât atât, a fost schimbată și modalitatea interpretării scorului NISS, care a fost transformat prin logaritm natural (lnNISS). Împreună cu folosirea GAP, asta va soluționa problema calibrării insuficiente.

Scorul NTRISS<sub>modificat</sub> a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului (supraviețuire/deces) unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 727.382$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ )). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.525 (52.5%), ceea ce înseamnă că, în comparație cu NTRISS, mai mult de jumătate din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul NTRISS<sub>modificat</sub>.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare nesemnificativă,  $\chi^2 = 9.088$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.335$ , rezultatele fiind fidele în sensul prezicerii rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 81.8% și 82.7% respectiv, procentul sumar (global) fiind apreciat la nivel de 82.4%. Rezultatele acestor caracteristici au fost obținute după optimizarea relației sensibilitate/specificitate prin modificarea punctului critic de la 0.5 la 0.67 (Figura 5.1).

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv în baza scorului NTRISS<sub>modificat</sub>, a constituit 0.887, cu 95% interval de încredere (0.870, 0.903) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.2). Modelul a inclus constanta ( $B = 7.878$ ), valoarea lnNISS ( $B = -3.168$ ), vârsta în ani ( $B = -0.037$ ) și valoarea scorului GAP ( $B = 0.235$ ), având semnele potrivite, logice, în față coeficienților (Tabelul 5.1, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului elaborat alternativ pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în față coeficienților din ecuație (Tabelul 5.1, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul alternativ elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(7.878 - 3.168 * \ln \text{NISS} - 0.037 * \text{Vârsta} + 0.235 * \text{GAP})}} \quad (\text{formula 5.1}), \text{ unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

**Tabelul 5.1. Variabilele din ecuația modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza scorului NTRISS<sub>modificat</sub>. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>GAP, points</b>	.235	.019	159.088	1	.000	1.265	1.219	1.311
<b>lnNISS, points</b>	-3.168	.194	265.756	1	.000	.042	.029	.062
<b>Vârsta, ani</b>	-.037	.004	88.961	1	.000	.964	.956	.971
<b>Constant</b>	7.878	.766	105.753	1	.000	2638.634		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>GAP, points</b>	.235	.000	.019	.001	.199	.272
<b>lnNISS, points</b>	-3.168	-.020	.227	.001	-3.690	-2.747
<b>Vârsta, ani</b>	-.037	.000	.004	.001	-.045	-.030
<b>Constant</b>	7.878	.060	.893	.001	6.202	9.867

*Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)*

Componentele scorului NTRISS<sub>modificat</sub> au arătat următoarele efecte. Valoarea GAP a arătat o asociere pozitivă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 1.265 (95% IC 1.219, 1.311)). Diferența cu un punct modifică prognosticul cu aproximativ 26.5%, intervalul de încredere fiind îngust. În același timp, vârsta în forma continua a arătat o asociere negativă cu rezultatele pozitive ale tratamentului (OR = 0.964 (95% IC 0.956, 0.971)), modificarea vârstei cu un an fiind corelată cu oscilațiile rezultatelor la nivel de 3.6%, având De asemenea, intervalele de încredere cu amplitudinea mică. Valorile transformate scorul NISS (lnNISS), evident, au fost corelate negativ cu rezultatele tratamentului, efectul estimat la nivel OR = 0.042 (95% IC 0.029, 0.062)), un efect mare cu intervalele de încredere largi.

*Modelul 2 alternativ* inițial a inclus componenta anatomică în forma transformată (lnNISS), vârsta în ani precum și GCS<sub>rang</sub> și SBP<sub>rang</sub> și RR<sub>rang</sub> – parametrii fiziologici interpretate în forma variabilelor de rang. Ultimele au arătat potențialul predictiv mult mai mare față de folosirea valorilor interpretarea în felul acesta va permite de a detalia relațiile din cadrul ecuației eventuale și de a îmbunătăți caracteristicile modelului.

*Modelul 2 alternativ* a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 889.002$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0.001$ )). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat.





Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.55 (55%), ceea ce înseamnă ca mai aproape 55% din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul 2 alternativ. Important că valoarea această este maximală dintre modelele uzuale validate sau modelele elaborate alternative.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow), similar cu modelul alternative 1, a demonstrat o valoare ne semnificativă,  $\chi^2 = 8.480$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.388$ , rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise. Altfel modelul În afară de abilitatea de face diferența între pacienții decedați și supraviețuitori are abilitatea de stratifica pacienții după riscurile studiate din cadrul decilelor formate.

Indicatorii de discriminare care reies din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 79.4% și 84.5%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 83.0%. Aceste rezultate au fost obținute la nivelul punctului critic 0.66 după optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate (Figura 5.3).

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv în bază *Modelului 2 alternativ*, a constituit 0.894, cu 95% interval de încredere (0.878, 0.910) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.4).

Modelul a inclus constanta ( $B = 14.579$ ), valoarea  $\ln$ NISS ( $B = -3.368$ ), vârsta în ani ( $B = -0.054$ ), valoarea  $GCS_{rang}$  ( $B = -2.289$  pentru  $GCS_{rang}$  3,  $B = -3.272$  pentru  $GCS_{rang}$  4-5,  $B = -1.839$  pentru  $GCS_{rang}$  6-8 și  $B = -1.238$  pentru  $GCS_{rang}$  9-12) și valoarea  $SBP_{rang}$  ( $B = -20.142$  pentru  $SBP_{rang}$  0 mmHg,  $B = -3.068$  pentru  $SBP_{rang}$  1-49 mmHg,  $B = -0.719$  pentru  $SBP_{rang}$  50-75 mmHg și  $B = -0.608$  pentru  $SBP_{rang}$  76-89 mmHg), coeficienții având semnele potrivite, logice, în față (Tabelul 5.2, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în față de coeficienții din ecuația (Tabelul 5.2, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(24.579 - 3.368 * \ln NISS - 0.054 * Vârsta - GCS_{rang} - SBP_{rang})}} \text{ (formula 5.2), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

**Tabelul 5.2. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 2 alternativ. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
lnNISS	-3.368	0.207	264.134	1	0.000	0.034	0.023	0.052
Vârsta, ani	-0.054	0.004	147.308	1	0.000	0.948	0.940	0.956
GCS <sub>rang 13-15</sub>			137.773	4	0.000	1		
GCS <sub>rang 3</sub>	-2.289	0.721	10.084	1	0.001	0.101	0.025	0.416
GCS <sub>rang 4-5</sub>	-3.272	0.499	43.010	1	0.000	0.038	0.014	0.101
GCS <sub>rang 6-8</sub>	-1.839	0.189	94.346	1	0.000	0.159	0.110	0.230
GCS <sub>rang 9-12</sub>	-1.238	0.173	51.466	1	0.000	0.290	0.207	0.407
SPB <sub>rang &gt;90</sub>			12.291	4	0.015	1		
SPB <sub>rang 0</sub>	-20.142	18938.891	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
SPB <sub>rang 1-49</sub>	-3.068	1.325	5.366	1	0.021	0.046	0.003	0.624
SPB <sub>rang 50-75</sub>	-0.719	0.359	4.022	1	0.045	0.487	0.241	0.984
SPB <sub>rang 76-89</sub>	-0.608	0.320	3.611	1	0.057	0.545	0.291	1.019
Constant	14.579	0.758	370.322	1	0.000	2145433.108		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

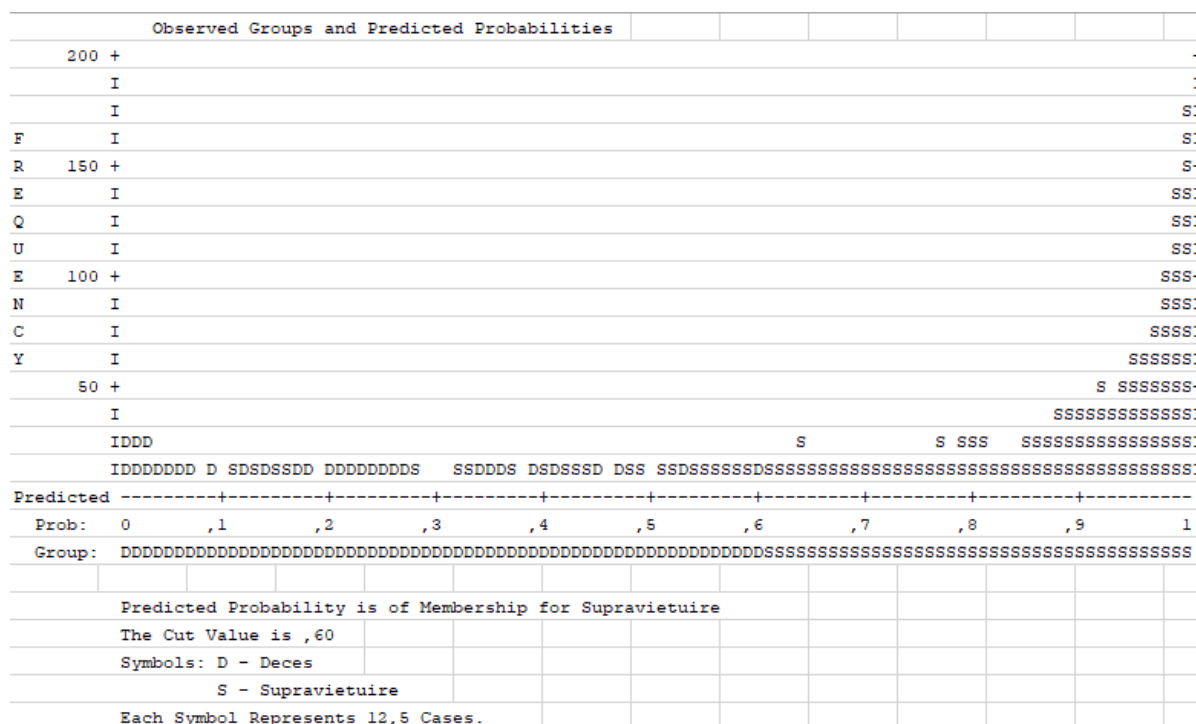
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
lnNISS	-3.246	-.052	.231	.001	-3.778	-2.862
Vârsta, ani	-.052	-.001	.004	.001	-.061	-.045
GCS <sub>rang 3</sub>	-2.420	-.419	2.583	.001	-4.581	-1.207
GCS <sub>rang 4-5</sub>	-3.512	-.095	.631	.001	-5.004	-2.538
GCS <sub>rang 6-8</sub>	-1.811	-.015	.177	.001	-2.196	-1.471
GCS <sub>rang 9-12</sub>	-1.187	-.022	.170	.001	-1.535	-.860
SPB <sub>rang 0</sub>	-19.997	.548	2.617	.006	-21.416	-17.376
SPB <sub>rang 1-49</sub>	-2.819	-6.808	9.268	.019	-22.588	-.685
SPB <sub>rang 50-75</sub>	-.967	.006	.349	.002	-1.663	-.277
SPB <sub>rang 76-89</sub>	-.610	-.002	.384	.096	-1.362	.152
Constant	14.121	.203	.835	.001	12.759	16.083

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

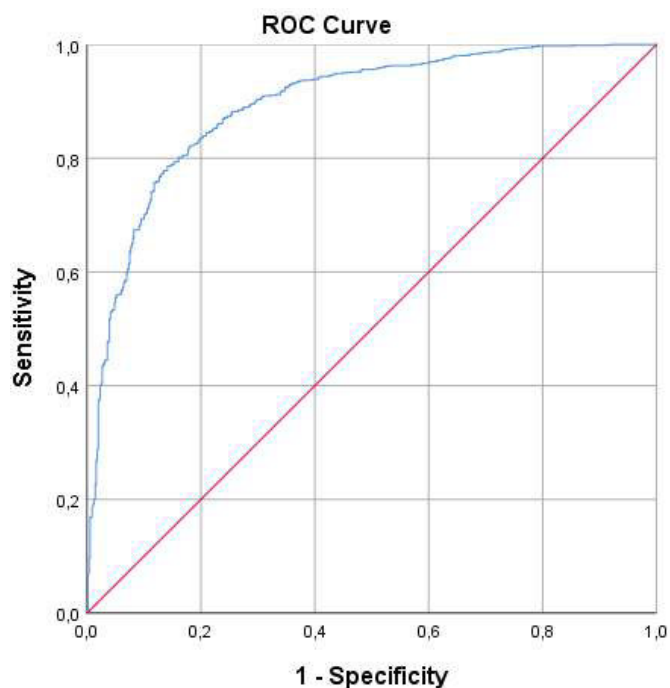
Componentele scorului alternativ 2 au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valoarea lnNISS a arătat o asociere negativă (OR = 0.034 (95% IC 0.023, 0.052)), având un impact foarte mare care necesită detalizarea din considerentele că prezintă intervalele de încredere cu amplitudinea mare. Asemănător și vârsta a arătat o asociere negativă cu rezultatele pozitive ale tratamentului (OR = 0.948 (95% IC 0.940, 0.956)). Creșterea vârstei cu un an este asociată cu reducerea supraviețuirii cu 5.2%, rezultat diferit față de modelele demonstrate anterior în cadrul lucrării. Variabila GCS<sub>rang</sub>, fiind semnificativă, a demonstrat unele particularități, deoarece

raportul șanselor pentru  $GCS_{rang} 3$  a fost mai mic ca valoare față de  $GCS_{rang} 4-5$  ( $OR = 0.101$  (95% IC 0.025, 0.416 comparativ cu  $OR = 0.038$  95% IC 0.014, 0.101), coeficienții din model având semne negative în față. Această înseamnă că pacienții cu GCS estimată la nivel de 3 puncte prezintă rata de supraviețuire mai mare comparativ cu GCS estimată la nivel de 4-5. Explicația posibilă pentru faptul menționat – o rată mai din pacienții cu traumatism sever și  $GCS = 3$  cu  $GCS = 4-5$  nu supraviețuiesc până la momentul internării și primele 24 de ore după spitalizare. Efectele  $SPB_{rang}$  nu a prezentat particularități, a fost menționată creșterea neuniformă valorilor coeficienților și valorile OR odată cu trecerea la categorii cu valori SPB mai mare. Efectul  $SPB_{rang} 50-75$  mmHg și  $SPB_{rang} 76-89$  mmHg a prezentat efecte apropiate ( $OR = 0.487$  (95% IC 0.241, 0.984) și  $OR = 0.545$  (IC 95% 0.291, 1.019) datorită intervalelor de încredere largi. Asta este un semn că, probabil, variabila  $SPB_{rang}$  la includerea altor covariate mai eficiente va crește precizia sau va dispărea din ecuația.

*Modelul 3 alternativ* În afară de parametrii înrolate în modelul 2 alternativ a inclus în calitatea covariatelor și bolile concomitente, rezultând în 4 unități nozologice semnificative (tuberculoza, fibrilația/flutter atrial, fibroza pulmonară precum și bolile ischemice ale inimii), arătând abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 963.377$ ,  $df = 14$ ,  $p < 0.001$ ). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat.



**Fig. 5.5. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 3 alternativ.**



**Fig. 5.6. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 3 alternativ**

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a fost estimat la nivel de 0.57 (57%), ceea ce ne informează că aproape 57% din dispersia variabilei de interes (supraviețuire/deces) a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul alternativ elaborat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow), precum și altele modele alternative prezentate până la momentul actual, a demonstrat o valoare nesemnificativă,  $\chi^2 = 10.662$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.222$ , rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise cu abilitatea de a stratifica pacienții după riscurile studiate din cadrul grupelor evidențiate.

Indicatorii de discriminare rezultante din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 76.6% și 88.2%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat fiind la nivel de 84.7%. Rezultatele prezentate au fost obținute după setarea nivelului punctului critic la nivel 0.60, efectuat după optimizarea relațiilor supraviețuire/deces reieșind din datele graficului de clasificare (Figura 5.5).

Suprafața sub curba ROC, pentru modelul predictiv în baza *scorului 3 alternativ*, a constituit 0.904, cu 95% interval de încredere (0.889, 0.919) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.6).

Modelul a inclus constanta ( $B = 14.498$ ), valoarea  $\ln$ NISS ( $B = -3.390$ ), vârsta în ani ( $B = -0.046$ ), valoarea  $GCS_{rang}$  ( $B = -2.581$  pentru  $GCS_{rang} 3$ ,  $B = -3.530$  pentru  $GCS_{rang} 4-5$ ,  $B = -1.927$

**Tabelul 5.3. Variabilele din ecuația modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 3 alternativ. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
InNISS	-3.390	.207	269.190	1	.000	.034	.022	.051
Vârsta, ani	-.046	.005	102.038	1	.000	.955	.947	.964
GCS <sub>rang</sub> 13-15			153.693	4	.000	1		
GCS <sub>rang</sub> 3	-2.581	.697	13.720	1	.000	.076	.019	.297
GCS <sub>rang</sub> 4-5	-3.530	.479	54.197	1	.000	.029	.011	.075
GCS <sub>rang</sub> 6-8	-1.927	.188	105.101	1	.000	.146	.101	.210
GCS <sub>rang</sub> 9-12	-1.277	.174	54.091	1	.000	.279	.198	.392
SPB <sub>rang</sub> >90			14.199	4	.007	1		
SPB <sub>rang</sub> 0	-20.015	18809.867	.000	1	.999	.000	.000	.
SPB <sub>rang</sub> 1-49	-2.926	1.309	4.997	1	.025	.054	.004	.697
SPB <sub>rang</sub> 50-75	-.918	.352	6.810	1	.009	.399	.200	.796
SPB <sub>rang</sub> 76-89	-.561	.312	3.239	1	.072	.571	.310	1.051
BII	-.813	.222	13.430	1	.000	.443	.287	.685
Tuberculoza	-1.907	.566	11.344	1	.001	.149	.049	.451
Fibrilația atrială	-.945	.422	5.008	1	.025	.389	.170	.889
FP	-1.261	.402	9.822	1	.002	.283	.129	.623
Constant	14.498	.753	371.018	1	.000			

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
InNISS	-3.390	-.057	.233	.001	-3.899	-2.993
Vârsta, ani	-.046	-.001	.005	.001	-.056	-.038
GCS <sub>rang</sub> 3	-2.581	-.470	2.668	.001	-4.741	-1.379
GCS <sub>rang</sub> 4-5	-3.530	-.117	.909	.001	-5.155	-2.571
GCS <sub>rang</sub> 6-8	-1.927	-.023	.186	.001	-2.343	-1.594
GCS <sub>rang</sub> 9-12	-1.277	-.015	.179	.001	-1.647	-.931
SPB <sub>rang</sub> 0	-20.015	.577	2.769	.003	-21.548	-17.197
SPB <sub>rang</sub> 1-49	-2.926	-6.390	9.034	.013	-22.515	-.887
SPB <sub>rang</sub> 50-75	-.918	-.003	.342	.006	-1.627	-.256
SPB <sub>rang</sub> 76-89	-.561	.001	.374	.112	-1.266	.229
BII	-.813	-.009	.224	.001	-1.277	-.381
Tuberculoza	-1.907	-.005	.728	.009	-3.333	-.429
Fibrilația atrială	-.945	-.007	.433	.023	-1.783	-.097
FP	-1.261	-.029	.456	.004	-2.183	-.418
Constant	14.498	.224	.857	.001	13.107	16.451

Notă: BII - Boala ischemică a inimii, FP - Fibroza pulmonară

pentru  $GCS_{rang}$  6-8 și  $B = -1.277$  pentru  $GCS_{rang}$  9-12), valoarea  $SBP_{rang}$  ( $B = -20.015$  pentru  $SBP_{rang}$  0,  $B = -2.926$  pentru  $SBP_{rang}$  1-49 4-5,  $B = -0.918$  pentru  $SBP_{rang}$  50-75 și  $B = -0.561$  pentru  $SBP_{rang}$  76-89), prezenta bolilor ischemice ale inimii ( $B = -0.813$ ), fibrilației atriale ( $B = -0.945$ ), fibrozei pulmonare ( $B = -1.261$ ) și tuberculozei pulmonare ( $B = -1.907$ ) coeficienții estimați având semnele potrivite, logice, în față (Tabelul 5.3, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație regresiei logistice (Tabelul 5.3, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-b}} \text{ (formula 5.3), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$b = 14.498 - 3.390*\ln NISS - 0.046*Vârsta - GCS_{rang} - SBP_{rang} - 0.813*bolile\ ischemice - 0.945*fibrilația - 1.261*fibroza\ pulmonară - 1.907*tuberculoza\ pulmonară$

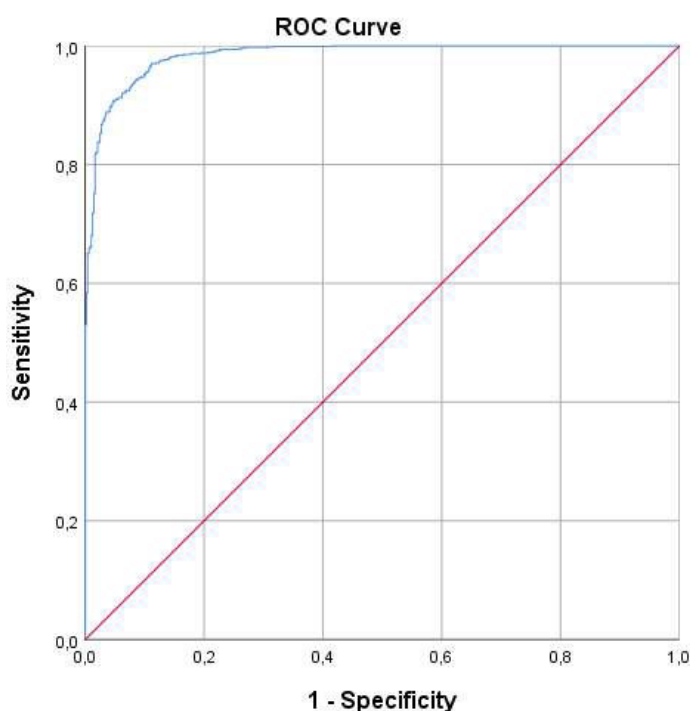
Componentele *scorului alternativ 3* au arătat asocieri cu supraviețuirea apropiate de cele ale *modelului alternativ 2*. Analiza relațiilor tuberculozei pulmonare cu supraviețuirea a arătat semnificații, efectul fiind estimat la nivel de OR = 0.149 (95% IC 0.049, 0.451), având interval de încredere larg. Faptul acesta împreună cu efectul redus din punct de vedere a coeficientului de determinare (în jur de 0.6%) sugerează că variabila tuberculoza pulmonară este un predictor slab care necesită detalizare și probabil, la adăugarea altor predictorii potențiali, va deveni unul nesemnificativ. Totodată, acesta face parte din modelul elaborat, mai ales că permite de a îmbunătăți capacitatea de calibrare. Afirmatiile expuse pentru tuberculoza pulmonară este validă și pentru alte unități nozologice incluse în *modelul 3 alternativ*.

*Modelul 4 alternativ* a inclus  $\ln NISS$  și valorile absolute ale vârstei,  $GSS_{rang}$ ,  $SBP_{rang}$ , scorul AIS maximal ( $AIS_{max}$ ) pentru leziunile capului și gâtului ( $AIS_{cap}$  și gât), abdomenului ( $AIS_{abdomen}$ ), cutiei toracice ( $AIS_{torace}$ ) și extremităților ( $AIS_{extremități}$ ). Includerea acestor variabile permite de a detalia variabila  $\ln NISS$  prin includerea impactului leziunilor din diferite regiuni topografice, coeficienții fiind ajustați pentru alte leziuni prezente, rezultatul fiind creșterea preciziei modelului.

În final, *Modelul 4 alternativ* a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2$



evidente, semnele fiind negative. Dacă parametrii respectivi la un pacient se modifică cu o unitate, probabilitatea este deplasată în direcție opusă (Tabelul 5.4, secțiunea a).



**Fig. 5.8. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 4 alternativ**

În același timp, coeficienții pentru regiunile topografice sunt pozitivi, ceea ce la prima vedere nu este logic. În același timp, este important de menționat două momente. În primul rând, aceste covariate sunt ajustate la componenta anatomică principală (lnNISS), având corelații pozitive cu aceasta (Spearman  $\rho = 0.437$  (95% IC 0.396, 0.473) pentru AIS<sub>cap și gât</sub>, 0.452 (95% IC 0.414, 0.488) pentru AIS<sub>torace</sub>, 0.245 (95% IC 0.203, 0.291) pentru AIS<sub>abdomen</sub>). În a doilea rând, analiza univariată arată asocieri negative cu rata de supraviețuire. Spre exemplu, pentru AIS<sub>cap și gât</sub>, coeficientul este negativ ( $B = -0.344$ ) efectul fiind estimat la nivel de OR = 0.709 (95% IC (0.661, 760)) – creșterea AIS<sub>cap și gât</sub> cu 1 punct reduce probabilitatea de a supraviețui cu aproape 30%. Toate aceste informații sunt argumente pentru a considera coeficienții estimați pentru diferite regiuni topografice în calitate de părți componente ale ecuației, valorile acestora fiind ajustate la alte leziuni din punct de vedere a localizării precum și la lnNISS. Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație (Tabelul 5.4, secțiunea b).



Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(b)}} \text{ (formula 5.4), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$$b = 35.336 - 17.563 * \ln NISS - 0.034 * \text{Vârsta} + 0.849 * AIS_{\text{abdomen}} + 2.727 * AIS_{\text{torace}} + 2.059 * AIS_{\text{extremități}} + 2.987 * AIS_{\text{cap și gât}} + 1.133 * GCS_{\text{rang}} + 0.847 * SBP_{\text{rang}}$$

**Tabelul 5.4. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 4 alternativ. SPSS Output 23**

**b. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.563	1.096	256.746	1	.000	2.54*10 <sup>-7</sup>	1.52*10 <sup>-8</sup>	4*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.034	.007	20.849	1	.000	.967	.953	.981
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	.849	.161	27.836	1	.000	2.337	1.705	3.203
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.727	.185	218.167	1	.000	15.292	10.649	21.961
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.059	.159	168.569	1	.000	7.837	5.743	10.693
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.987	.206	210.207	1	.000	19.821	13.237	29.681
<b>GSS<sub>rang</sub></b>	1.133	.146	60.350	1	.000	3.106	2.334	4.134
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	.847	.238	12.697	1	.000	2.332	1.464	3.716
<b>Constant</b>	35.336	2.502	199.385	1	.000			

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.563	-.437	1.025	.001	-20.157	-16.126
<b>Vârsta, ani</b>	-.034	-.001	.008	.001	-.052	-.020
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	.849	.022	.184	.001	.522	1.240
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.727	.071	.174	.001	2.470	3.194
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.059	.050	.151	.001	1.841	2.443
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.987	.075	.200	.001	2.707	3.501
<b>GSS<sub>rang</sub></b>	1.133	.035	.158	.001	.873	1.497
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	.847	.016	.282	.004	.349	1.449
<b>Constant</b>	35.336	.884	2.632	.001	31.264	41.940

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

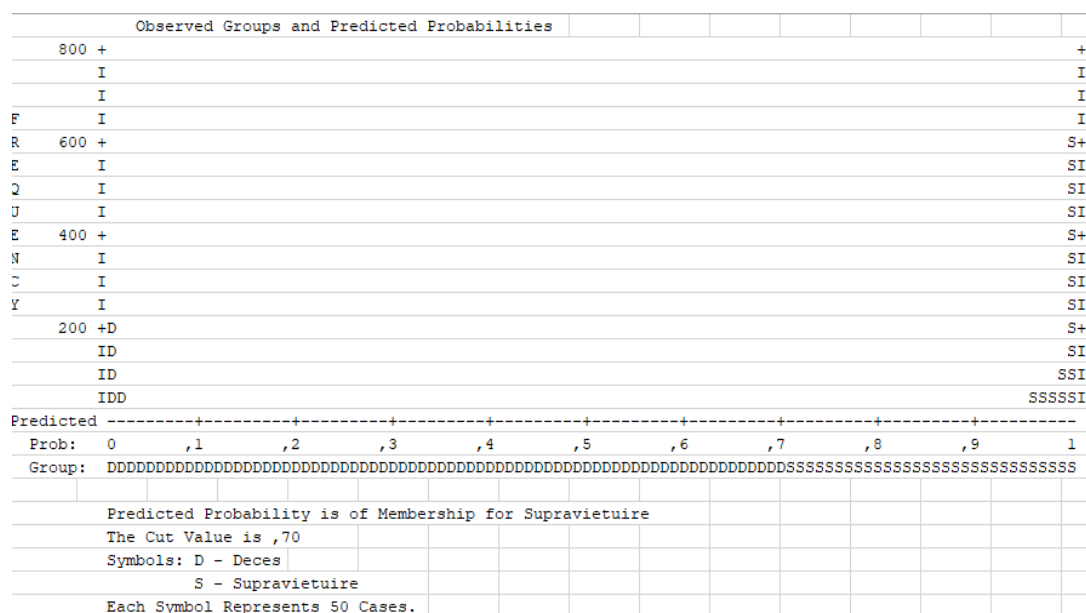
Componentele Modelul 4 alternativ au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valorile lnNISS și vârstei a arătat o asociere negativă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 2.54 \* 10<sup>-7</sup> (95% IC 1.52\*10<sup>-8</sup>, 4\*10<sup>-7</sup>) și OR = 0.967 IC95% 0.953, 0.981). Efectul mare

a lnNISS, pentru o unitate poate fi explicat după cum urmează. În primul rând, acesta reprezintă un scor cu amplitudinea foarte mică. În a doilea rând a fost efectuată ajustarea la efectele componentelor anatomice din regiunile topografice. Creșterea vârstei cu un an este asociat cu reducerea probabilității de a supraviețui cu 3.3% (IC95% 1.9, 4.7). Celelalte variabile au arătat asocieri pozitive. Oscilațiile pentru o categorie la GCS<sub>rang</sub> și SBP<sub>rang</sub> a prezentat OR = 3.106 (IC95% 2.334, 4.134) și OR = 2.332 (IC95% 1.464, 3.716). Creșterea valorii GCS<sub>rang</sub> cu unitatea crește probabilitatea de a supraviețui de peste 3 ori, efectul SPB<sub>rang</sub> fiind de peste 2.3 ori. Efectele AIS<sub>cap</sub> și gât și AIS<sub>torace</sub> au fost maxime, urmate de AIS<sub>extremități</sub>, AIS<sub>abdomen</sub> fiind minimal.

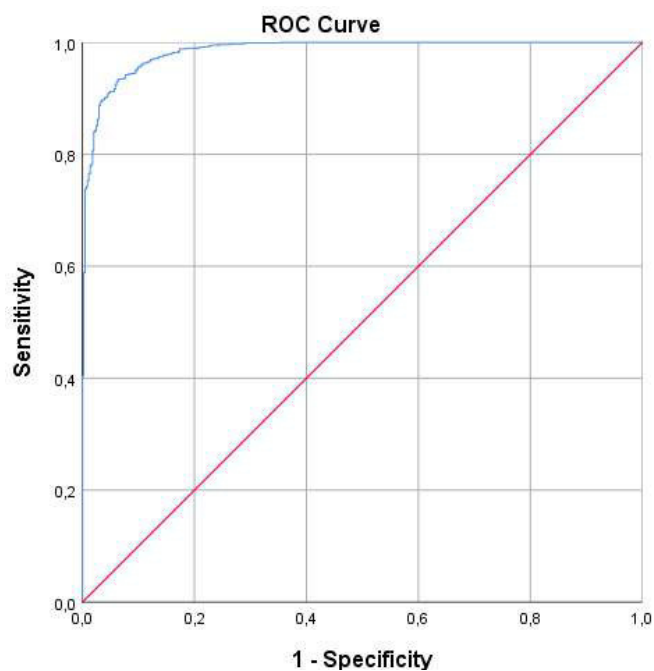
*Modelul 5* alternativ a inclus lnNISS și valorile absolute ale vârstei, GSS<sub>rang</sub>, SBP<sub>rang</sub>, scorul AIS maximal (AIS<sub>max</sub>) pentru leziunile capului și gâtului (AIS<sub>cap și gât</sub>), abdomenului (AIS<sub>abdomen</sub>), cutiei toracice (AIS<sub>torace</sub>), extremităților (AIS<sub>extremități</sub>), fiind completat de valoarea absolută concentrației proteinei totale (g/l). Includerea acestei variabile are ca avantaj de a estima și indicator biochimic asociat cu rata de supraviețuire, caracteristicile modelelor fiind mai bune.

*Modelului 5 alternativ* a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului (supraviețuire/deces) unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 1381.553$ , df = 8, p < 0.001). Analiza ulterioară a arătat următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.863 (86.3%), ceea ce înseamnă ca mai mult de 86% din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către covariatele din *Modelului 5 alternativ*.



**Fig. 5.9. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza *modelului 5 alternativ*.**



**Fig. 5.10. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 5 alternativ**

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare ne semnificativă,  $\chi^2 = 9.667$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.289$ , rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise, scorurile prezise și reale fiind apropiate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 91.6% și 94.4%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 93.5%. Aceste rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.70 după echilibrarea relațiilor sensibilitatea/specificitate (Figura 5.9).

Suprafața sub Curba ROC, pentru Modelului 5 alternativ, a constituit 0.984, cu 95% interval de încredere (0.979, 0.990) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.10).

Modelul a inclus constanta ( $B = 31.619$ ), valoarea lnNISS ( $B = -17.968$ ), vârsta ( $B = -0.031$ ), proteina totală ( $B = 0.065$ ),  $GCS_{rang}$  ( $B = 1.070$ ),  $SBP_{rang}$  ( $B = 0.876$ ),  $AIS_{cap}$  și  $gât$  ( $B = 3.049$ ),  $AIS_{abdomen}$  ( $B = 1.044$ ),  $AIS_{torace}$  ( $B = 2.745$ ) și  $AIS_{extremități}$  ( $B = 2.129$ ), argumentele privind semnele în față coeficienților pentru modelul 4 alternativ în afară de concentrația proteinei totale fiind valabile și pentru modelul dat. Proteina totală a arătat semnul pozitiv în față fiind asociat pozitiv cu rata de supraviețuirea (Tabelul 5.5, secțiunea a). Explicația posibilă – modificări reduse în cadrul compartimentelor lichidiene. Analiza stabilității prin reeșantionare, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a modelului alternativ elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația

covariatele, amplitudinea mică intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație (Tabelul 5.5, secțiunea b).

**Tabelul 5.5. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 5 alternativ. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.698	1.182	224.247	1	.000	2.06*10 <sup>-8</sup>	2.03*10 <sup>-9</sup>	2.09*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.031	.008	15.549	1	.000	.969	.954	.984
<b>GSSrang</b>	1.070	.152	49.295	1	.000	2.915	2.162	3.930
<b>SBPrang</b>	.867	.249	12.147	1	.000	2.380	1.461	3.875
<b>AISabdomen</b>	1.044	.180	33.805	1	.000	2.840	1.998	4.038
<b>AIStorace</b>	2.745	.197	193.957	1	.000	15.569	10.580	22.912
<b>AISextremități</b>	2.129	.173	151.936	1	.000	8.405	5.991	11.791
<b>AIScap și gât</b>	3.049	.224	185.121	1	.000	21.087	13.592	32.715
<b>Proteina totală</b>	.065	.014	20.337	1	.000	1.067	1.038	1.098
<b>Constant</b>	31.619	2.623	145.355	1	.000			

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.698	-.524	1.134	.001	-20.417	-16.136
<b>Vârsta, ani</b>	-.031	-.001	.009	.001	-.050	-.015
<b>GSSrang</b>	1.070	.039	.162	.001	.818	1.461
<b>SBPrang</b>	.867	.026	.296	.003	.369	1.474
<b>AISabdomen</b>	1.044	.037	.204	.001	.707	1.488
<b>AIStorace</b>	2.745	.083	.197	.001	2.460	3.245
<b>AISextremități</b>	2.129	.060	.178	.001	1.867	2.579
<b>AIScap și gât</b>	3.049	.090	.234	.001	2.720	3.643
<b>Proteina totală</b>	.065	.002	.017	.001	.035	.101
<b>Constant</b>	31.619	.909	2.704	.001	27.494	38.289

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E. - erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig. - semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(b)}} \text{ (formula 5.5), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$$b = 31.619 - 17.968 \cdot \ln \text{NISS} - 0.031 \cdot \text{Vârsta} + 0.065 \cdot \text{proteina totală} + 1.044 \cdot \text{AIS}_{\text{abdomen}} + 2.745 \cdot \text{AIS}_{\text{torace}} + 2.129 \cdot \text{AIS}_{\text{extremități}} + 3.049 \cdot \text{AIS}_{\text{cap și gât}} + 1.07 \cdot \text{GCS}_{\text{rang}} + 0.876 \cdot \text{SBP}_{\text{rang}}$$

Covariatele incluse în *Modelul alternativ 5* au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valorile lnNISS și vârstei a arătat o asociere negativă cu probabilitatea de supraviețuire (OR =  $2.06 \cdot 10^{-8}$  (95% IC  $2.03 \cdot 10^{-9}$ ,  $2.09 \cdot 10^{-7}$ ) și OR = 0.969 (IC95% 0.954, 0.984). Impactul crescut al lnNISS, pentru o unitate poate fi explicat după cum urmează. În primul rând, acesta reprezintă un scor cu amplitudinea mai mică deoarece reprezintă o valoare transformată a NISS prin logaritmare (logaritm natural). În a doilea rând a fost efectuată ajustarea la efectele componentelor anatomice din regiunile topografice. Creșterea vârstei cu un an este asociat cu reducerea probabilității de a supraviețui cu 3.1% (IC95% 1.6, 4.6). Celelalte variabile au arătat asocieri pozitive. Oscilațiile pentru o categorie la  $GCS_{rang}$  și  $SBP_{rang}$  a prezentat OR = 2.915 (IC95% 2.162, 3.930) și OR = 2.380 (IC95% 1.461, 3.875). Efectul pozitiv al proteinei totale, estimate la nivel de 6.7% (IC95% 3.8, 9.8) pentru o unitate poate fi explicat prin faptul ca parametrul acesta reflecta perturbările compartimentelor lichidiene din cadrul traumatismelor severe.  $AIS_{cap}$  și gât și  $AIS_{torace}$  a prezentat valori maxime, urmat de  $AIS_{extremități}$ ,  $AIS_{abdomen}$  fiind minimal. Mărimea efectelor ale componentelor anatomice altor decât lnNISS nu s-au modificat după includerea în model valoare proteinei totale la internare.

*Modelul 6 alternativ*, comparativ cu *modelul alternativ 5* nu a inclus  $GCS_{rang}$ , argumentul fiind că la o parte din pacienții cu traumatism sever nu este posibil de a determina GCS din diferite motive. *Modelul 6 alternativ* a avut în componența sa lnNISS și valorile absolute ale vârstei,  $SBP_{rang}$ , scorul AIS maximal ( $AIS_{max}$ ) pentru leziunile capului și gâtului ( $AIS_{cap}$  și gât), abdomenului ( $AIS_{abdomen}$ ), cutiei toracice ( $AIS_{torace}$ ), extremităților ( $AIS_{extremități}$ ), completat de valoarea absolută concentrației proteinei totale (g/l). Elaborarea și validarea ulterioară unui model fără valoarea GCS este una binevenită deoarece permite de a dezvolta un instrument de predicție în condiții în care nivelul de cunoștință nu poate fi determinat (spre exemplul, pacientul este sub acțiunea medicamentelor care afectează valoarea GCS).

*Modelului 6 alternativ* a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 1344.775$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.001$ ). Analiza ulterioară a evidențiat următoarele caracteristici ale modelului alternativ elaborat.



Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare ne semnificativă,  $\chi^2 = 9.667$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.289$ , datele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise, scorurile prezise și reale fiind foarte apropiate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 92.5% și 91.7%, respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 91.9%. Aceste rezultate au fost obținute după echilibrarea relațiilor sensibilitate/specificitate deplasarea nivelul punctului critic la valoarea 0.75 (Figura 5.11).

Suprafața sub curba ROC, pentru *Modelului 6 alternativ*, a constituit 0.981, cu 95% interval de încredere (0.975, 0.986) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.12).

**Tabelul 5.6. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 6 alternativ. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.825	.200	200.190	1	.000	16.856	11.398	24.928
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	1.075	.167	41.437	1	.000	2.931	2.112	4.066
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.692	.180	223.214	1	.000	14.768	10.373	21.023
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.125	.161	174.097	1	.000	8.372	6.106	11.479
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	1.056	.215	24.050	1	.000	2.874	1.885	4.383
<b>Proteina totală</b>	.061	.013	21.120	1	.000	1.062	1.035	1.090
<b>lnNISS</b>	-17.583	1.086	261.938	1	.000	2.31*10 <sup>-8</sup>	2.75*10 <sup>-9</sup>	1.94*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.018	.007	6.763	1	.009	.982	.969	.996
<b>Constant</b>	34.272	2.460	194.120	1	.000			

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.825	.070	.204	.001	2.531	3.351
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	1.075	.018	.194	.001	.746	1.542
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.692	.071	.173	.001	2.456	3.124
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.125	.047	.157	.001	1.896	2.506
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	1.056	.032	.223	.001	.689	1.572
<b>Proteina totală</b>	.061	.001	.015	.001	.033	.092
<b>lnNISS</b>	-17.583	-.418	1.010	.001	-20.209	-16.159
<b>Vârsta, ani</b>	-.018	-.001	.008	.016	-.033	-.004
<b>Constant</b>	34.272	.786	2.370	.001	30.805	39.851

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

Modelul a inclus constanta (B = 34.272), valoarea lnNISS (B = -17.583), vârsta (B = -0.018), proteina totală (B = 0.061), SBP<sub>rang</sub> (B = 1.056), AIS<sub>cap și gât</sub> (B = 2.825), AIS<sub>abdomen</sub> (B =

1.075), AIS<sub>torace</sub> (B = 2.692) și AIS<sub>extremități</sub> (B = 2.125), argumentele privind semnele în fața coeficienților pentru *modelele 4 și 5 alternative* fiind valabile și pentru modelul dat (Tabelul 5.6, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a modelului alternativ elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația parametrilor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație regresiei logistice multivariate (Tabelul 5.6, secțiunea b).

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(b)}} \text{ (formula 5.6), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$$b = 34.272 - 17.583 * \ln NISS + 1.056 * SBP_{rang} - 0.018 * Vârsta + 0.061 * proteina\ totală + 1.075 * AIS_{abdomen} + 2.692 * AIS_{torace} + 2.125 * AIS_{extremități} + 2.825 * AIS_{cap\ și\ gât}$$

Covariatele incluse în *Modelul alternativ 6* au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valorile lnNISS și vârstei a arătat o asociere negativă cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 2.31 \* 10<sup>-8</sup> (95% IC 2.75\*10<sup>-9</sup>, 1.94\*10<sup>-7</sup>) și OR = 0.982 (IC95% 0.969, 0.996). Efectul mare a lnNISS pentru o unitate a fost explicat anterior pentru *modelele 4 și 5 alternative*. Creșterea vârstei cu un an este asociată cu reducerea probabilității de a supraviețui cu 1.8% (IC95% 0.4, 3.1). Celelalte variabile au arătat asocieri pozitive. Oscilațiile pentru SBP<sub>rang</sub> au prezentat OR = 2.874 (IC95% 1.885, 4.383) – modificarea categoriei în creștere sporește și probabilitatea de supraviețuire de practic 2.9 ore. Efectul pozitiv al proteinei totale a fost estimat la nivel de 6.2% (IC95% 3.5, 9.0). Efectul AIS<sub>cap și gât</sub> și AIS<sub>torace</sub> a fost maximal, urmat de AIS<sub>extremități</sub>, AIS<sub>abdomen</sub> fiind minimal.

## 5.2. Validarea modelelor alternative elaborate

Cum a fost menționat anterior, validarea modelelor alternative a fost efectuată luând în calcul 30% din respondenți care nu au participat la elaborarea modelelor incluse în lotul de validare (LV). Astfel, utilizând această abordare va fi posibil de studiat cum va lucra modelul respectiv în practica cotidiană pentru pacienții internați în UTIR a IMSP IMU.

Ecuația pentru *Modelul 1* alternativ din lotul de validare (LV) a inclus aceleași covariate, semnele din fața coeficienților estimați fiind similare cu ecuația din lotul de elaborare. Coeficienții B și raportul șanselor al modelul din lotul de validare având valorile apropiate încadrându-se în 95% CI din lotului de elaborate (Tabelul 5.7).



**Tabelul 5.7. Covariatele Modelul 1 alternativ din lotul de elaborare (a) și lotul de validare (b)**

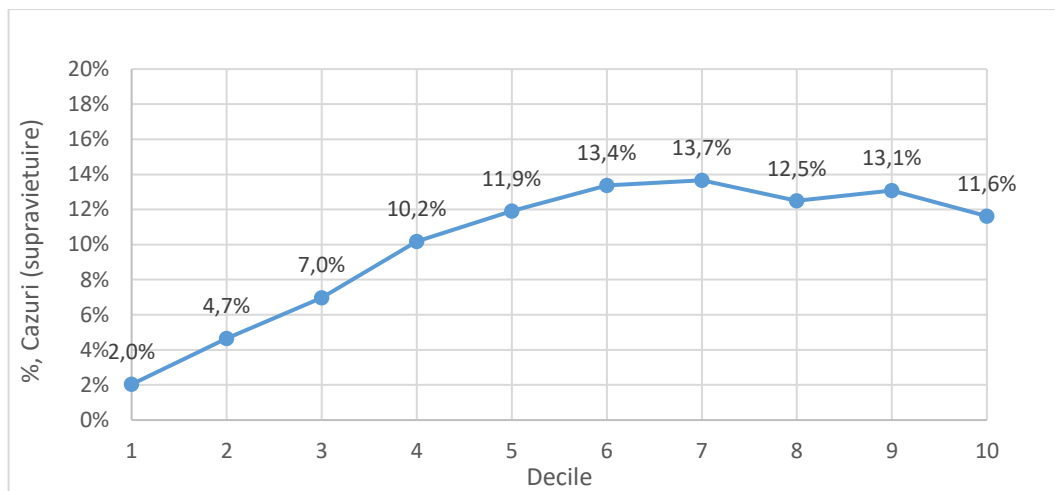
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>GAP, points</b>	.235	.019	159.088	1	.000	1.265	1.219	1.311
<b>lnNISS, points</b>	-3.168	.194	265.756	1	.000	.042	.029	.062
<b>Vârsta, ani</b>	-.037	.004	88.961	1	.000	.964	.956	.971
<b>Constant</b>	7.878	.766	105.753	1	.000	2638.634		
<b>b. Coeficienții din lotul de validare</b>								
<b>GAP, points</b>	.268	.039	47.785	1	.000	1.307	1.211	1.410
<b>lnNISS, points</b>	-2.885	.388	55.353	1	.000	.056	.026	.119
<b>Vârsta, ani</b>	-.034	.008	17.703	1	.000	.967	.952	.982
<b>Constant</b>	6.399	1.541	17.252	1	.000	601.227		

**Tabelul 5.8. Estimarea statisticii Kolmogorov-Smirnov (KS statistics) pentru lotul de validare (a) și lotul de elaborare (b)**

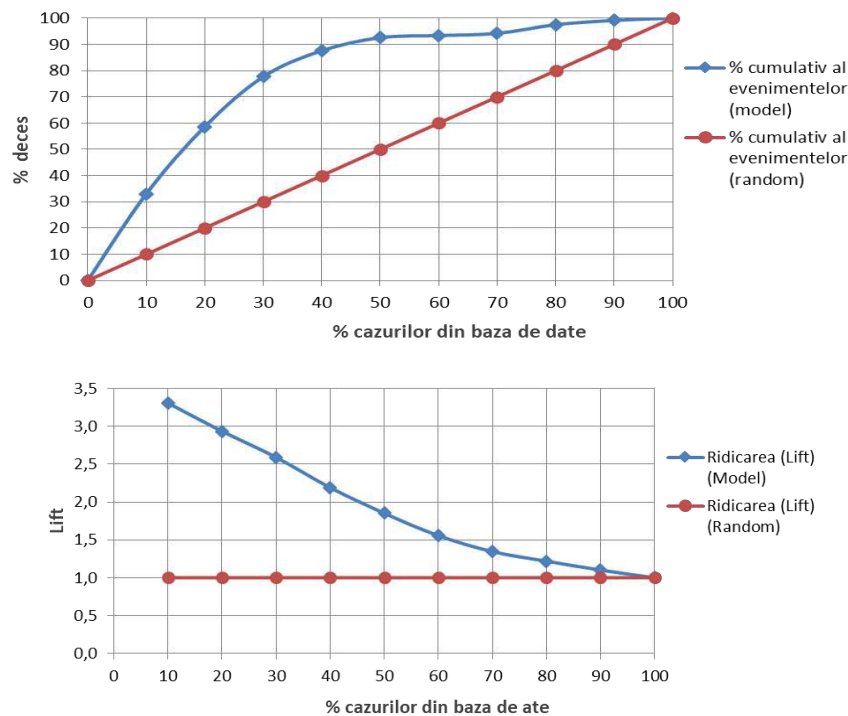
Decile	Non-event, %	Event, %	Non-event, Cum %	Event, Cum %	KS statistics
<b>a</b>					
<b>1</b>	33.1%	2.0%	33.1%	2.0%	31.0%
<b>2</b>	25.6%	4.7%	58.7%	6.7%	52.0%
<b>3</b>	19.0%	7.0%	77.7%	13.7%	64.0%
<b>4</b>	9.9%	10.2%	87.6%	23.8%	63.8%
<b>5</b>	5.0%	11.9%	92.6%	35.8%	56.8%
<b>6</b>	0.8%	13.4%	93.4%	49.1%	44.3%
<b>7</b>	0.8%	13.7%	94.2%	62.8%	31.4%
<b>8</b>	3.3%	12.5%	97.5%	75.3%	22.2%
<b>9</b>	1.7%	13.1%	99.2%	88.4%	10.8%
<b>10</b>	0.8%	11.6%	100.0%	100.0%	0.0%
<b>b</b>					
<b>1</b>	29.9%	1.6%	29.9%	1.6%	28.3%
<b>2</b>	24.0%	4.1%	53.8%	5.7%	48.2%
<b>3</b>	19.0%	6.2%	72.8%	11.9%	60.9%
<b>4</b>	11.8%	9.2%	84.6%	21.1%	63.5%
<b>5</b>	5.7%	11.8%	90.3%	33.0%	57.4%
<b>6</b>	3.6%	12.7%	93.9%	45.7%	48.2%
<b>7</b>	2.3%	13.3%	96.2%	59.0%	37.2%
<b>8</b>	2.0%	13.4%	98.2%	72.4%	25.8%
<b>9</b>	1.4%	13.6%	99.6%	86.1%	13.6%
<b>10</b>	0.4%	13.9%	100.0%	100.0%	0.0%

Statistica Kolmogorov-Smirnov, care verifica dacă modelul este capabil să separe evenimentele și non-evenimentele a fost maximală pentru decilele 3 din lotul de validare, valorile

statisticii pentru loturile formate fiind aproape egale (64% comparativ 63.5%), valoare absolută fiind între 40% și 70%. De asemenea, diferența între parametrii a fost mai mică de 10 în valori absolute și permite să considerăm că acest criteriu pentru validarea modelului a fost îndeplinit (Tabelul 5.8). În afară de aceasta, a fost menționată și tendința de a prezice numărul maximal de cazuri în ultimele decile, primele decile având numărul redus de cazuri care se micșorează progresiv (Figura 5.13). Suprafața sub curba ROC pentru lotul de validare a fost mai mare de 0.7, indicatorul de calibrare, Testul Hosmer Lemeshow, nu a arătat semnificații ( $\chi^2 = 9.088$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.335$ ) – un semn că probabilitățile prezise sunt aproape de rata reală a evenimentelor studiate.



**Fig. 5.13. Ordonarea rangurilor pentru modelul 1 alternativ**



**Fig. 5.14 Graficul avantajelor (sus) și graficul de ridicare (jos) pentru modelul 1 alternativ**

Analiza graficului avantajelor (Figura 5.14, secțiunea a) arată că este suficient de analizat primele 3 decile pentru a identifica aproape 80% din cei decedați. Graficul de ridicare (Figura 5.14, secțiunea b), în rândul său permite să spunem că se poate aștepta de aproape 3 ori numărul total de evenimente depistate prin selectarea aleatorie a 20% respondenți din baza de date fără model.

Ecuția pentru *Modelul 2 alternativ* precum și pentru *Modelul 3 alternativ* din lotul de validare a inclus aceleași covariate, semnele din fața coeficienților estimați fiind similare cu ecuația din lotul de elaborare în afară de covariata  $CPB_{rang}$  care nu a arătat semnificație pentru ambele modele alternative. Testul Hosmer Lemeshow în lotul de validare a arătat semnificații pentru modelul 3 – un semn că probabilitățile prezise sunt diferite de rata reală a evenimentelor. Acestea au fost argumentele pentru a considera validarea acestor modele ca una nereușită.

**Tabelul 5.9. Covariatele *modelul 1 alternativ* din lotul de elaborare (a) și lotul de validare (b)**

<b>a. Coeficienții din lotul de elaborare</b>								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.563	1.096	256.746	1	.000	2.54*10 <sup>-7</sup>	1.52*10 <sup>-8</sup>	4*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.034	.007	20.849	1	.000	.967	.953	.981
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	.849	.161	27.836	1	.000	2.337	1.705	3.203
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.727	.185	218.167	1	.000	15.292	10.649	21.961
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.059	.159	168.569	1	.000	7.837	5.743	10.693
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.987	.206	210.207	1	.000	19.821	13.237	29.681
<b>GSS<sub>rang</sub></b>	1.133	.146	60.350	1	.000	3.106	2.334	4.134
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	.847	.238	12.697	1	.000	2.332	1.464	3.716
<b>Constant</b>	35.336	2.502	199.385	1	.000			
<b>b. Coeficienții din lotul de validare</b>								
<b>lnNISS</b>	-15.187	1.436	111.911	1	.000	2.54*10 <sup>-7</sup>	1.52*10 <sup>-8</sup>	4*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.049	.012	18.126	1	.000	.952	.931	.974
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	.877	.239	13.502	1	.000	2.403	1.505	3.836
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.371	.255	86.220	1	.000	10.713	6.494	17.672
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	1.753	.220	63.601	1	.000	5.770	3.750	8.876
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.717	.290	87.964	1	.000	15.131	8.576	26.695
<b>GSS<sub>rang</sub></b>	1.122	.209	28.923	1	.000	3.070	2.040	4.621
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	.958	.354	7.342	1	.007	2.607	1.304	5.213
<b>Constant</b>	29.737	3.401	76.460	1	.000			

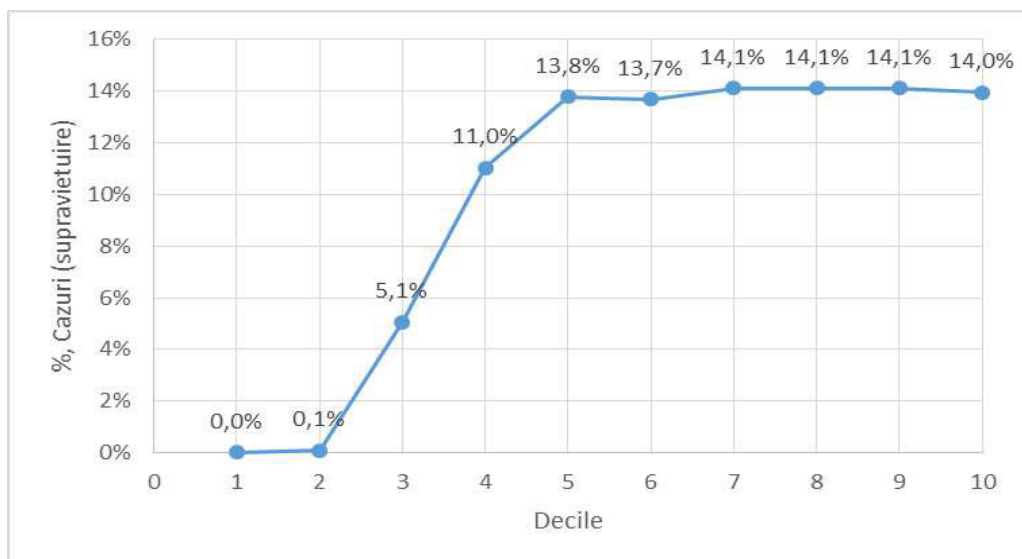
Validarea *Modelului 4 alternativ*, comparativ cu *Modelul 2 alternativ* și *Modelul 3 alternativ* a fost efectuată cu succes. Ecuția pentru lotul de validare a inclus aceleași covariate, semnele din fața coeficienților estimați fiind similare cu ecuația din lotul de elaborare. Coeficienții

B și raportul șanselor al modelului din lotul de validare având valorile apropiate, încadrându-se în 95% CI al lotului de elaborare (Tabelul 5.9). Statistica Kolmogorov-Smirnov, care verifică dacă modelul este capabil să separe evenimentele și non-evenimentele a fost maximală pentru decilele 3 în lotul de validare, valorile pentru loturi fiind aproape egale (84.3% comparativ 84.9%).

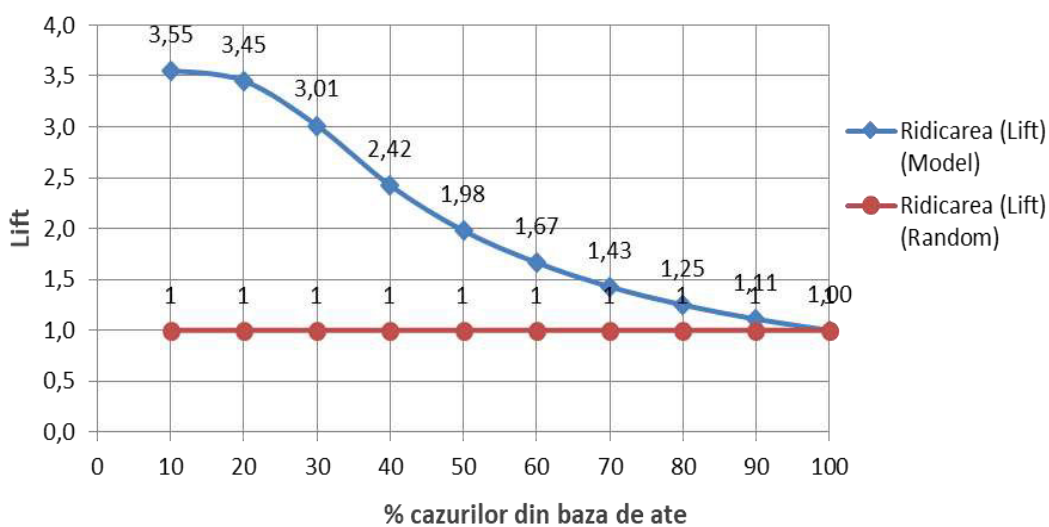
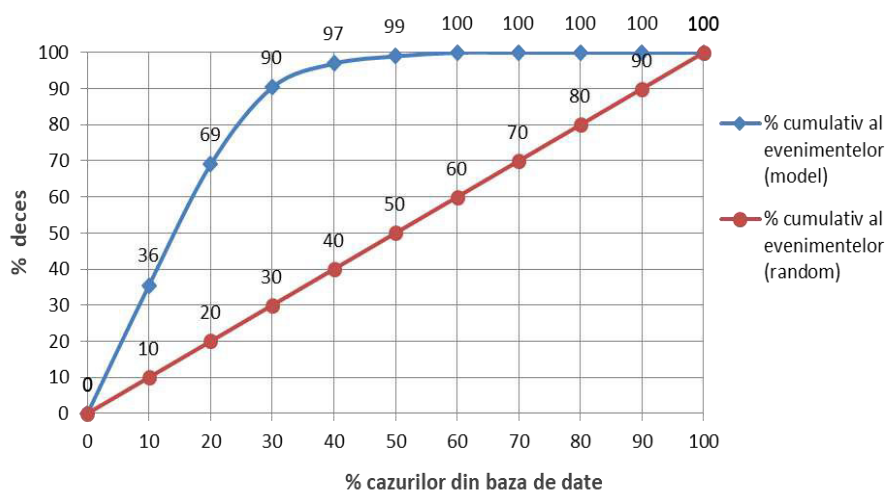
Diferența între statisticile estimate este mai mică de 10 în valori absolute și permite să considerăm că după criteriului acesta modelul a fost validat (Tabelul 5.10). În afară de aceasta a fost menționată și tendința de a prezice numărul maximal de cazuri în ultimele decile, primele decile având numărul de cazuri reduse care se micșorează progresiv (Figura 5.15). Suprafața sub curba ROC a fost mai mare de 0.7. Testul Hosmer Lemeshow în lotul de validare nu a arătat semnificații ( $\chi^2 = 1.175$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.997$ ) – un semn că probabilitățile prezise sunt aproape de rata reală a evenimentelor și modelul are capacitatea de a stratifica riscurile pentru supraviețuitori și decedați.

**Tabelul 5.10. Estimarea statisticii Kolmogorov Smirnov pentru lotul de validare (a) și lotul de elaborare (b)**

Decile	Non-event, %	Event, %	Non-event, Cum %	Event, Cum %	KS statistics
<b>a</b>					
<b>1</b>	35.5%	0.0%	35.5%	0.0%	35.5%
<b>2</b>	33.5%	0.6%	69.0%	0.6%	68.4%
<b>3</b>	21.3%	5.4%	90.4%	6.0%	84.3%
<b>4</b>	6.6%	11.3%	97.0%	17.3%	79.6%
<b>5</b>	2.0%	13.1%	99.0%	30.4%	68.5%
<b>6</b>	1.0%	13.5%	100.0%	44.0%	56.0%
<b>7</b>	0.0%	13.9%	100.0%	57.9%	42.1%
<b>8</b>	0.0%	13.9%	100.0%	71.8%	28.2%
<b>9</b>	0.0%	13.9%	100.0%	85.7%	14.3%
<b>10</b>	0.0%	14.3%	100.0%	100.0%	0.0%
<b>b</b>					
<b>1</b>	34.2%	0.0%	34.2%	0.0%	34.2%
<b>2</b>	34.0%	0.1%	68.1%	0.1%	68.0%
<b>3</b>	21.9%	5.1%	90.1%	5.1%	84.9%
<b>4</b>	7.5%	11.0%	97.5%	16.2%	81.3%
<b>5</b>	1.2%	13.8%	98.8%	30.0%	68.8%
<b>6</b>	1.0%	13.7%	99.8%	43.7%	56.1%
<b>7</b>	0.2%	14.1%	100.0%	57.8%	42.2%
<b>8</b>	0.0%	14.1%	100.0%	71.9%	28.1%
<b>9</b>	0.0%	14.1%	100.0%	86.0%	14.0%
<b>10</b>	0.0%	14.0%	100.0%	100.0%	0.0%



**Fig. 5.15. Ordonarea rangurilor pentru *modelul 4 alternativ***



**Fig. 5.16 Graficul avantajelor (sus) și graficul de ridicare (jos) pentru *modelul 4 alternativ***

Analiza graficului avantajelor (Figura 5.16, secțiunea a) arata ca suficient de analizat primele 3 decile pentru a identifica 90% din cei decedați. Graficul de ridicare (Figura 5.16, secțiunea b), în rândul său permite să spunem că se poate aștepta de aproape 3.5 ori numărul total de evenimente depistate prin selectarea aleatorie a 20% respondenți din baza de date fără model în primele doua decile.

**Tabelul 5.11. Covariatele modelul 5 alternativ din lotul de elaborare (a) și lotul de validare (b)**  
a. Coeficienții din lotul de elaborare

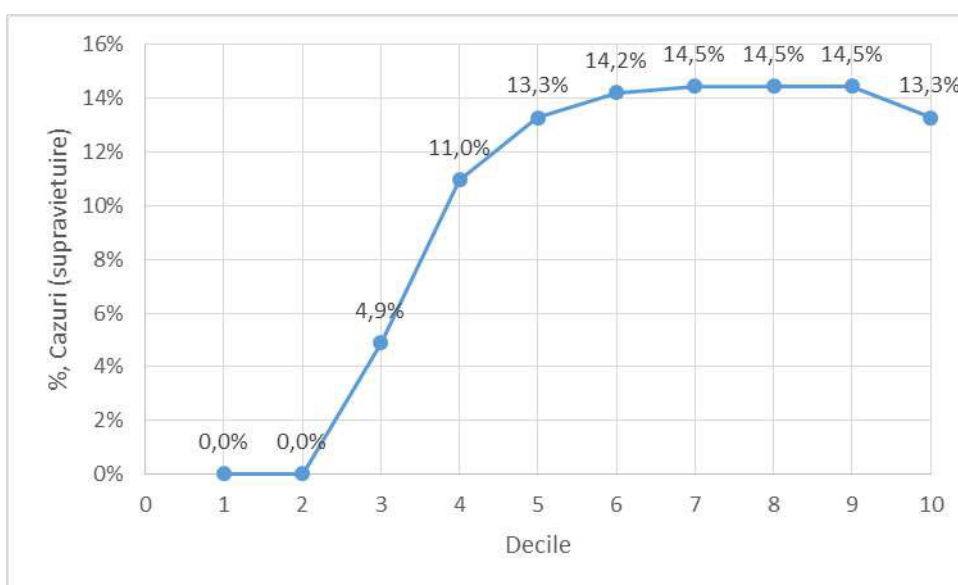
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>lnNISS</b>	-17.698	1.182	224.247	1	.000	2.06*10 <sup>-8</sup>	2.03*10 <sup>-9</sup>	2.09*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.031	.008	15.549	1	.000	.969	.954	.984
<b>GSSrang</b>	1.070	.152	49.295	1	.000	2.915	2.162	3.930
<b>SBPrang</b>	.867	.249	12.147	1	.000	2.380	1.461	3.875
<b>AISabdomen</b>	1.044	.180	33.805	1	.000	2.840	1.998	4.038
<b>AIStorace</b>	2.745	.197	193.957	1	.000	15.569	10.580	22.912
<b>AISextremități</b>	2.129	.173	151.936	1	.000	8.405	5.991	11.791
<b>AIScap și gât</b>	3.049	.224	185.121	1	.000	21.087	13.592	32.715
<b>Proteina totală</b>	.065	.014	20.337	1	.000	1.067	1.038	1.098
<b>Constant</b>	31.619	2.623	145.355	1	.000			
<b>b. Coeficienții din lotul de validare</b>								
<b>lnNISS</b>	-15.626	1.614	93.753	1	.000	1.64*10 <sup>-7</sup>	6.9*10 <sup>-9</sup>	4*10 <sup>-6</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.047	.012	14.789	1	.000	.954	.931	.977
<b>GSSrang</b>	1.016	.219	21.488	1	.000	2.761	1.797	4.241
<b>SBPrang</b>	1.080	.405	7.119	1	.008	2.944	1.332	6.509
<b>AISabdomen</b>	1.001	.273	13.476	1	.000	2.721	1.594	4.643
<b>AIStorace</b>	2.394	.285	70.345	1	.000	10.957	6.262	19.171
<b>AISextremități</b>	1.893	.247	58.593	1	.000	6.641	4.090	10.784
<b>AIScap și gât</b>	2.732	.318	73.624	1	.000	15.369	8.233	28.688
<b>Proteina totală</b>	.049	.020	5.664	1	.017	1.050	1.009	1.093
<b>Constant</b>	27.661	3.949	49.070	1	.000			

Validarea Modelul 5 alternativ similar a fost efectuată cu succes. Ecuația pentru lotul de validare a inclus aceleași covariate, semnele din fața coeficienților estimați fiind similare cu ecuația din lotul de elaborare. Coeficienții B și raportul șanselor al modelul din lotul de validare având valorile apropiate lotului de elaborare încadrându-se în 95% CI (Tabelul 5.11).

Statistica Kolmogorov-Smirnov, care verifică dacă modelul este capabil să separe evenimentele și non-evenimentele a fost maximală pentru decile 3 în lotul de validare, valorile

**Tabelul 5.12. Estimarea statisticii Kolmogorov Smirnov pentru lotul de validare (a) și lotul de elaborare (b)**

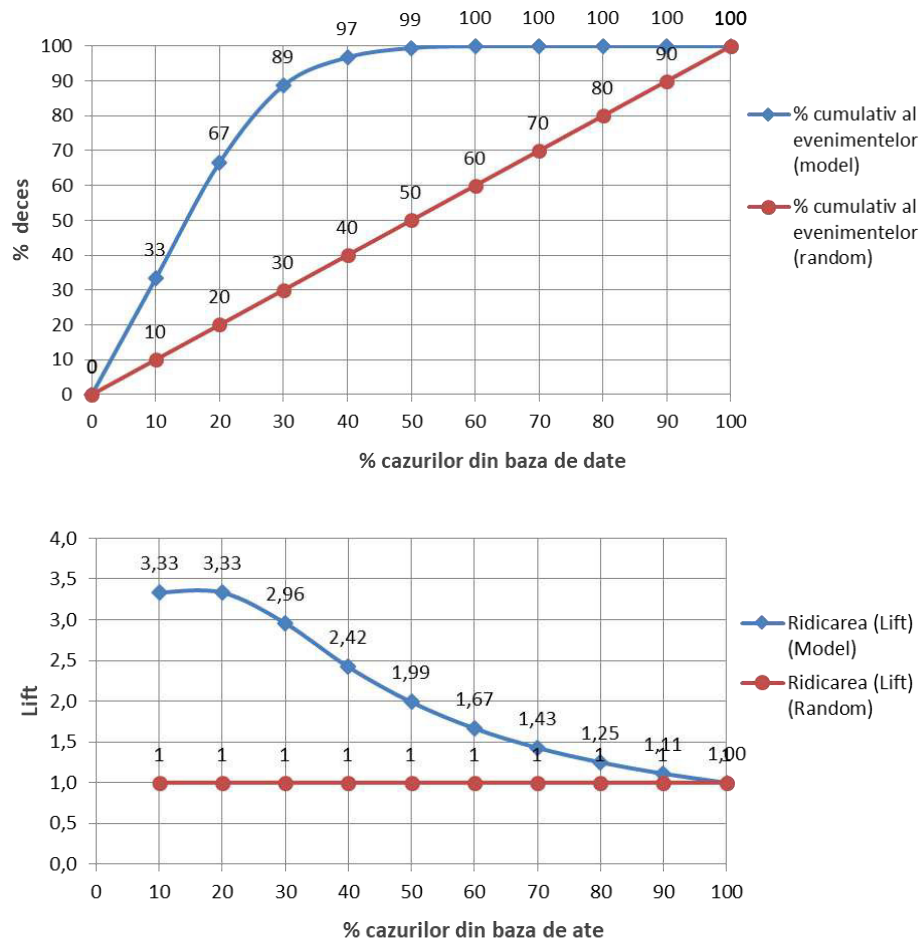
Decile	Non-event, %	Event, %	Non-event, Cum %	Event, Cum %	KS statistics
<b>a</b>					
<b>1</b>	33.3%	0.0%	33.3%	0.0%	33.3%
<b>2</b>	33.3%	0.0%	66.7%	0.0%	66.7%
<b>3</b>	22.0%	4.9%	88.7%	4.9%	83.8%
<b>4</b>	8.1%	11.0%	96.8%	15.9%	80.9%
<b>5</b>	2.7%	13.3%	99.5%	29.1%	70.3%
<b>6</b>	0.5%	14.2%	100.0%	43.4%	56.6%
<b>7</b>	0.0%	14.5%	100.0%	57.8%	42.2%
<b>8</b>	0.0%	14.5%	100.0%	72.3%	27.7%
<b>9</b>	0.0%	14.5%	100.0%	86.7%	13.3%
<b>10</b>	33.3%	0.0%	33.3%	0.0%	33.3%
<b>b</b>					
<b>1</b>	33.2%	0.0%	33.2%	0.0%	33.2%
<b>2</b>	33.0%	0.1%	66.1%	0.1%	66.0%
<b>3</b>	23.5%	4.2%	89.6%	4.3%	85.3%
<b>4</b>	7.9%	10.9%	97.5%	15.2%	82.3%
<b>5</b>	2.0%	13.4%	99.5%	28.6%	70.9%
<b>6</b>	0.2%	14.2%	99.8%	42.8%	57.0%
<b>7</b>	0.0%	14.3%	99.8%	57.1%	42.7%
<b>8</b>	0.2%	14.2%	100.0%	71.3%	28.7%
<b>9</b>	0.0%	14.3%	100.0%	85.6%	14.4%
<b>10</b>	33.2%	0.0%	33.2%	0.0%	33.2%



**Fig. 5.17. Ordonarea rangurilor pentru modelul 5 alternativ**

statisticii pentru loturile fiind aproape egale (83.8% comparativ 85.3%). Luând în considerație diferența mai mică de 10 între aceste indicatori în valori absolute poate fi considerat că după criteriului acesta modelul a fost validat (Tabelul 5.12). În afară de această a fost menționată și tendința de a prezice numărul maximal de cazuri în ultimele decile, primele decile având numărul de cazuri reduse care se micșorează progresiv (Figura 5.17). Suprafața sub curba ROC a fost mai mare de valoarea 0.7, testul Hosmer Lemeshow pentru estimarea abilității de calibrare în lotul de validare nu a arătat semnificații ( $\chi^2 = 3.619$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.8907$ ) – un semn că probabilitățile prezise sunt aproape de rata reală a evenimentelor și LV a *modelului 5 alternativ* a îndeplinit condiția respectivă.

Analiza graficului avantajelor (Figura 5.18, secțiunea a) arată ca suficient de analizat primele 3 decile pentru a identifica 90% din cei decedați. Graficul de ridicare (Figura 5.18, secțiunea b), în rândul său permite să spunem că se poate aștepta de aproape 3.33 ori numărul total de evenimente depistate prin selectarea aleatorie a 20% respondenți din baza de date fără model în primele două decile.



**Fig. 5.18** Graficul avantajelor (sus) și graficul de ridicare (jos) pentru *modelul 5 alternativ*

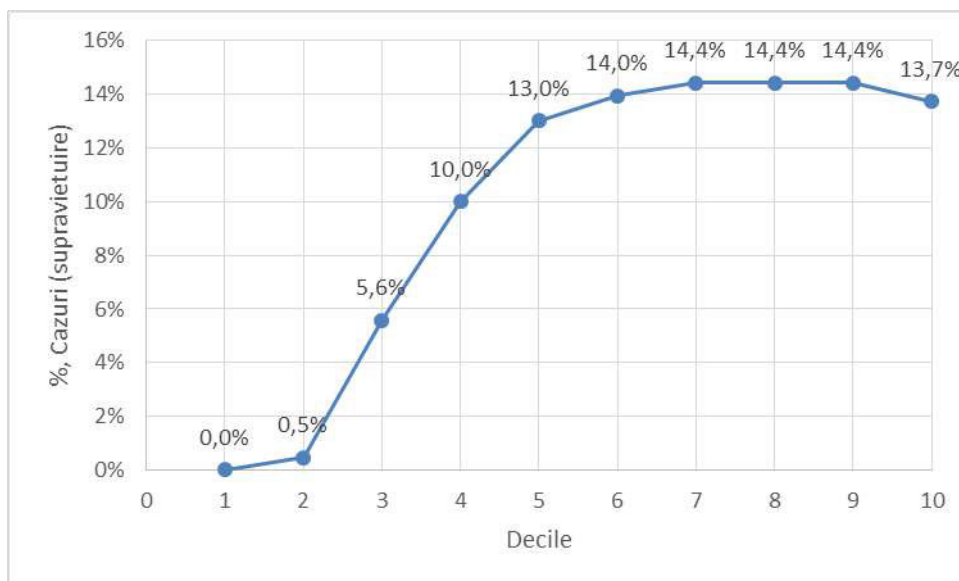


Validarea *Modelul 6 alternativ*, de asemenea, a fost efectuată cu succes. Ecuația pentru lotul de validare a inclus aceleași covariate, semnele din fața coeficienților estimați fiind similare cu cele din ecuația lotului de elaborare. Coeficienții B și raportul șanselor al modelul din lotul de validare având valori apropiate încadrându-se în 95% CI a lotului de elaborare (Tabelul 5.13).

Statistica Kolmogorov-Smirnov, care verifică abilitatea modelului de a separa evenimentele și non-evenimentele a fost maximală pentru decilul 4 în lotul de validare, valorile statistice pentru loturi fiind 79.7% comparativ 82.8%. Având în vedere că diferența între indicatori a fost mai mică de 10 în valori absolute, poate fi considerat că *modelul 6 alternativ* după criteriul acesta a trecut validarea cu succes (Tabelul 5.14). În afară de aceasta, a fost menționată și tendința de a prezice numărul maximal de cazuri în ultimele decile, primele decile având numărul de cazuri reduse care se micșorează progresiv (Figura 5.19). Suprafața sub curba ROC a modelului alternativ în lotul de validare fost mai mare de 0.7. Indicatorul de calibrare (Testul Hosmer Lemeshow) în lotul de validare nu a arătat semnificații ( $\chi^2 = 7.667$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.467$ ) – un semn că probabilitățile prezise sunt aproape ca valoare de rata reală a evenimentelor.

**Tabelul 5.13. Covariatele *modelul 6 alternativ* din lotul de elaborare (a) și lotul de validare (b)**  
a. Coeficienții din lotul de elaborare

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.825	.200	200.190	1	.000	16.856	11.398	24.928
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	1.075	.167	41.437	1	.000	2.931	2.112	4.066
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.692	.180	223.214	1	.000	14.768	10.373	21.023
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	2.125	.161	174.097	1	.000	8.372	6.106	11.479
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	1.056	.215	24.050	1	.000	2.874	1.885	4.383
<b>Proteina totală</b>	.061	.013	21.120	1	.000	1.062	1.035	1.090
<b>lnNISS</b>	-17.583	1.086	261.938	1	.000	2.31*10 <sup>-8</sup>	2.75*10 <sup>-9</sup>	1.94*10 <sup>-7</sup>
<b>Vârsta, ani</b>	-.018	.007	6.763	1	.009	.982	.969	.996
<b>Constant</b>	34.272	2.460	194.120	1	.000			
<b>b. Coeficienții din lotul de validare</b>								
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	2.405	.271	78.714	1	.000	11.079	6.513	18.848
<b>AIS<sub>abdomen</sub></b>	.938	.254	13.595	1	.000	2.554	1.552	4.205
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	2.260	.255	78.254	1	.000	9.581	5.807	15.808
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	1.814	.225	64.830	1	.000	6.138	3.946	9.546
<b>SBP<sub>rang</sub></b>	1.285	.371	11.996	1	.001	3.615	1.747	7.482
<b>Proteina totală</b>	.048	.019	6.167	1	.013	1.049	1.010	1.090
<b>lnNISS</b>	-15.324	1.480	107.256	1	.000	.000	.000	.000
<b>Vârsta, ani</b>	-.042	.011	13.623	1	.000	.959	.938	.980
<b>Constant</b>	30.107	3.682	66.847	1	.000			



**Figura 5.19. Ordonarea rangurilor pentru *modelul 6 alternativ***

**Tabelul 5.14. Estimarea statisticii Kolmogorov-Smirnov pentru lotul de validare (a) și lotul de elaborare (b)**

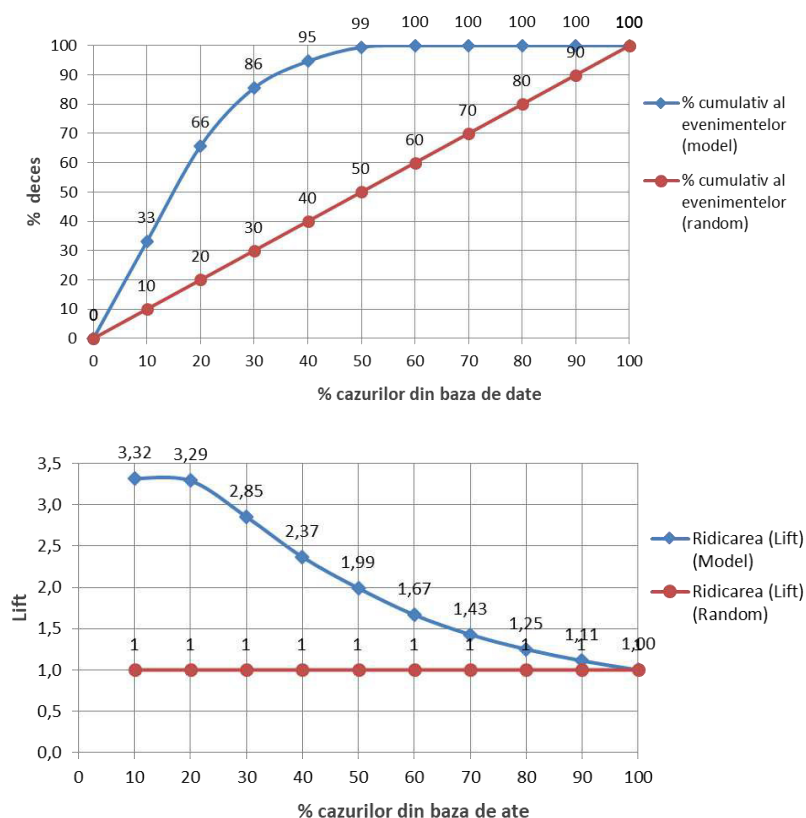
Decile	Non-event, %	Event, %	Non-event, Cum %	Event, Cum %	KS statistics
<b>a</b>					
<b>1</b>	33,2%	0,0%	33,2%	0,0%	33,2%
<b>2</b>	32,1%	0,5%	65,2%	0,5%	64,8%
<b>3</b>	20,3%	5,6%	85,6%	6,0%	79,5%
<b>4</b>	10,2%	10,0%	95,7%	16,0%	79,7%
<b>5</b>	3,2%	13,0%	98,9%	29,1%	69,9%
<b>6</b>	1,1%	14,0%	100,0%	43,0%	57,0%
<b>7</b>	0,0%	14,4%	100,0%	57,4%	42,6%
<b>8</b>	0,0%	14,4%	100,0%	71,9%	28,1%
<b>9</b>	0,0%	14,4%	100,0%	86,3%	13,7%
<b>10</b>	33,2%	0,0%	33,2%	0,0%	33,2%
<b>b</b>					
<b>1</b>	32,8%	0,0%	32,8%	0,0%	32,8%
<b>2</b>	32,4%	0,2%	65,2%	0,2%	65,0%
<b>3</b>	21,5%	4,9%	86,7%	5,1%	81,6%
<b>4</b>	10,9%	9,6%	97,6%	14,7%	82,8%
<b>5</b>	1,6%	13,6%	99,1%	28,4%	70,7%
<b>6</b>	0,4%	14,1%	99,6%	42,5%	57,1%
<b>7</b>	0,4%	14,1%	100,0%	56,6%	43,4%
<b>8</b>	0,0%	14,3%	100,0%	71,0%	29,0%
<b>9</b>	0,0%	14,3%	100,0%	85,3%	14,7%
<b>10</b>	32,8%	0,0%	32,8%	0,0%	32,8%

Analiza graficului avantajelor (Figura 5.20, secțiunea a) arată că este suficient de analizat primele 3 decile pentru a identifica 86% din cei decedați. Graficul de ridicare (Figura 5.20,

secțiunea b) permite la rândul său să spunem că se poate aștepta de aproape 3.32 ori numărul total de evenimente depistate prin selectarea aleatorie a 10% respondenți din baza de date fără model în primele două decile.

### 5.3. Evaluarea comparativă a modelelor alternative și scorul standard NTRISS

*Modelul 1 alternativ* comparativ cu modelul NTRISS a arătat superioritatea sa printr-un coeficient mai mare de determinare (52.5% comparativ cu 49.6%), calibrarea fiind adecvată în cazul *modelului 1 alternativ* ( $\chi^2 = 9.088$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.335$ ) comparativ cu scorul NTRISS ( $\chi^2 = 61.793$ ,  $df = 8$ ,  $p < 0.001$ ). Mai mult decât atât, a fost determinată și diferența semnificativă a valorilor suprafeței sub curba ROC ( $z = 2.864$ ,  $p = 0.004$ ), fiind mai extinsă pentru *Modelul 1 alternativ* – un indicator că acesta prezintă o abilitate discriminativă mai bună față de scorul uzual standard, determinat în capitolul precedent.



**Fig. 5.20** Graficul avantajelor (sus) și graficul de ridicare (jos) pentru *modelul 6 alternativ*

*Modelul 2 alternativ*, comparativ cu *Modelul 1 alternativ* și scorul NTRISS, a demonstrat un coeficient de determinare maximal (55%), fiind bine calibrat ( $\chi^2 = 8.480$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.388$ ) și semnificativ mai mare după valoarea suprafeței sub curba ROC ( $z = 3.011$ ,  $p = 0.003$  față de *Modelul 1 alternativ* și  $z = 5.134$ ,  $p < 0.001$  comparativ cu scorul uzual NTRISS).

*Modelul 3 alternativ*, care a inclus și comorbiditățile, a prezentat un coeficient de determinare egal cu 57% (și mai mare), fiind bine calibrat ( $\chi^2 = 10.662$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.222$ ). Ce ține de suprafața sub curba ROC, de asemenea, *Modelul 3 alternativ* a arătat caracteristici mai bune comparativ cu primele două modele alternative ( $z = 5.134$ ,  $p < 0.001$  și  $z = 3.456$ ,  $p = 0.001$ ) și NTRISS ( $z = 6.090$ ,  $p < 0.001$ ).

*Modelul 4 alternativ* arăta coeficientul de determinare egal cu 85.9%, o valoare peste 80%, ceea ce este un etalon pentru elaborarea modelelor predictive. Modelul arată o calibrare adecvată ( $\chi^2 = 8.986$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.34$ ), având caracteristici de discriminare superioare comparativ cu NTRISS și primele trei modele alternative ( $z = -10.937$   $p < 0.001$ ,  $z = -10.341$   $p < 0.001$ ,  $z = -10.276$   $p < 0.001$  și  $z = -9.662$   $p < 0.001$ , respectiv).

*Modelul 5 alternativ*, care a fost completat cu concentrația proteinei generale comparativ cu *Modelul 4 alternativ* a arătat coeficientul de determinare 86.3% cu calibrarea adecvată ( $\chi^2 = 9.667$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.289$ ). Evaluarea comparativă după abilitatea de discriminare a celor patru modele predictive alternative ( $z = 10.262$   $p < 0.001$ ,  $z = 10.188$ ,  $z = 9.595$  și  $z = 10.188$ ,  $z = 2.136$   $p = 0.002$ ) și NTRISS ( $z = 11.170$   $p < 0.001$ ) a demonstrat superioritatea modelului acesta după indicatorul respectiv.

Pentru *Modelul 6 alternativ*, un model fără informații privind GCS, coeficientul de determinare a fost estimat la nivel 84.3%. Indicatorul de calibrare nu a arătat semnificații ( $\chi^2 = 9.667$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.289$ ) – modelul este bine calibrat. Scorul alternativ elaborat a prezentat puterea discriminativă mai mică față de *Modelul 5 alternativ* ( $z = 2.972$   $p = 0.003$ ), fără diferențe semnificative comparativ cu *Modelul 4 alternativ* ( $z = -0.963$   $p = 0.336$ ), fiind mai mare față de *Modelul 3 alternativ* ( $z = 9.081$   $p < 0.001$ ), *Modelul 2 alternativ* ( $z = 9.742$   $p < 0.001$ ), *Modelul 1 alternativ* ( $z = 9.890$   $p < 0.001$ ) și NTRISS ( $z = 10.670$   $p < 0.001$ ).

#### **5.4. Impactul pneumoniei în contextul modelelor predictive alternative elaborate**

Luând în considerație rezultatele obținute, pentru determinarea impactului apariției pneumoniei la un pacient cu traumatism sever internat în UTIR, a fost folosit *modelul 5 alternativ*, care a prezentat caracteristici optime comparativ cu modelele uzuale testate și modelele alternative elaborate și validate în cadrul studiului dat.

*Modelul 5 alternativ* a inclus lnNISS, valorile absolute ale vârstei,  $GSS_{rang}$ ,  $SBP_{rang}$ , scorul AIS maximal ( $AIS_{max}$ ) pentru leziunile capului și gâtului ( $AIS_{cap}$  și gât), abdomenului ( $AIS_{abdomen}$ ), cutiei toracice ( $AIS_{torace}$ ), extremităților ( $AIS_{extremități}$ ), valoarea absolută a concentrației proteinei totale (g/l). Aceste covariate au fost completate cu o variabilă binară – pneumonie.

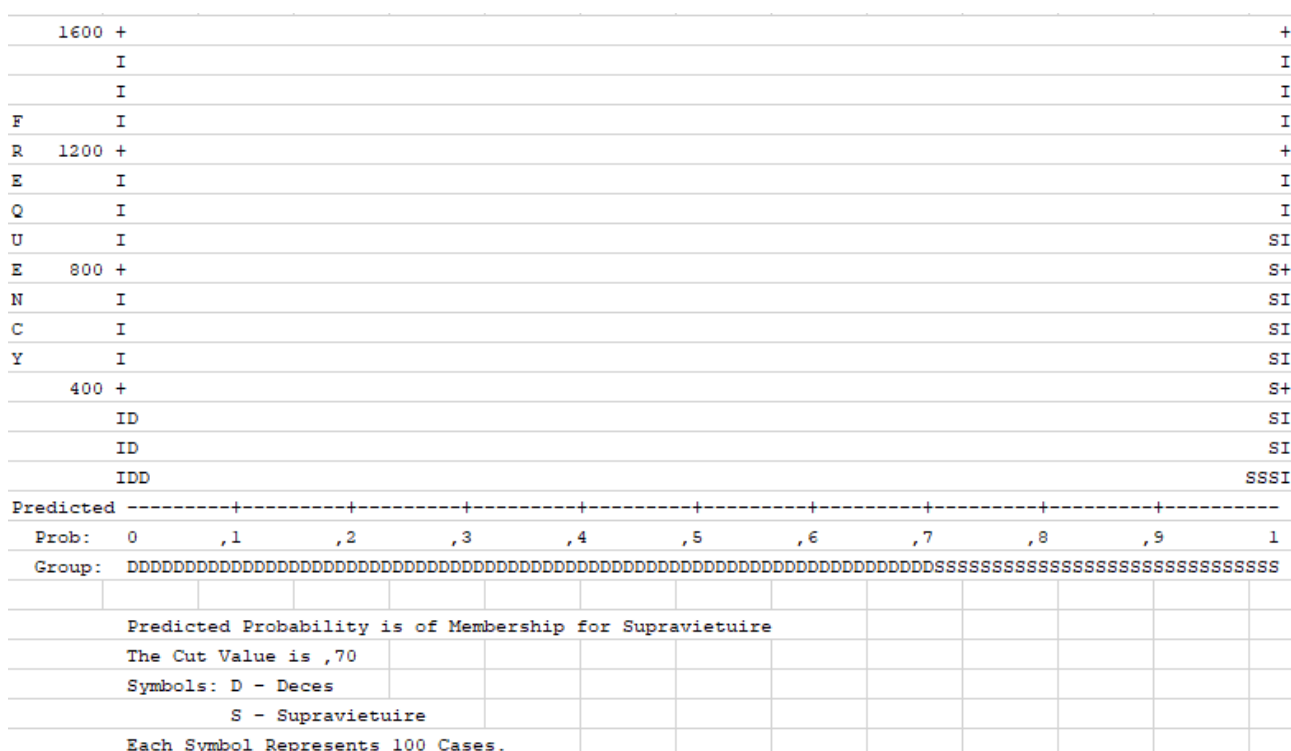
*Modelului 5 alternativ completat* a arătat abilitatea de a prezice rezultatul tratamentului (supraviețuire/deces) unui pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test*

of Model Coefficients ( $\chi^2 = 1975.310$ ,  $df = 10$ ,  $p < 0.001$ )), modelul având următoarele caracteristici.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.867 (86.7%), ceea ce înseamnă că 87% din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită practic de către covariatele din *Modelului 5 alternativ*, efectul pneumoniei fiind estimat la nivel de 1.5%.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare ne semnificativă,  $\chi^2 = 6.245$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.620$ , rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise, scorurile prezise și reale fiind apropiate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 92.8% și 93.8% respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 93.5%. Aceste rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.70 după echilibrarea relațiilor sensibilitatea/specificitate (Figura 5.21).

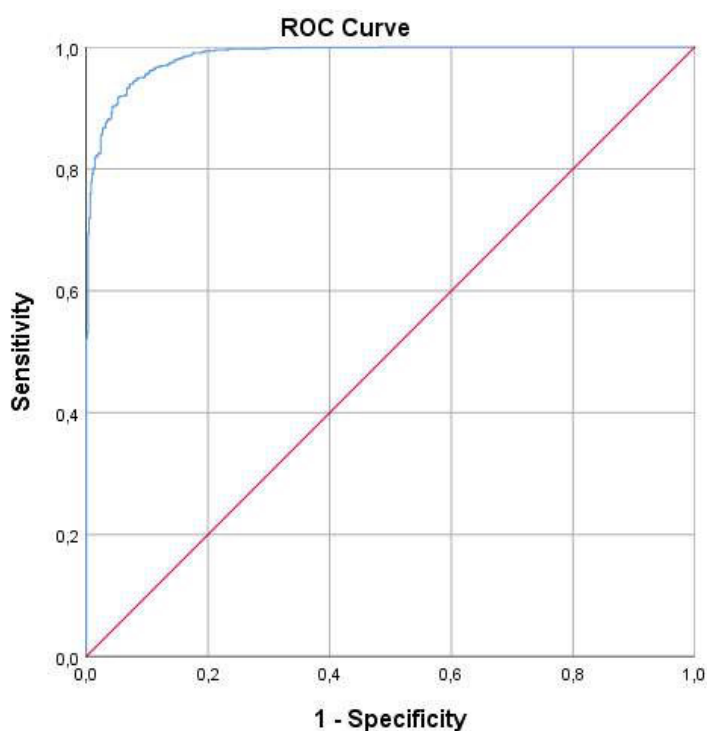


**Fig. 5.21. Graficul de clasificare pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza *modelului 5 alternativ* completat cu pneumonie**

Suprafața sub Curba ROC, pentru *Modelului 5 alternativ*, a constituit 0.985, cu 95% interval de încredere (0.981, 0.989) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.22).

Modelul a inclus constanta ( $B = 31.762$ ), valoarea lnNISS ( $B = -17.222$ ), vârsta ( $B = -0.036$ ), proteina totală ( $B = 0.056$ ),  $GCS_{rang}$  ( $B = 1.004$ ),  $GCS_{rang}$  ( $B = 1.004$ ),  $SBP_{rang}$  ( $B = 0.858$ ),  $AIS_{cap}$

și gât ( $B = 3.004$ ),  $AIS_{abdomen}$  ( $B = 0.995$ ),  $AIS_{torace}$  ( $B = 2.715$ ) și  $AIS_{extremități}$  ( $B = 2.111$ ), argumentele privind semnele în fața coeficienților pentru *modelul 4 alternativ* în afară de concentrația proteinei totale fiind valabile și pentru modelul dat. Coeficientul  $B$  pentru pneumonie a fost estimat la nivel de  $-1.533$  (Tabelul 5.15, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului alternativ elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatism sever, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația covariatelor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor în fața coeficienților din ecuație (Tabelul 5.15, secțiunea b).



**Fig. 5.22. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza *modelului 5 alternativ* completat cu pneumonie**

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul alternativ elaborat completat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(b)}} \text{ (formula 5.7), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$$b = 31.762 - 17.222 \cdot \ln NISS - 0.036 \cdot \text{Vârsta} + 0.056 \cdot \text{proteina totală} + 0.955 \cdot AIS_{abdomen} + 2.715 \cdot AIS_{torace} + 2.111 \cdot AIS_{extremități} + 3.004 \cdot AIS_{cap \text{ și gât}} + 1.004 \cdot GCS_{rang} + 0.858 \cdot SBP_{rang} - 1.533 \cdot Pneumonia$$

**Tabelul 5.15. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatism sever în baza modelului 5 alternativ completat**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
AIS <sub>abdomen</sub>	.995	.152	42.606	1	.000	2.705	2.006	3.646
AIS <sub>torace</sub>	2.715	.172	249.552	1	.000	15.101	10.783	21.149
AIS <sub>extremități</sub>	2.111	.150	197.742	1	.000	8.259	6.153	11.084
AIS <sub>cap și gât</sub>	3.004	.193	242.890	1	.000	20.160	13.818	29.413
lnNISS	-17.222	1.010	290.493	1	.000	3.3*10 <sup>-8</sup>	4.57*10 <sup>-9</sup>	2.4*10 <sup>-7</sup>
Proteina totală	.056	.012	22.351	1	.000	1.058	1.034	1.083
GSS <sub>rang</sub>	1.004	.129	60.938	1	.000	2.730	2.122	3.513
SBP <sub>rang</sub>	.858	.207	17.179	1	.000	2.359	1.572	3.539
Pneumonia	-1.533	.235	42.672	1	.000	.216	.136	.342
Vârsta, ani	-.036	.007	29.493	1	.000	.964	.952	.977
Constant	31.762	2.332	185.451	1	.000	6.2*10 <sup>13</sup>		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
AIS <sub>abdomen</sub>	.995	.023	.168	.001	.719	1.350
AIS <sub>torace</sub>	2.715	.068	.160	.001	2.500	3.111
AIS <sub>extremități</sub>	2.111	.053	.145	.001	1.890	2.469
AIS <sub>cap și gât</sub>	3.004	.074	.195	.001	2.736	3.505
lnNISS	-17.222	-.425	.933	.001	-19.716	-16.038
Proteina totală	.056	.002	.013	.001	.032	.085
GSS <sub>rang</sub>	1.004	.023	.144	.001	.749	1.302
SBP <sub>rang</sub>	.858	.028	.242	.002	.419	1.384
Pneumonia	-1.533	-.031	.255	.001	-2.104	-1.079
Vârsta, ani	-.036	-.001	.007	.001	-.051	-.024
Constant	31.762	.719	2.416	.001	28.192	37.506

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I. for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor)

Covariatele incluse în Modelul 5 alternativ completat au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valorile lnNISS, vârstei și pneumoniei au arătat asocieri negative cu probabilitatea de supraviețuire (OR = 3.3 \*10<sup>-8</sup> (95% IC 4.57\*10<sup>-9</sup>, 2.4\*10<sup>-7</sup>), OR = 0.964 (IC95% 0.952, 0.977) și OR = 0.216 (95% IC 0.136, 0.342). Impactul crescut al lnNISS, pentru o unitate a fost explicat anterior. Creșterea vârstei cu un an este asociat cu reducerea probabilității de a supraviețui cu 3.6% (IC95% 2.7, 4.8). Prezența pneumoniei reduce probabilitatea unui rezultat pozitiv de practic 5 ori, o valoarea redusă comparativ cu analiza univariată (OR = 0.172 (95% IC

0.141, 0.209)). Pe o parte, avem un coeficient de determinare redus, pe de altă, parte un efect destul de puternic în cadrul ecuației elaborate.

Celelalte variabile au arătat asocieri pozitive. Oscilațiile pentru o categorie la  $GCS_{rang}$  și  $SBP_{rang}$  a prezentat  $OR = 2.730$  (IC95% 2.122, 3.513) și  $OR = 2.359$  (IC95% 1.572, 3.539). Efectul pozitiv al proteinei totale, estimate la nivel de 5.8% (IC95% 3.4, 8.3) pentru o unitate poate fi explicat prin faptul ca parametrul acesta reflecta perturbările compartimentelor lichidiene din cadrul traumatismelor severe.  $AIS_{cap}$  și gât și  $AIS_{torace}$  a prezentat valori maxime, urmat de  $AIS_{extremități}$ ,  $AIS_{abdomen}$  fiind minimal.

### **5.5. Modelului predictiv pentru VAP prelungită (mai mult de 96 de ore)**

Asemănător cu rezultatele tratamentului, modelul predictiv pentru identificarea pacienților cu risc mare pentru VAP prelungită a fost elaborat în baza *modelului 5 alternativ*.

*Modelul predictiv pentru estimarea riscului VAP prelungită* a inclus  $\ln NISS$ ,  $GSS_{rang}$ , scorul AIS maximal ( $AIS_{max}$ ) pentru leziunile capului și gâtului ( $AIS_{cap}$  și gât), cutiei toracice ( $AIS_{torace}$ ), extremităților ( $AIS_{extremități}$ ), valoarea absolută concentrației proteinei totale (g/l).

*Modelul pentru estimarea riscului VAP prelungită* a arătat abilitatea de a prezice necesitatea VAP prelungită la un pacient cu traumatism sever, ipoteza nulă fiind respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients*) ( $\chi^2 = 612.151$ ,  $df = 9$ ,  $p < 0.001$ ), modelul având următoarele caracteristici.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.378 (37.8%), ceea ce înseamnă că aproape de 40% din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către covariatele din modelul propus.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare nesemnificativă,  $\chi^2 = 8.291$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.406$ , rezultatele fiind fidele în sensul preciziei rezultatelor obținute pe toată amplitudinea scorurilor prezise, scorurile prezise și reale fiind apropiate.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 47.8% și 91.9% respectiv, procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 81.0%. Aceste rezultatele au fost obținute la nivelul punctului critic 0.5 (Figura 5.23).

Suprafața sub Curba ROC, pentru *Modelului al probabilității de VAP prelungită*, a constituit 0.847, cu 95% interval de încredere (0.828, 0.865) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5.24).

Modelul a inclus constanta ( $B = -8.170$ ), valoarea  $\ln NISS$  ( $B = -17.222$ ), proteina totală ( $B = -0.036$ ),  $GCS_{rang}$  a prezentat valori diferite în dependență de categorie ( $B = 1$ ,  $B = 0.322$ ,  $B = 0.943$ ,  $B = 1.580$  și  $B = 0.944$  pentru  $GCS_{rang}$  13-15,  $GCS_{rang}$  3,  $GCS_{rang}$  4-5,  $GCS_{rang}$  6-8,  $GCS_{rang}$  9-12),  $AIS_{cap}$  și gât ( $B = -0.199$ ),  $AIS_{torace}$  ( $B = -0.360$ ) și  $AIS_{extremități}$  ( $B = -0.177$ ), argumentele privind semnele în față coeficienților pentru *modelul 4 alternativ* fiind valabile și pentru modelul





**Tabelul 5.16. Variabilele din ecuația modelului predictiv al probabilității de VAP prelungită la pacienții cu traumatism sever. SPSS Output 23**

**a. Coeficienții din model**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>GCS<sub>rang</sub> 13-15</b>			99.112	4	.000	1		
<b>GCS<sub>rang</sub> 3</b>	.322	.422	.583	1	.445	1.381	.604	3.158
<b>GCS<sub>rang</sub> 4-5</b>	.943	.268	12.419	1	.000	2.567	1.520	4.337
<b>GCS<sub>rang</sub> 6-8</b>	1.580	.164	92.335	1	.000	4.855	3.517	6.701
<b>GCS<sub>rang</sub> 9-12</b>	.944	.154	37.484	1	.000	2.570	1.900	3.476
<b>Proteina totală</b>	-.036	.007	28.953	1	.000	.965	.952	.977
<b>lnNISS</b>	3.202	.267	144.227	1	.000	24.570	14.571	41.430
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	-.360	.054	44.469	1	.000	.698	.628	.775
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	-.177	.057	9.663	1	.002	.838	.749	.937
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	-.199	.068	8.555	1	.003	.819	.717	.936
<b>Constant</b>	-8.170	.778	110.308	1	.000	.000		

**b. Rezultatele reeșantionării prin bootstrapping pentru variabilele incluse în model**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>GCS<sub>rang</sub> 3</b>	.322	-.011	.447	.447	-.640	1.146
<b>GCS<sub>rang</sub> 4-5</b>	.943	.008	.295	.002	.349	1.543
<b>GCS<sub>rang</sub> 6-8</b>	1.580	.011	.167	.001	1.260	1.906
<b>GCS<sub>rang</sub> 9-12</b>	.944	.004	.154	.001	.643	1.249
<b>Proteina totală</b>	-.036	.000	.007	.001	-.050	-.023
<b>lnNISS</b>	3.202	.018	.295	.001	2.663	3.877
<b>AIS<sub>torace</sub></b>	-.360	-.003	.058	.001	-.478	-.250
<b>AIS<sub>extremități</sub></b>	-.177	-.001	.058	.004	-.304	-.068
<b>AIS<sub>cap și gât</sub></b>	-.199	-.001	.072	.007	-.335	-.059
<b>Constant</b>	-8.170	-.037	.830	.001	-9.921	-6.628

Luând în considerație coeficienții menționați, modelul alternativ elaborat completat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1+e^{-(b)}} \text{ (formula 5.8), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în traumatism sever

$e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$$b = -8.170 + 3.202 * \ln \text{NISS} - 0.036 * \text{proteina totală} - 0.360 * \text{AIS}_{\text{torace}} - 0.177 * \text{AIS}_{\text{extremități}} - 0.199 * \text{AIS}_{\text{cap și gât}} + \text{GCS}_{\text{rang}}$$

Covariatele incluse în modelului predictiv al probabilității de VAP prelungită la pacienții cu traumatism sever au arătat următoarele efecte. Valorile lnNISS (OR = 24.570 (IC 95% 14.571,

41.430)) și  $GCS_{rang}$ , în afară de  $GCS_{rang} 3$  ( $p = 0.445$ ), au arătat asocieri pozitive cu necesitatea VAP prelungită, concentrația proteinei totale având efect protectiv ( $OR = 0.965$  IC95% 0.952, 0.977). Creșterea proteinei totale cu o unitate reduce probabilitatea de a necesita VAP prelungită cu 3.5%, intervalul de încredere fiind îngust. Explicația pentru asta fiind reflectarea perturbărilor compartimentelor lichidiene din cadrul traumatismelor severe.  $AIS_{cap}$  și gât,  $AIS_{torace}$  și  $AIS_{extremități}$  prezintă semne pozitive, ajustate la lnNISS.

\*\*\*

Așadar, în cadrul capitolului dat, au fost elaborate 6 modele alternative pentru estimarea probabilității de supraviețuire la un pacient cu traumatism sever, covariatele fiind lnNISS, vârsta, GAP, valoarea  $SBP_{rang}$ , concentrația proteinei totale la internare, precum și valorile maxime ale scorului AIS pentru diferite regiuni topografice. În același timp, procedura de validare a fost trecută cu succes pentru patru scoruri elaborate.

Caracteristicile modelelor alternative sunt superioare față de scorul NTISS, o parte din modele având coeficientul de determinare peste 80%, sensibilitatea și specificitatea fiind aproape de 90% sau chiar mai mult, indicatorul de calibrare fiind adecvat. Modelul cu caracteristici optime - *Modelul 5 alternativ*. Astfel, acest model poate fi recomandat pentru utilizare în practica cotidiană și poate fi implementat/integrat în sistemul informațional instituțional al IMSP IMU, colectarea datelor fiind efectuată în mod automat. În același timp, este important de menționat că utilizarea modelelor elaborate de către alte instituții poate fi efectuată după o validare internă.

Totodată, *Modelul 5 alternativ*, având în componența sa covariata GCS, nu poate fi estimat pentru pacienții la care scorul acesta nu poate fi determinat la internare. În cazul dat, este recomandat pentru utilizare *Modelul 6 alternativ* ce nu conține informații privind GCS și poate fi aplicat în astfel de situații, modelul acesta, împreună cu *Modelul 4 alternativ*, având caracteristici optime după *Modelul 5 alternativ*.

În perspectivă, dezvoltarea/îmbunătățirea modelelor predictive pentru rezultatele tratamentului la un pacient cu traumatism sever pot fi realizate prin includerea variabilelor de rang în formă categorială, mai ales pentru componenta anatomică inclusă în model. Această abordare va crește precizia modelelor, deoarece va fi posibil de introdus detalii noi în modelele elaborate, inclusiv și prin interacțiunea covariatelor. Dar, luând în considerație că vor fi incluse peste 20 de categorii noi, trebuie de conștientizat faptul, ca pentru astfel de analiza cu validarea adecvată avem nevoie de zeci de mii de respondenți cu traumatisme severe. Acumularea materialului pentru acest scop necesită crearea registrului de traumă, cel puțin la nivel instituțional, care poate fi extins în condițiile în care scorurile alternative elaborate vor fi validate și incluse în alte instituții din cadrul sistemului medical autohton. O altă cale de dezvoltare, care, incontestabil, poate fi aplicată în

combinație cu cea menționată mai sus – includerea variabilelor eficiente noi. Elementele biochimiei standard au arătat abilitate predictivă medie, numai proteina totală fiind inclusă în modelul final. Totodată, identificarea biomarkerilor prezintă perspective după cum va fi arătat în capitolul 6 unde elementele sistemului proteaze-antiproteaze vor fi testate în calitate de predictorii. Includerea acestora în setul analizelor biochimice standard va permite să optimizăm modelele și probabil, să propunem strategii noi de tratament.

De asemenea, nu trebuie exclusă revizuirea scorurilor elaborate cu estimarea coeficienților pentru populația examinată. Asta este posibil în timp real, când datele pacientului cu traumatism sever sunt incluse în ecuație deodată după externarea lui, pacientul următor beneficiind de scorul potențial mai precis sau, o variantă întâlnită mai des, modelul/modelele pot fi revizuite după o perioadă de timp, de exemplu la 5 ani.

De asemenea, în cadrul capitolului dat, a fost estimat efectul pneumoniei în condițiile UTIR, diagnoza aceasta fiind asociată negativ cu rata de supraviețuire, efectul fiind estimat în condițiile modelului optimal validat și elaborat. Important de menționat faptul că ajustarea la componenta anatomică, proteina totală, semnele clinice și vârstă nu a schimbat radical coeficienții pentru pneumonie. Asta se poate explica prin lipsa relațiilor sau prin relații reduse între covariatele din model.

În plus, a fost elaborat un model predictiv pentru determinarea pacienților cu risc pentru VAP prelungită, care inclus componenta anatomică, concentrația proteinei totale și valoarea GCS convertită în variabilă de rang. Modelul propus posedă un coeficient de determinare redus, calibrare semnificativă și sensibilitate redusă, fiind stabil și specificitate peste 90% - dacă modelul prezice că pacientul nu va necesita VAP prelungită, rezultatul este un fidel, dacă este vorba de necesitatea VAP prelungită – 50% nu sunt identificați. Modelul necesită completare și validare.

## **6. PREDICȚIA MODIFICĂRILOR „LA DISTANȚĂ” DIN CADRUL MODELULUI EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER ÎN BAZA COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE.**

Apariția leziunilor „la distanță” în politraumatisme/traumatisme severe reprezintă lezarea țesuturilor intacte de către celulele imunocompetente (preponderent de către neutrofile), care, fiind activate, trec prin barierele biologice, infiltrază organele neafectate de către agentul traumatic și eliberează proteaze și/sau radicali liberi de oxigen. Acestea, la rândul lor, sunt substanțe cu potențial distructiv cauzând micșorarea rezervelor fiziologice și/sau dezvoltarea ulterioară a insuficienței organelor respective.

În literatura de specialitate, problema leziunilor „la distanță”, des întâlnită la pacienții din UTIR, inclusiv la cei cu traumatism sever, este studiată insuficient. Una din lacune este lipsa studiilor experimentale/clinice în care fenomenul dat a fost abordat prin prisma analizei relațiilor între diferiți factori agresivi (biomarkeri potențiali) eliberați de celulele imunocompetente și modificările morfologice „la distanță” de focarul traumatic.

În cadrul studiului experimental prezentat în acest capitol, a fost întreprinsă o încercare de a rezolva parțial problema dată prin analiza asociațiilor între diferite componente ale sistemului proteaze/antiproteaze și tabloul morfologic/starea funcțională (ale căror modificări pot fi vizualizate prin microscopia directă sau estimate numeric prin măsurarea indicilor fiziologici). Rezultatul scontat potențial este identificarea biomarkerilor pentru leziunile „la distanță” și elaborarea modelelor predictive pentru estimarea gradului acestora. Mai mult decât atât, pot fi formulate ipoteze privind mecanismele fiziopatologice ale leziunilor „la distanță” și profilaxia/tratamentul acestora. În cele ce urmează, sunt prezentate corelațiile și instrumentele predictive pentru modelarea leziunilor la nivelul miocardului, plămânilor, ficatului, rinichilor, splinei și tabloul general al leziunilor „la distanță”, toate exprimate prin scorul SAMCRS la 24 de ore după traumatism. De asemenea, a fost modelată și starea funcțională plămânilor exprimată prin  $pO_2$  arterial.

### **6.1. Predicția modificărilor morfologice la nivelul miocardului (SAMCRS<sub>miocard</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

Analiza de corelație a arătat că valoarea SAMCRS<sub>miocard</sub> (leziunea miocardului „la distanță”) la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociată cu AECD<sub>5</sub> ( $r = -0.460$ ,  $p = 0.024$ , mărimea efectului 0.21), AECL<sub>24</sub> ( $r = 0.326$ ,  $p = 0.087$ , mărimea efectului 0.10), AEE<sub>24</sub> ( $r = -$

0.636,  $p = 0.002$ , mărimea efectului 0.40), având tendința de a corela cu AEADA<sub>5</sub> ( $r = 0.334$ ,  $p = 0.081$ , mărimea efectului 0.11)

Asociațiile pozitive pentru activitatea enzimatică a proteazelor pot fi explicate prin efectele distructive ale acestora. Corelațiile negative între SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore cu AEE<sub>24</sub> și cu AECD<sub>5</sub>, care fac parte din familia proteazelor, pot fi argumentate prin efectele lor multiple, inclusiv și benefice în sensul micșorării leziunilor „la distanță”, în diferite momente de timp după impactul traumatic sau prin faptul că relațiile în cadrul sistemului proteaze sunt complexe.

Pornind de la rezultatele obținute la etapa precedentă, a fost elaborat un model predictiv care permite de a estima valoarea SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism. Acest model a prezentat următoarele caracteristici. Coeficientul de corelație a rezultatelor prezise de modelul elaborat cu rezultatele reale ale SAMCRS<sub>miocard</sub> a constituit 0.583, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.257, suma pătratelor a constituit 11262 din 33158 posibile. Aceasta înseamnă că modelul elaborat explică aproximativ o pătrime din dispersia variabilei de interes (tabloul morfologic al miocardului exprimat numeric prin scorul SAMCRS). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 4.115$   $p = 0.036$ ).

**Tabelul 6.1. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru Predicția valorilor SAMCRS<sub>miocard</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constanta</b>	-2.084	3.079		-.677	.508	-8.611	4.443		
<b>AEADA<sub>5</sub></b>	.001	.001	.376	1.807	.090	.000	.003	.952	1.051
<b>AECL<sub>24</sub></b>	.138	.054	.535	2.571	.021	.024	.252	.952	1.051

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței.*

Pentru elaborarea modelului, a fost utilizată metoda Backward, care presupune că, inițial, toate variabilele potențiale au fost incluse în model, după care parametrii nesemnificativi sunt excluși pas cu pas până la momentul când rămân doar variabilele semnificative în sensul prezicerii rezultatului studiat și care vor fi incluse în ecuația. Pentru prezicerea valorii SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism, din start, au fost incluși următorii parametri: AEADA<sub>5</sub>, AECL<sub>24</sub>, AEE<sub>24</sub>,

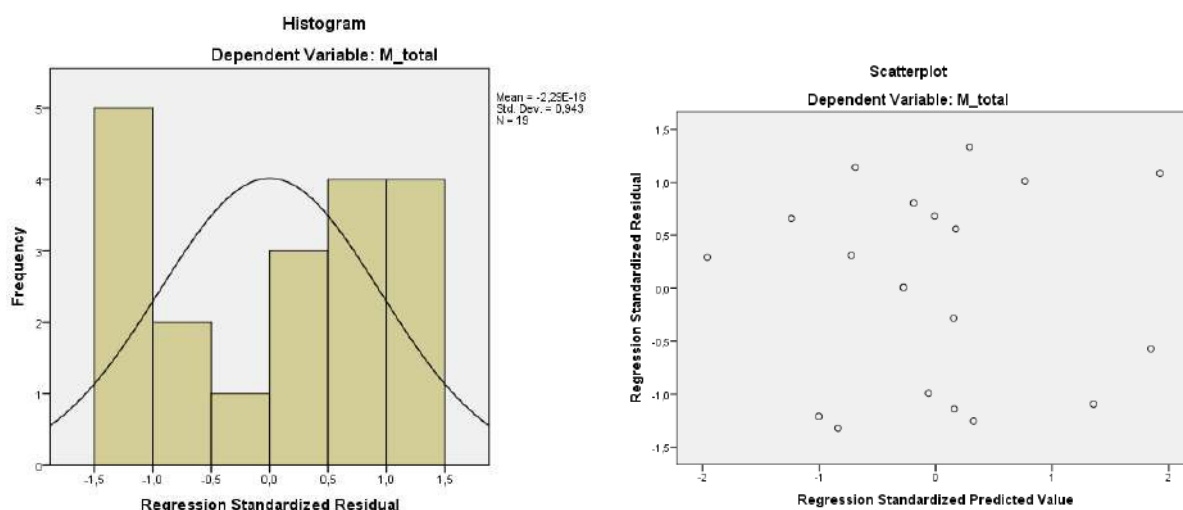
AECD<sub>5</sub>. În afară de aceasta, au fost luate în calcul și valorile acestor biomarkeri potențiali înainte de traumă, argumentul fiind că nu este exclusă existența unei predispoziții către dezvoltarea leziunilor morfologice „la distanță” după un traumatism sever.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.1):

- Constanta (B = -2.084, p = 0.508);
- AEADA<sub>5</sub> (B = 0.001; 95% IC 0.000, 0.003; p = 0.090);
- AECL<sub>24</sub> (B = 0.138; 95% IC 0.024, 0.252; p = 0.021).

Alți parametri, valorile AEE<sub>24</sub>, AECD<sub>5</sub> precum și valorile înainte de traumatism nu au intrat în modelul final fiind ne semnificative. Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.1):

$$\text{SAMCRS}_{\text{miocard}} \text{ la 24 de ore} = -2.084 + \text{AEADA}_5 * 0.001 + \text{AECL}_{24} * 0.138 \text{ ( formula 6.1)}$$



**Figura 6.1. Distribuția reziduurilor (stânga), scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

Analiza coliniarității arată că parametrii (variabilele) incluși în model nu corelează și nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF sunt în jur de 1). Standardizarea coeficienților regresiei a arătat că, din punct de vedere cantitativ, efectele AECL<sub>24</sub> asupra SAMCRS<sub>miocard</sub> sunt cele mai semnificative (Beta = 0.535), urmat de AEADA<sub>5</sub> (Beta = 0.376). Semnele pozitive în fața coeficienților B ai AECL<sub>24</sub> și AEADA<sub>5</sub> sunt evidente deoarece ambii parametri fac parte din clasa proteazelor și prezintă preponderant efecte distructive.

De asemenea, modelul elaborat a îndeplinit cele două condiții ale regresiei liniare pentru reziduuri. Analiza lor a arătat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.1). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Reieșind din faptul că modelul propus include un număr relativ mic de respondenți care ar crește riscul pentru instabilitatea rezultatelor, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.2). Aceasta a arătat stabilitatea rezultatelor pentru AECL<sub>24</sub>, care poate fi considerat ca un biomarker al leziunii miocardului la 24 de ore după traumatism, efectele negative ale AEADA<sub>5</sub> fiind instabile și necesitând testare.

**Tabelul 6.2. Reeșantionarea prin bootstrapping . Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Constanta	-2.084	-.310	3.425	.510	-9.014	4.787
AEADA <sub>5</sub>	.001	.001	.002	.146	.001	.007
AECL <sub>24</sub>	.138	4.709E-05	.058	.031	.016	.249

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound – limita superioară*

Din limitări, este important de menționat că 3/4 din dispersia SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată, iar modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. Drept una din astfel de variabile, pot servi radicalii liberi de oxigen eliberați de către neutrofile simultan cu proteazele în cadrul răspunsului imun la traumatisme severe. De asemenea, pot fi menționate și intervalele de încredere largi pentru coeficienții de regresie. În final, poate fi menționat că, în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze, a fost propus un model predictiv pentru valoarea SAMCRS<sub>miocard</sub> la 24 de ore după traumatism, care a inclus două proteaze cu potențial distructiv (valorile AECL<sub>24</sub> și AEADA<sub>5</sub>), modelul având nevoie de completare, validare și testare în studii clinice.

## **6.2. Predicția modificărilor morfologice și funcționale la nivel pulmonar (SAMCRS<sub>plămâni</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

La prima etapă, înainte de elaborarea modelului predictiv pentru valoarea SAMCRS<sub>plămâni</sub>, au fost analizate corelațiile și tendințele spre corelații între SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după impactul traumatic și componentele sistemului proteaze/antiproteaze. SAMCRS<sub>plămâni</sub> a fost asociată cu AET<sub>0</sub> ( $r = -0.343$ ,  $p = 0.075$ , mărimea efectului 0.12), AET<sub>2</sub> ( $r = 0.466$ ,  $p = 0.022$ , mărimea efectului 0.22), AET<sub>24</sub> ( $r = -0.358$ ,  $p = 0.066$ , mărimea efectului 0.13),  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>2</sub> ( $r = -0.401$ ,  $p = 0.044$ , mărimea efectului 0.16), AEAMP<sub>24</sub> ( $r = 0.311$ ,  $p = 0.097$ , mărimea efectului 0.01), AECG<sub>2</sub> ( $r = 0.590$ ,  $p = 0.004$ , mărimea efectului 0.35), AECG<sub>24</sub> ( $r = -0.317$ ,  $p = 0.093$ , mărimea efectului 0.10), AECL<sub>2</sub> ( $r = 0.441$ ,  $p = 0.029$ , mărimea efectului 0.20),



AEE<sub>0</sub> (r = -0.479, p = 0.019, mărimea efectului 0.23) și AEE<sub>24</sub> (r = -0.342, p = 0.076, mărimea efectului 0.17).

Asociațiile cu semnul negativ între SAMCRS<sub>plămâni</sub> și concentrația  $\alpha_2$ -macroglobulinei<sub>2</sub> precum și asociațiile pozitive cu activitatea enzimatică a majorității proteazelor pot fi explicate prin efectele protective sau distructive, caracteristice pentru substanțele respective. În același timp, corelațiile negative între SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore cu valoarea activității enzimatice a elastazei înainte de traumă precum și tendințele spre asocieri negative cu AET<sub>0</sub>, AET<sub>24</sub>, AECG<sub>24</sub>, AEE<sub>24</sub> pot fi explicate de relațiile polimorfe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze precum și prin inversarea probabilă a semnelor sau dispariția asociațiilor la ajustarea din cadrul analizei multivariate. Mai mult decât atât, înainte de traumă, este atinsă balanța protecție/distrucție.

Toate asociațiile constatate au fost luate în considerație pentru elaborarea unui model predictiv care poate estima valoarea scorului SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism, modelul având următoarele caracteristici. Coeficientul de corelare a rezultatelor prezise prin aplicarea modelului elaborat cu valorilor reale ale SAMCRS<sub>plămâni</sub> a constituit 0.854, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.626, suma pătratelor a constituit 17896 din 24526 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus explică aproximativ 2/3 din dispersia variabilei de interes (SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă (F = 7.017, p = 0.002).

Pentru cuantificarea modelului, a fost utilizată metoda Backward. Conform acestei metode, inițial, toate variabilele potențiale sunt considerate, după care, pas cu pas, covariatele nesemnificative se exclud până la momentul când nu rămân decât variabilele care au o semnificație în sensul prezicerii rezultatului studiat. Pentru prezicerea valorii SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism, din start, au fost incluși următorii parametri: AET<sub>0</sub>, AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>,  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>2</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECG<sub>2</sub>, AECG<sub>24</sub>, AECL<sub>2</sub>, AEE<sub>0</sub>, AEE<sub>24</sub>. În afară de aceasta, au fost luate în calcul și valorile acestor potențiali biomarkeri înainte de traumă, argumentul fiind că, probabil, există o predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice „la distanță” după un impact traumatic.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.3):

- Constanta (B = 9.427; 95% IC 7.341, 11.513; p < 0.001);
- $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> (B = -4.053; 95% IC -6.350, -1.757; p = 0.002);
- AEAMP<sub>0</sub> (B = 0.002; 95% IC 0.000, 0.004; p = 0.075);
- AEAMP<sub>24</sub> (B = -0.006; 95% IC -0.010, -0.002; p = 0.003);
- AECG<sub>2</sub> (B = 0.081; 95% IC 0.040, 0.122; p = 0.001);

- AEE<sub>0</sub> (B = -0.026; 95% IC -0.040, -0.011; p = 0.002).

**Tabelul 6.3. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>plămâni</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	9.427	.966		9.763	.000	7.341	11.513		
<b>α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>0</sub></b>	-4.053	1.063	-.847	-3.813	.002	-6.350	-1.757	.421	2.373
<b>AEAMP<sub>0</sub></b>	.002	.001	.430	1.937	.075	.000	.004	.423	2.366
<b>AEAMP<sub>24</sub></b>	-.006	.002	-1.353	-3.569	.003	-.010	-.002	.145	6.905
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.081	.019	1.089	4.306	.001	.040	.122	.325	3.076
<b>AEE<sub>0</sub></b>	-.026	.007	-.698	-3.840	.002	-.040	-.011	.630	1.588

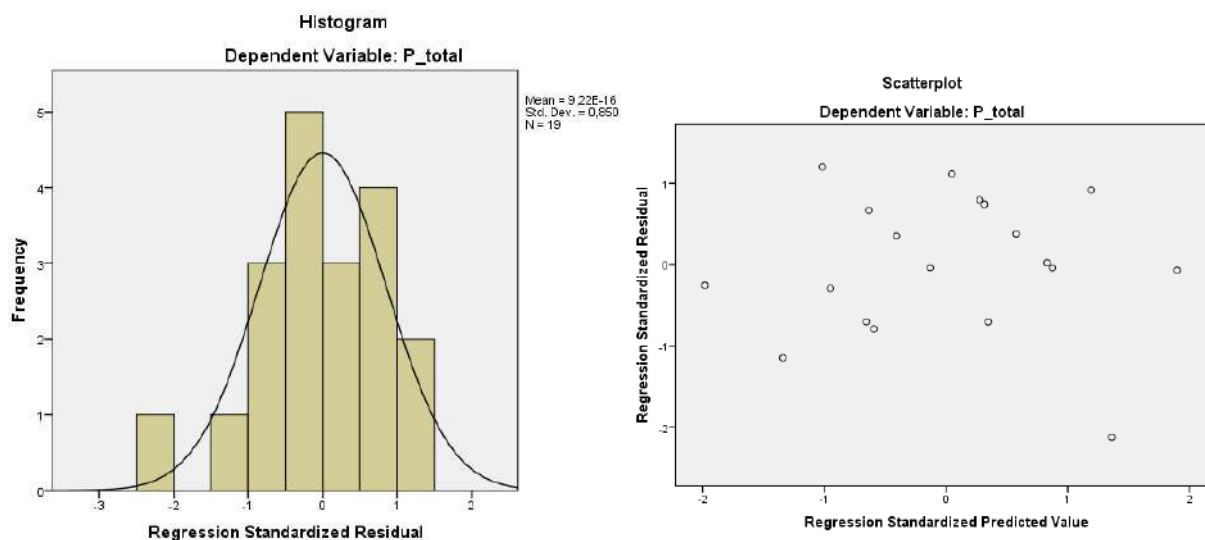
*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Alți parametri, cum ar fi AET<sub>0</sub>, AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>, AECG<sub>24</sub>, AECL<sub>2</sub>, AEE<sub>24</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism nu s-au demonstrat a fi semnificative, prin urmare, nu au intrat în modelul final pentru prezicerea leziunilor pulmonare „la distanță”. Modelul obținut prezintă următoare expresia matematică (formula 6.2):

$$\text{SAMCRS}_{\text{plămâni}} \text{ la 24 de ore} = 9.427 - \alpha_2\text{-macroglobulina}_0 * 4.053 + \text{AEAMP}_0 * 0.002 - \text{AEAMP}_{24} * 0.006 + \text{AECG}_2 * 0.081 - \text{AEE}_0 * 0.026 \text{ (formula 6.2)}$$

Așa cum a arătat analiza coliniarității, calitatea prezicerii nu este afectată de corelațiile puternice potențiale între parametrii incluși în model (Tolerance și VIF fiind mai mare de 0.1 și mai mică de 10, respectiv). Din punct de vedere cantitativ, s-a demonstrat prin standardizarea coeficienților că efectele AEAMP<sub>24</sub> asupra SAMCRS<sub>plămâni</sub> sunt cele mai semnificative (Beta = -1.353), urmat de AECG<sub>2</sub> (Beta = 1.089), α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>0</sub> (Beta = -0.847), AEE<sub>0</sub> (Beta = -0.698), AEAMP<sub>0</sub> (Beta = 0.430). Conceptul efectelor protective ale antiproteazelor și distructive ale proteazelor este susținut de semnele din față coeficienților de regresie ai α<sub>2</sub>-macroglobulinei<sub>2</sub>, AEAMP<sub>0</sub> și AECG<sub>2</sub> care îi urmează logica. AEAMP<sub>24</sub> și AEE<sub>0</sub> sunt proteaze și având semnele negative din față coeficienților de regresie, nu corespund cu logica expusă, rezultatele obținute fiind suspecte și necesită elucidare. Posibil, acest fapt poate fi explicat prin necesitatea completării

modelului (1/3 din dispersie nu este explicată, constanta fiind semnificativă), iar ajustarea acestora la variabilele efective potențiale le va inversa semnul sau le va exclude din modelul final. Alte variante posibile – proteazele sunt în balanță cu antiproteazele înainte de traumatism sau prezintă efecte protective pentru leziunile la nivelul pulmonar.



**Figura 6.2. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

Pe lângă toate, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.2). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

**Tabelul 6.4. Reeșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	9.427	.047	1.369	.001	6.683	12.193
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.081	-.003	.026	.009	.022	.129
<b>AEAMP<sub>0</sub></b>	.002	3.004E-05	.001	.079	.000	.005
<b>AEAMP<sub>24</sub></b>	-.006	.000	.002	.016	-.011	-.002
<b>AEE<sub>0</sub></b>	-.026	.000	.008	.011	-.039	-.009
<b><math>\alpha_2</math>-macroglobulina<sub>0</sub></b>	-4.053	-.166	1.514	.039	-7.364	-1.264

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Considerând faptul că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului, mai ales că ultimul a inclus cinci biomarkeri în

afară de constantă, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.4). Modelul și-a arătat stabilitatea, AECG<sub>2</sub>, AEAMP<sub>0</sub> și  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> fiind biomarkerii potențiali pentru leziunea pulmonară „la distanță”. Efectele AEAMP<sub>24</sub> și AEE<sub>0</sub>, chiar și fiind semnificative și stabile, necesită verificarea în studii ulterioare.

Modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare pentru a înlătura unul din neajunsurile cercetării și anume faptul că circa o treime din dispersia SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată. Așadar, modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>plămâni</sub> la 24 de ore după traumatism a inclus AECG<sub>2</sub>, AEAMP<sub>0</sub>,  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub>, AEAMP<sub>24</sub> și AEE<sub>0</sub>, ultimele două componente având nevoie de studiu detaliat în calitate de biomarkeri ai leziunii pulmonare la distanță, modelul necesitând completare, validare și testare în studii clinice. Luând în considerație că modelul elaborat include doi parametri care reprezintă valorile activității enzimatică a proteazelor înainte de traumatism, nu se exclude posibilitatea existenței unei predispoziții pentru apariția leziunilor pulmonare indirecte din cadrul traumatismului sever experimental.

### ***6.2.1. Predicția modificărilor funcționale pulmonare (pO<sub>2</sub> arterial) la 24 de ore după impactul traumatic***

Starea funcțională a plămânilor a fost apreciată utilizându-se ca indicator pO<sub>2</sub> arterial. Valoarea acestui parametru la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociată cu  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>2</sub> (r = 0.549, p = 0.007, mărimea efectului 0.30),  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>5</sub> (r = 0.602, p = 0.003, mărimea efectului 0.36), AEE<sub>0</sub> (r = 0.406, p = 0.042, mărimea efectului 0.16), AECL<sub>2</sub> (r = -0.625, p = 0.002, mărimea efectului 0.39), AECL<sub>24</sub> (= -0.415, p = 0.039, mărimea efectului 0.17), AECH<sub>5</sub> (r = 0.424, p = 0.035, mărimea efectului 0.18) și AEADA<sub>5</sub> (r = 0.409, p = 0.041, mărimea efectului 0.17). Pe lângă cele enumerate, s-a observat o tendință spre asociere a pO<sub>2</sub> arterial cu AECG<sub>5</sub> (r = 0.356, p = 0.067, mărimea efectului 0.13) și cu AEE<sub>2</sub> (r = -0.387, p = 0.051, mărimea efectului 0.15).

Semnele pozitive din fața coeficienților de corelație între pO<sub>2</sub> arterial și concentrațiile antiproteazelor la diferite intervale după traumatism precum și semnele negative pentru coeficienții activității enzimatică a majorității proteazelor pot fi explicate prin efectele protective și respectiv, distructive, caracteristice pentru substanțele respective.

În același timp, corelația pozitivă între pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore cu AEE<sub>0</sub> nu este logică și probabil, reprezintă rezultatul echilibrului între potențialul protectiv/distructiv atins la timpul 0 (înainte de trauma). De asemenea, semnul coeficientului poate fi inversat în cadrul analizei multivariaționale, mai ales că există un trend pentru asocierea negativă a parametrului de interes

cu valoarea AEE<sub>2</sub>. Dar, nu este exclus faptul că există o predispoziție spre leziune pulmonară la distanță din cadrul traumatismului sever. Asociațiile pozitive ale pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore cu AECH<sub>5</sub> și AEADA<sub>5</sub> poate fi explicată prin efectele multiple ale proteazelor în diferite momente de timp după traumatism sau prin faptul că relațiile în cadrul sistemului proteaze sunt complexe și analiza tri/quadridimensională ar putea inversa semnul transformându-l într-unul logic.

Rezultatele obținute în cadrul analizei asociațiilor au permis elaborarea unui model predictiv capabil să estimeze valoarea pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici. Corelarea rezultatelor prezise și reale ale nivelului de oxigenare a avut un coeficient de 0.827, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.644, iar suma pătratelor explicate a constituit 544277 din 796242 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus acoperă 2/3 din dispersia variabilei de interes (pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă (F=17.281, p<0.001).

Modelul a fost elaborat în baza a două metode. Inițial, a fost aplicată metoda Backward care începe cu includerea tuturor variabilelor potențiale în model, după care, parametrii ne semnificativi sunt excluși unul câte unul până când rămân doar variabilele cu semnificație în sensul prezicerii rezultatului cercetat. În rezultat, modelul preliminar obținut a fost unul instabil. Luându-se în considerare acest fapt, s-a văzut necesară aplicarea metodei Stepwise. Conform acesteia, biomarkerii potențiali identificați sunt incluși în model în dependență de valoarea lor în prezicerea rezultatului examinat.

**Tabelul 6.5. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor pO<sub>2</sub> arterial în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	87.053	8.553		10.178	.000	68.921	105.185		
<b>AECL<sub>2</sub></b>	-.855	.157	-.771	-5.440	.000	-1.188	-.522	.985	1.015
<b>AECH<sub>5</sub></b>	.330	.115	.408	2.880	.011	.087	.574	.985	1.015

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Pentru Predicția valorii pO<sub>2</sub>arterială la 24 de ore după traumatism, inițial, au fost incluși următorii parametri: α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>5</sub>, AEE<sub>0</sub>, AECL<sub>2</sub>, AECL<sub>24</sub>, AECH<sub>5</sub>,

AEADA<sub>5</sub>, AECG<sub>5</sub> și AEE<sub>2</sub>. Din cauza presupunerii că există o predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice „la distanță” după un impact traumatic, au fost luate în calcul și valorile acestor biomarkeri înainte de traumă.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.5):

- Constanta (B = 87.053; 95% IC 68.921, 105.185; p < 0.001);
- AECL<sub>2</sub> (B = -0.855; 95% IC -1.188, -0.522; p < 0.001);
- AECG<sub>5</sub> (B = 0.330; 95% IC 0.087, 0.574; p = 0.011).

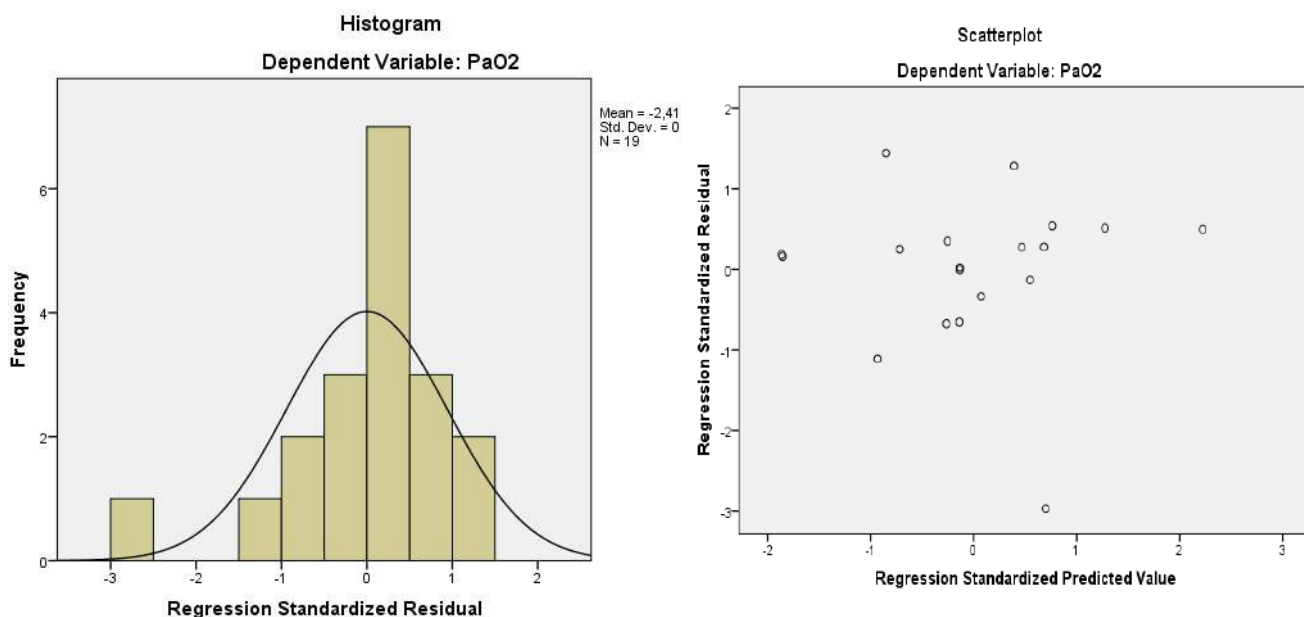
Din modelul final, au fost excluse valorile α<sub>2</sub>-macroglobulinei<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>-macroglobulinei<sub>5</sub>, AEE<sub>0</sub>, AECL<sub>2</sub>, AECL<sub>24</sub>, AECH<sub>5</sub>, AEADA<sub>5</sub>, AECG<sub>5</sub>, AEE<sub>2</sub> precum și valorile acestora înainte de traumatism, ele fiind ne semnificative. Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (modelul 6.3):

$$pO_2 \text{ arterială la 24 de ore} = 87.053 - AECL_2 * .747 + AECG_5 * 0.330 \quad (6.3)$$

După cum se poate observa din analiza coliniarității, relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF sunt în jur de 1). După standardizarea coeficienților, s-a demonstrat că, cele mai semnificative efecte, din punct de vedere cantitativ, sunt cele ale AECL<sub>2</sub> asupra pO<sub>2</sub>arterială (Beta = -0.771), urmat de AECG<sub>5</sub> (Beta = 0.408). Semnul negativ în fața coeficientului B al AECL<sub>2</sub> (protează) este evident. În același timp, semnul pozitiv în fața coeficientului B al AECG<sub>5</sub>, având în vedere funcții multiple, pune semne de întrebare. Probabil, asta s-ar putea explica prin faptul că modelul nu este complet (1/3 din dispersie nu este explicată, constanta fiind semnificativă), iar prin ajustarea AECG<sub>5</sub> la variabile efective potențiale, semnul se va inversa sau această protează va fi exclusă din expresia matematică a modelului final.

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.3). Toate aceste împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul instabilității modelului, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 5.4). Modelul și-a arătat stabilitatea, AECL<sub>2</sub> și AECG<sub>5</sub> fiind semnificative (p = 0.001 și p = 0.003, respectiv). AECL<sub>2</sub> este un biomarker potențial pentru prezicerea valorii pO<sub>2</sub>arterială la 24 de ore după traumatism, efectul AECG<sub>5</sub> necesită elucidare în studii ulterioare, necătând la semnificația și stabilitatea modelului elaborat.



**Figura 6.3. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

**Tabelul 6.6. Reesantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	87.053	-.865	9.418	.001	63.418	100.994
<b>AECL<sub>2</sub></b>	-.855	.017	.166	.001	-1.122	-.439
<b>AECG<sub>5</sub></b>	.330	-.003	.082	.003	.166	.492

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound – limita superioară*

Un dezavantaj al cercetării, este efectul protectiv neexplicat al AECG<sub>5</sub>. Posibil, coeficientul său de regresie își va schimba semnul sau concentrația acestei proteaze va fi exclusă din ecuație având în vedere că o treime din dispersia variabilei dependente (pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism) a rămas neexplicată, iar modelul va fi completat cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. Așadar modelul predictiv care prognozează starea funcțională a plămânilor la 24 de ore după traumatism (pO<sub>2</sub> arterială) a inclus AECL<sub>2</sub> și AECG<sub>5</sub>, ultimul necesitând elucidare, AECL<sub>2</sub> fiind un biomarker potențial. Modelul necesită completare, validare și testare în studii clinice.

### **6.2.2. Predicția gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism**

Gradul edemului pulmonar (GEP) la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociat cu AET<sub>2</sub> (r = 0.415, p = 0.039, mărimea efectului 0.17), α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>2</sub> (r = 0.537, p = 0.009,

mărimea efectului 0.29),  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> ( $r = -0.460$ ,  $p = 0.024$ , mărimea efectului 0.21), AEAMP<sub>24</sub> ( $r = 0.518$ ,  $p = 0.012$ , mărimea efectului 0.27), AECG<sub>2</sub> ( $r = 0.471$ ,  $p = 0.021$ , mărimea efectului 0.22), AECL<sub>24</sub> ( $r = -0.462$ ,  $p = 0.023$ , mărimea efectului 0.21), AEE<sub>0</sub> ( $r = -0.467$ ,  $p = 0.022$ , mărimea efectului 0.22), având tendința de a corela cu AET<sub>0</sub> ( $r = -0.368$ ,  $p = 0.061$ , mărimea efectului 0.11),  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> ( $r = -0.367$ ,  $p = 0.061$ , mărimea efectului 0.14),  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub> ( $r = -0.366$ ,  $p = 0.062$ , mărimea efectului 0.13), AEADA<sub>24</sub> ( $r = 0.377$ ,  $p = 0.056$ , mărimea efectului 0.01), AECD<sub>5</sub> ( $r = -0.336$ ,  $p = 0.080$ , mărimea efectului 0.11), AECG<sub>5</sub> ( $r = 0.342$ ,  $p = 0.076$ , mărimea efectului 0.12).

Analiza rezultatelor obținute arată că marea majoritate a parametrilor examinați prezintă corelații în conformitate cu funcțiile descrise în literatura și anume, antiproteazele prezintă asociații negative, iar proteazele au asociații pozitive. În același timp, AECL<sub>24</sub>, AEE<sub>0</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> prezintă particularități care pot fi explicate prin relații complexe între componentele sistemului, prin efectele multiple ale proteazelor/antiproteazelor care variază în diferite momente de timp după traumatism sau prin răspunsul organismului la traumatism. Ultima afirmație se referă la  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> a cărei asociație pozitivă cu gradul edemului pulmonar, probabil, prezintă o reacție compensatorie în cazul leziunilor produse la nivelul ficatului – o sursă principală pentru această antiprotează. După cum se poate observa, până la traumatism, tripsina are un coeficient de corelație negativ. Pe de o parte, acest fapt poate însemna un efect pozitiv al tripsinei, adică tripsina poate reduce gradul edemului pulmonar. Pe de altă parte, la aplicarea metodelor multivariate, semnul, probabil, se va inversa, mai ales că în alte momente de timp parametru acesta prezintă/tinde spre corelații pozitive, fiind o protează.

Luând în calcul rezultatele obținute, a fost conceput un model predictiv pentru estimarea gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici.

Coeficientul de corelare a rezultatelor prezise cu cele reale ale gradului edemului pulmonar a constituit 0.808, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.584, suma pătratelor a constituit 8180 din 12526 posibile. Cifrele arată că modelul propus explică mai mult de jumătate din dispersia variabilei de interes (gradul edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice gradul edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 9.441$ ,  $p = 0.001$ ).

Pentru cuantificarea modelului, a fost utilizată metoda Stepwise. Conform acesteia, biomarkerii potențiali identificați sunt incluși unu câte unu în model în dependență de valoarea lor în prezicerea rezultatului examinat. În cazul nostru, s-au analizat AET<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub>,  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECG<sub>2</sub>, AECL<sub>24</sub>, AEE<sub>0</sub>, AET<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AECD<sub>5</sub>, AECG<sub>5</sub>. Pe lângă asta, probabilitatea existenței unei predispoziții pentru a



dezvolta leziuni indirecte după traumatism a sugerat luarea în calcul și a valorilor acestor biomarkeri potențiali înainte de traumă.

**Tabelul 6.7. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor gradului edemului pulmonar în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	1.056	.486		2.172	.046	.020	2.093		
<b><math>\alpha_1</math>-antitripsina<sub>2</sub></b>	.021	.006	.522	3.421	.004	.008	.035	.995	1.005
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.026	.008	.486	3.194	.006	.009	.043	1.000	1.000
<b>M<sub>0</sub></b>	-1.191	.522	-.348	-2.283	.037	-2.302	-.079	.994	1.006

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței, M<sub>0</sub> –  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub>*

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.7):

- Constanta (B = 1.056; 95% IC 0.020, 2.093; p = 0.046);
- $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> (B = 0.021; 95% IC 0.008, 0.035; p = 0.004);
- AECG<sub>2</sub> (B = 0.026; 95% IC 0.009, 0.043; p = 0.006);
- $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> (B = -1.191; 95% IC -2.302, -0.079; p = 0.037).

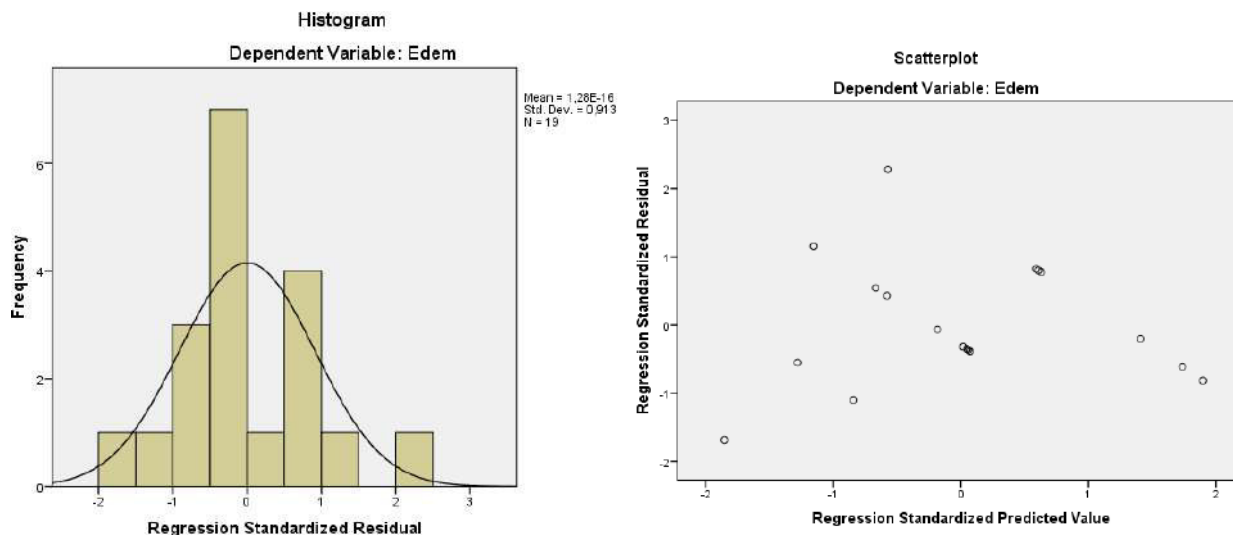
După cum se poate observa, valorile AET<sub>2</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECL<sub>24</sub>, AEE<sub>0</sub>, AET<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>24</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AECD<sub>5</sub>, AECG<sub>5</sub> precum și valorile lor înainte de traumă nu au intrat în modelul final. Asta se datorează faptului că ele s-au dovedit a fi nesemnificative. Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.4):

$$\text{GEP la 24 de ore} = 1.056 - \alpha_2\text{-macroglobulina}_0 * 1.191 + \text{AET}_2 * 0.021 + \text{AECG}_2 * 0.026 \text{ (formula 6.4)}$$

Relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii. Despre asta ne vorbesc datele analizei coliniarității (Tolerance și VIF sunt în jurul de 1). Alt moment ușor de observat după standardizarea coeficienților este faptul că, din punct de vedere cantitativ, efectele AET<sub>2</sub> asupra GEP la 24 de ore sunt cele mai semnificative (Beta = 0.522), urmat de AECG<sub>2</sub> (Beta = 0.486) și  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> (Beta = -0.348). Semnul negativ în față coeficientului B al  $\alpha_2$ -macroglobulinei<sub>0</sub> este evident și se explică prin faptul că antiproteazele au

efectele protective față de leziunile „la distanță”. În același context, atribuim argumentul analog și pentru proteaze care, după logică, pot spori gradul edemului pulmonar.

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.4). Toate aceste împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.



**Figura 6.4. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

**Tabelul 6.8. Reeșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru gradul edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	1.056	.076	.590	.088	.121	2.453
$\alpha_1$ -antitripsina <sub>2</sub>	.021	-.001	.006	.009	.009	.034
AECG <sub>2</sub>	.026	.004	.012	.035	.012	.058
$\alpha_2$ -macroglobulina <sub>0</sub>	-1.191	-.193	.675	.032	-2.894	-.609

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Datorită faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de unități statistice, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.8). Modelul și-a arătat stabilitatea, AET<sub>2</sub>, AECG<sub>5</sub> și  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub> fiind semnificative ( $p = 0.009$ ,  $p = 0.035$  și  $p = 0.032$ , respectiv). Toți aceștia sunt biomarkeri potențiali pentru prezicerea gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism.

Din neajunsurile cercetării, este important de menționat că mai mult de 40% din dispersia gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată, constanta fiind semnificativă. Deci, modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile, care reprezintă asocierea cu GEP fără a fi corelate cu parametrii incluși în modelul elaborat, cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. De asemenea, intervalele de încredere au fost largi. Așadar, nu este exclus faptul că există o predispoziție pentru leziuni „la distanță” după un traumatism sever, cel puțin pentru țesutul pulmonar. Modelul de predicție a gradului edemului pulmonar la 24 de ore după traumatism a inclus AET<sub>2</sub>, α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>0</sub>, AECG<sub>2</sub>, adică valorile unei antiproteaze înainte traumei și două proteaze cu efect potențial distructiv pentru țesutul pulmonar la două ore după traumatism. Modelul, similar cu modelele din acest capitol prezentate până la momentul dat, necesită completare, validare și testare în studii clinice.

### ***6.2.3. Predicția gradului congestiei pulmonare la 24 de ore de la impactul traumatic***

Valoarea gradului congestiei pulmonare (GCP) la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociată cu α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>0</sub> (r = -0.419, p = 0.037, mărimea efectului 0.18), α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>2</sub> (r = 0.472, p = 0.021, mărimea efectului 0.22), AEE<sub>24</sub> (r = -0.610, p = 0.003, mărimea efectului 0.37), având tendința spre corelație cu α<sub>2</sub>-macroglobulina<sub>0</sub> (r = -0.325, p = 0.087, mărimea efectului 0.11), AEAMP<sub>0</sub> (r = 0.314, p = 0.095, mărimea efectului 0.01) și AECL<sub>5</sub> (r = 0.339, p = 0.078, mărimea efectului 0.12).

După cum se poate observa, logica pentru efectele diferitor componente ale sistemului proteaze/antiproteaze este urmată de toți parametrii studiați în afară de rezultatele obținute pentru α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>2</sub> și AEE<sub>24</sub>. Efectele polimorfe ale proteazelor și antiproteazelor în diferite momente de timp sau relațiile complexe în interiorul sistemului sunt explicațiile posibile pentru fenomenul observat.

Asociațiile și tendințele spre acestea identificate anterior, au stat la baza elaborării unui model predictiv pentru estimarea gradului congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici. Gradul de asociere a scorurilor prezise și valorilor reale ale CGP a avut coeficientul de 0.774, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.518, suma pătratelor explicate a constituit 2393 din 4000 posibile. Cifrele enumerate arată că mai mult de o jumătate din dispersia variabilei de interes (gradul congestiei pulmonare) poate fi explicată de modelul propus. Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea GCP la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă (F = 7.447, p = 0.003).

În realizarea modelului, a fost aplicată metoda Backward. Conform acesteia, din start, în model, au fost incluse toate variabilele potențiale după care, se recurge la excluderea etapă cu etapă a parametrilor ne semnificativi până în momentul când sunt luate în considerație doar variabilele

semnificative în sensul prezicerii rezultatului cercetat. Pentru prezicerea valorii GCP la 24 de ore după traumatism, inițial, au fost incluși următorii parametri: AEE<sub>24</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub>,  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>0</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AECL<sub>5</sub>. În afară de aceasta, existența unei predispoziții pentru a dezvolta dereglări morfologice „la distanță” după un impact traumatic a susținut ideea luării în calcul și a valorilor acestor potențiali biomarkeri înainte de impactul traumatic.

**Tabelul 6.9. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor gradul congestiei pulmonare în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	2.251	.315		7.139	.000	1.579	2.922		
<b><math>\alpha_1</math>-antitripsina<sub>0</sub></b>	-.008	.004	-.346	-1.845	.085	-.017	.001	.764	1.309
<b><math>\alpha_1</math>-antitripsina<sub>2</sub></b>	.009	.004	.405	2.418	.029	.001	.018	.957	1.045
<b>AEE<sub>24</sub></b>	-.004	.002	-.373	-2.030	.060	-.007	.000	.794	1.260

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.9):

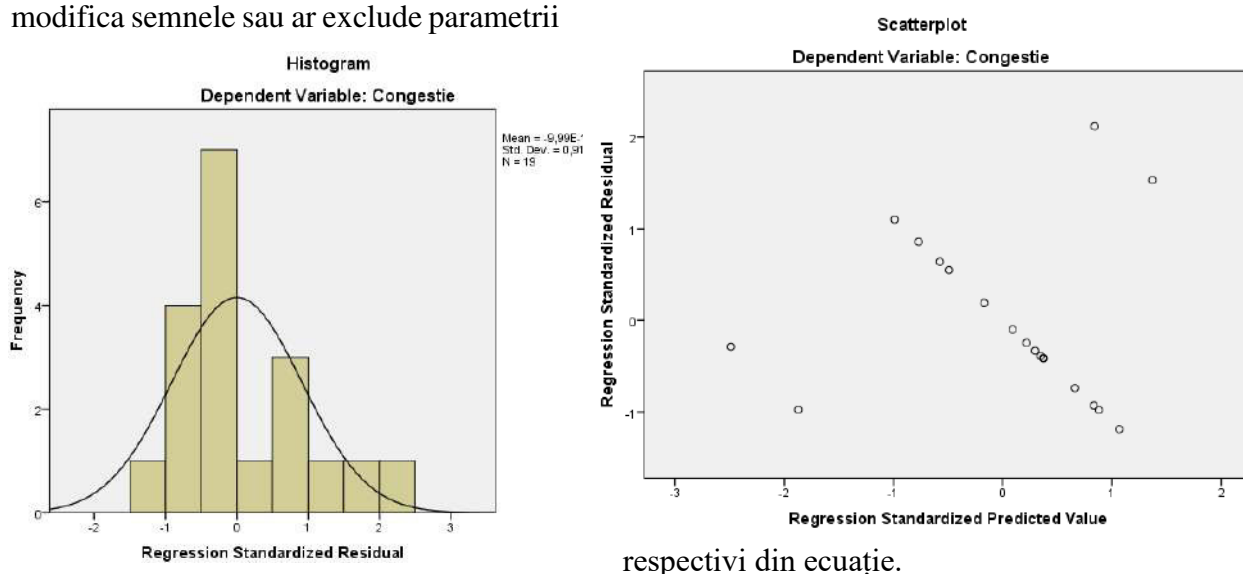
- Constanta (B = 2.251; 95% IC 1.579, 2.922; p < 0.001);
- $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> (B = -0.008; 95% IC -0.017, 0.001; p = 0.004);
- $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> (B = 0.009; 95% IC 0.001, 0.018; p = 0.005).
- AEE<sub>24</sub> (B = -0.004; 95% IC -0.007, 0.000; p = 0.004).

Modelul final nu a luat în considerație valorile  $\alpha_2$ -macroglobulinei<sub>0</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AECL<sub>5</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism din cauza faptului că ele s-au dovedit a fi ne semnificative pentru prezicerea GCP.

Modelul elaborat prezintă următoare expresie matematică (formula 6.5):

GCP la 24 de ore = 2.251 -  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> \* 0.008 +  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> \* 0.009 - AEE<sub>24</sub> \* 0.004 (formula 6.5)

Analiza corelațiilor dintre parametrii incluși în model (multicoliniaritatea) arată că asociațiile potențiale între variabilele din ecuația de regresie nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF sunt aproape de 1). Standardizarea coeficienților a demonstrat că, din punct de vedere cantitativ, efectele antiproteazei  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> asupra GCP sunt cele mai semnificative (Beta = 0.405), urmate de AEE<sub>24</sub> (Beta = -0.373) și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> (Beta = -0.346). Semnul negativ în fața coeficientului B al  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> este evident, luând în considerație efectele potențial protective al acestei substanțe. Semnele în fața AEE<sub>24</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>2</sub> pot fi explicate de coeficientul de determinare redus al modelului, de efectele multiple acestor substanțe sau de relații complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze. Varianta cea mai probabilă este prima din cele menționate și completarea modelului până la valori acceptabile ale dispersiei explicate ar modifica semnele sau ar exclude parametrii



**Figura 6.5. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

Mai mult decât atât, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.5). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.10). Modelul și-a arătat instabilitatea,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> și AEE<sub>24</sub> fiind ne semnificative ( $p = 0.175$ ,  $p = 0.135$  și  $p = 0.141$ , respectiv). Efectele acestora necesită elucidare în studii ulterioare, necătând la semnificația din cadrul regresiei liniare.

**Tabelul 6.10. Reeșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru gradul congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Constant	2.251	.083	.446	.004	1.515	3.194
$\alpha_1$ -antitripsina <sub>0</sub>	-.008	.001	.006	.175	-.017	.004
$\alpha_1$ -antitripsina <sub>2</sub>	.009	-.002	.006	.135	-.004	.017
AEE <sub>24</sub>	-.004	-.001	.003	.141	-.011	.000

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Din neajunsurile cercetării, este important de menționat că aproape jumătate din dispersia gradului congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată și modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare, modelul a demonstrat instabilitate, iar biomarkerii potențiali necesită testare în studii ulterioare, intervalele de încredere fiind largi. Așadar, modelul predictiv pentru GCP la 24 de ore după traumatism a inclus  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> și AEE<sub>24</sub>, ultimele două având semnele din față coeficienților de regresie ce nu pot fi explicate din considerentele efectelor potențiale și trebuie elucidate. Modelul necesită completare, validare și testare în cadrul studiilor clinice.

#### ***6.2.4. Predicția gradului infiltrației leucocitare pulmonare la 24 de ore de la impactul traumatic***

În rezultatul analizei corelaționale a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze cu gradul infiltrației leucocitare pulmonare (GILP) la 24 de ore după impactul traumatic au fost identificate asocieri ale GIPL cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>5</sub> ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.035$ , mărimea efectului 0.18), AECD<sub>24</sub> ( $r = 0.457$ ,  $p = 0.024$ , mărimea efectului 0.21), AECD<sub>24</sub> ( $r = -0.570$ ,  $p = 0.005$ , mărimea efectului 0.33), precum și anumite tendințe de a corela cu AEE<sub>2</sub> ( $r = 0.365$ ,  $p = 0.062$ , mărimea efectului 0.13) și AECD<sub>0</sub> ( $r = 0.344$ ,  $p = 0.074$ , mărimea efectului 0.12).

Efectele distructive ale proteazelor sunt cele care determină asociațiile pozitive ale GILP cu concentrațiile acestor substanțe la diferite intervale de timp după traumatism. În mod analogic, corelațiile negative cu antiproteazele sunt puse pe seama efectelor protective ale acestora. Asociațiile GILP cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>5</sub> și AECD<sub>24</sub> necesită un studiu suplimentar care ar veni cu argumente incontestabile. Una din explicațiile potențiale ale acestei afirmații susține ideea relațiilor complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze. În altă ordine de idei, se presupune inversarea semnelor din față coeficienților respectivi sau dispariția oricăror asociații la ajustarea din cadrul analizei multivariate. Un alt argument posibil vine să considere ipoteza care presupune

ca, odată cu creșterea infiltrării, devine tot mai pronunțat răspunsul ficatului cu creșterea  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>5</sub> și scăderea fracției proteazelor plasmatică (crește permeabilitatea barierelor biologice).

**Tabelul 6.11. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor GILP în modelul experimental al traumatismului sever SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
<b>Constant</b>	3.460	.566		6.115	.000	2.266	4.654
<b>AECG<sub>24</sub></b>	-.041	.015	-.544	-2.673	.016	-.073	-.009

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Reieșind din concluziile trase, a fost cuantificat un model predictiv capabil să estimeze valoarea GILP la 24 de ore după traumatism. Caracteristicile lui sunt descrise în cele ce urmează. Rezultatul prezise și rezultatelor reale ale GILP au avut o corelație al cărei coeficient a constituit 0.544, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.255, iar suma pătratelor a fost 7040 din 10000 posibile. Cifrele enumerate vorbesc despre faptul că modelul propus explică mai mult de o pătrime din dispersia variabilei de interes (gradul infiltrației leucocitare pulmonare). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice gradul infiltrației leucocitare pulmonare la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 7.146$ ,  $p = 0.016$ ).

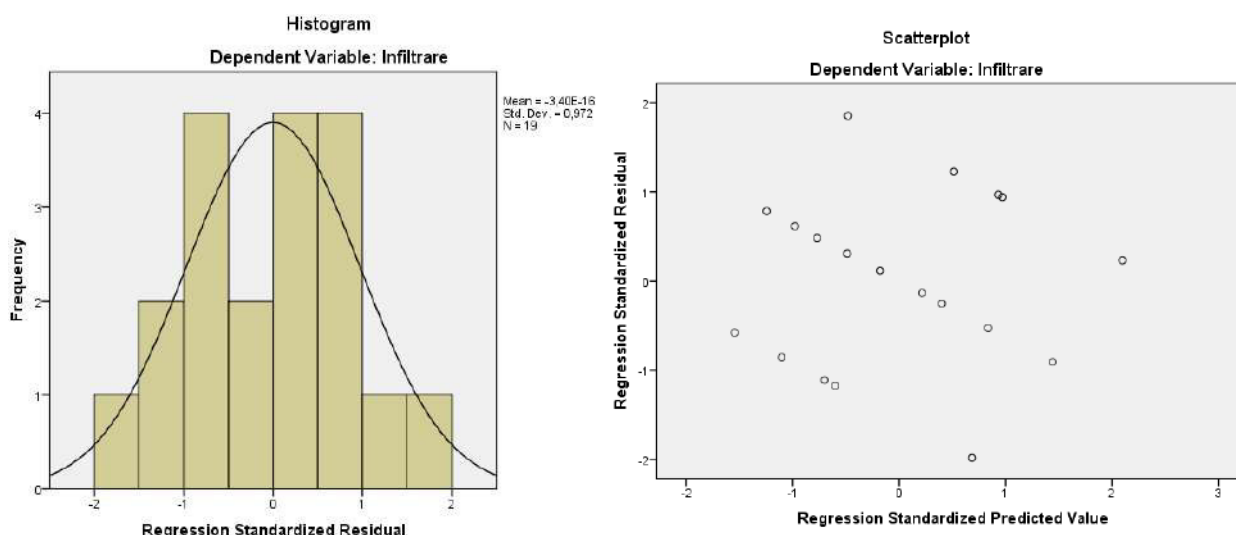
Pentru elaborarea modelului, a fost utilizată metoda Backward. Principiul aceste metode presupune că, inițial, sunt incluse în model toate variabilele potențiale, după care, unul câte unul, se exclud toți parametrii nesemnificativi până în momentul când rămân doar variabilele semnificative pentru prezicerea rezultatului studiat. În prezicerea valorii GILP la 24 de ore după traumatism, inițial, au fost incluși următorii parametri:  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>5</sub>, AECD<sub>24</sub>, AECG<sub>24</sub>, AEE<sub>2</sub> și AECD<sub>0</sub>. În afară de aceasta, pornind de la argumentul presupus că există o predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice la distanță după un impact traumatic, au fost incluse în model și valorile acestor potențiali biomarkeri înainte de trauma.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.11):

- Constanta (B = 3.460; 95% IC 2.266, 4.654;  $p < 0.001$ );
- AECG<sub>24</sub> (B = -0.041; 95% IC -0.073, -0.009;  $p = 0.016$ ).

Valorile  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>5</sub>, AECD<sub>24</sub>, AEE<sub>2</sub>, AECD<sub>0</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism s-au dovedit a fi semnificative. Din această cauză, parametrii enumerați nu au intrat în modelul final. Modelul propus prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.6):

$$\text{GILP la 24 de ore} = 3.460 - \text{AECG}_{24} * 0.041 \text{ (formula 6.6)}$$



**Fig. 6.6. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

**Tabelul 6.12. Reșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru GILP la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	3.460	.008	.531	.001	2.332	4.567
<b>AECG<sub>24</sub></b>	-.041	.000	.014	.013	-.069	-.012

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound – limita superioară*

Semnul negativ din față coeficientului de regresie B al AECG<sub>24</sub> poate fi explicat cel mai probabil prin coeficientul de determinare redus al modelului elaborat sau prin faptul ca există efecte multiple ale proteazelor în diferite momente de timp, uneori chiar pozitive pentru evoluția leziunilor „la distanță” din cadrul traumatismului sever.

Mai mult decât atât, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.6). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.



Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ mic de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.12). Modelul și-a arătat stabilitatea, AECG<sub>24</sub> fiind semnificativă ( $p = 0.013$ ). Efectele acesteia necesită elucidare în studii ulterioare, necătând la semnificația și stabilitatea din cadrul regresiei liniare și reeșantionării din cauza semnului coeficientului B.

Un neajuns atribuit acestei cercetări, important de menționat este faptul că aproape 3/4 din dispersia a variabilei GILP la 24 de ore după traumatism au rămas neexplicate, iar modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare, intervalele de încredere fiind largi. În afară de aceasta, este nevoie de elucidat efectele AECG<sub>24</sub>. Așadar, modelul predictiv pentru GILP la 24 de ore după traumatism a inclus AECG<sub>24</sub> și necesită completare, validare și testare în studii clinice.

### **6.3. Predicția modificărilor morfologice la nivelul ficatului (SAMCRS<sub>ficat</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

Valoarea SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociată cu AET<sub>24</sub> ( $r = -0.481$ ,  $p = 0.018$ , mărimea efectului 0.23), AEADA<sub>2</sub> ( $r = -0.409$ ,  $p = 0.041$ , mărimea efectului 0.17), AEAMP<sub>0</sub> ( $r = 0.607$ ,  $p = 0.003$ , mărimea efectului 0.37), AEAMP<sub>2</sub> ( $r = 0.659$ ,  $p = 0.001$ , mărimea efectului 0.43), AEAMP<sub>5</sub> ( $r = .521$ ,  $p = 0.011$ , mărimea efectului 0.27), AEAMP<sub>24</sub> ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.034$ , mărimea efectului 0.18), AECG<sub>0</sub> ( $r = 0.480$ ,  $p = 0.019$ , mărimea efectului 0.23), AECG<sub>2</sub> ( $r = 0.574$ ,  $p = 0.005$ , mărimea efectului 0.33), AECG<sub>5</sub> ( $r = 0.401$ ,  $p = 0.044$ , mărimea efectului 0.16), AECL<sub>5</sub> ( $r = -0.406$ ,  $p = 0.042$ , mărimea efectului 0.17), având tendința de a corela cu AECD<sub>0</sub> ( $r = 0.354$ ,  $p = 0.069$ , mărimea efectului 0.13).

Asociațiile pozitive ale SAMCRS<sub>ficat</sub> cu concentrațiile proteazelor la diferite intervale de timp după traumatism pot fi explicate prin efectele distructive ale acestor substanțe. Corelațiile negative între SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore cu AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub> și AECL<sub>5</sub> necesită elucidare. Una din explicațiile potențiale - relațiile complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze. Alta, inversarea semnelor sau dispariția asociațiilor la ajustarea din cadrul analizei multivariate.

Semnele pozitive din față coeficienților de corelație între SAMCRS<sub>ficat</sub> și concentrațiile proteazelor la diferite intervale după traumatism pot fi explicate prin efectele distructive caracteristice pentru substanțele respective.

În același timp, corelația negativă între SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore cu AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub> și AECL<sub>5</sub> nu este logică, iar semnul coeficientului de regresie liniară poate fi inversat în cadrul analizei multivariaționale. Asociațiile negative ale SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore cu AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub> și AECL<sub>5</sub> poate fi explicată prin efectele multiple ale proteazelor în diferite momente de timp după traumatism sau prin faptul că relațiile în cadrul sistemului proteaze sunt complexe, iar analiza

tri/quadridimensională ar putea inversa semnul transformându-l într-unul logic. De asemenea, luând în considerație prezența asociațiilor SAMCRS<sub>ficat</sub> cu valorile proteazelor înainte de traumă, probabil, există o predispoziție pentru apariția leziunilor indirecte ale ficatului după impactul traumatic.

Luând în calcul rezultatele obținute, a fost conceput un model predictiv pentru estimarea valorii SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism. Modelul a întrunit caracteristicile descrise după cum urmează. Rezultatele prezise și rezultatele reale ale SAMCRS<sub>ficat</sub> au avut o corelație al cărei coeficient a fost 0.662, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind .368, suma pătratelor explicate a constituit 33748 din 77158 posibile. Datele prezentate ne vorbesc despre faptul că modelul propus explică peste o treime din dispersia variabilei de interes (tabloul morfologic al ficatului exprimată numeric prin scorul SAMCRS). Ipoteza nulă, conform căreia nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism, a fost respinsă ( $F = 6.231$   $p = 0.010$ ).

La baza elaborării modelului, a stat principiul metodei Backward, care presupune că, la început, toate variabilele potențiale au fost incluse în model, după care sunt excluși pas cu pas parametrii ne semnificativi până la momentul când rămân doar variabilele semnificative pentru prezicerea SAMCRS<sub>ficat</sub>. Pentru aproximarea valorii parametrului studiat la 24 de ore după traumatism, inițial, au fost incluși: AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AEAMP<sub>2</sub>, AEAMP<sub>5</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECG<sub>0</sub>, AECG<sub>2</sub>, AECG<sub>5</sub>, AECL<sub>5</sub> și AECD<sub>0</sub>. Mai mult decât atât, au fost luate în calcul și valorile tuturor acestor potențiali biomarkeri înainte de traumă. Această decizie a avut la bază argumentul că, probabil, există o predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice la distanța după traumatism.

**Tabelul 6.13. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>ficat</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	13.810	3.098		4.458	.000	7.242	20.377		
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.067	.025	.504	2.686	.016	.014	.119	.998	1.002
<b>AECL<sub>5</sub></b>	-.118	.054	-.406	-2.163	.046	-.233	-.002	.998	1.002

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.13):

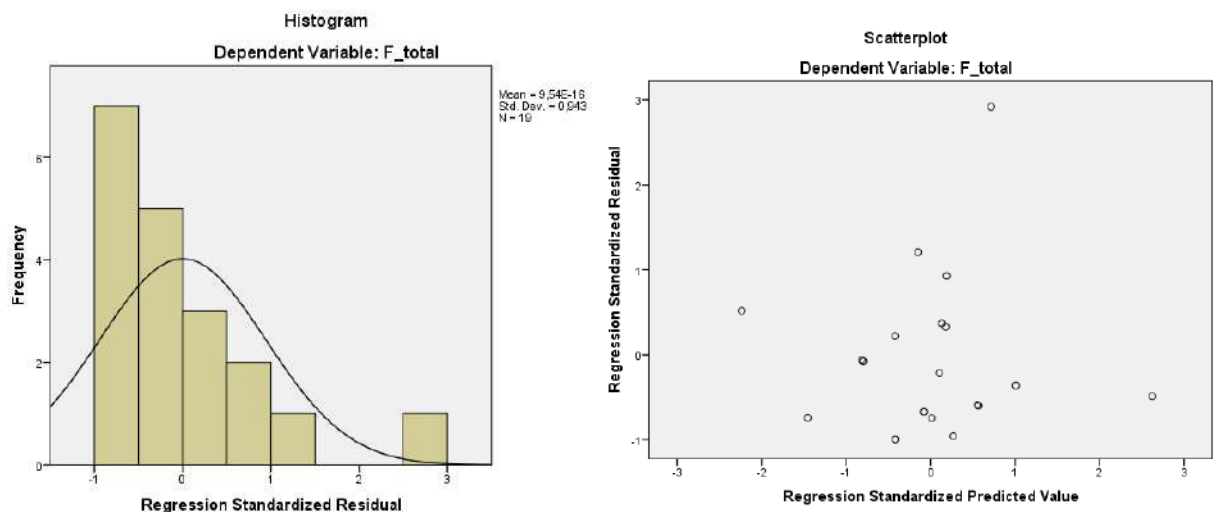
- Constanta (B = 13.810; 95% IC 7.242, 20.377; p < 0.001);
- AECG<sub>2</sub> (B = 0.067; 95% IC 0.014, 0.119; p = 0.016);
- AECL<sub>5</sub> (B = -0.118; 95% IC -0.233, -0.002; p = 0.046).

Modelul final nu a inclus valorile AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AEAMP<sub>2</sub>, AEAMP<sub>5</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECG<sub>0</sub>, AECG<sub>5</sub>, AECD<sub>0</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism, din cauza faptului că ele s-au arătat a fi ne semnificative în sensul prezicerii modificărilor morfologice „la distanță” la nivelul ficatului.

Considerând coeficienții estimați modelul propus prezintă următoare expresia matematică (formula 6.7):

$$\text{SAMCRS}_{\text{ficat}} \text{ la 24 de ore} = 13.810 + \text{AECG}_2 * 0.067 - \text{AECL}_5 * 0.118 \text{ (formula 6.7)}$$

Relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii așa cum se poate observa după analiza coliniarității (Tolerance și VIF sunt în jur de 1). După standardizarea coeficienților, s-a observat că, din punct de vedere cantitativ, cele mai semnificative efecte asupra SAMCRS<sub>ficat</sub> sunt cele ale AECG<sub>2</sub> (Beta = 0.504), urmate de AECL<sub>5</sub> (Beta = -0.406). În fața coeficientului B al AECG<sub>2</sub> avem un semn pozitiv ceea ce este evident, luând în considerație potențialul distructiv al acestei proteaze. Semnul pentru AECL<sub>5</sub> poate fi explicat de coeficientul de determinare redus al modelului sau relațiile complexe între diferite elemente ale sistemului proteaze/antiproteaze.



**Fig. 6.7. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

De asemenea, modelul elaborat a fost studiat în sensul întrunirii condițiilor necesare pentru reziduuri ale regresiei liniare. Analiza acestora a demonstrat o asimetrie la dreapta cu

predominanța scorurilor mici și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.7). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit cu condiția completării ulterioare a modelului.

Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului obținut, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.14). Modelul și-a arătat stabilitatea, AECG<sub>2</sub> și AECL<sub>5</sub> fiind semnificative ( $p = 0.014$  și  $p = 0.048$ , respectiv). AECG<sub>2</sub> este un biomarker potențial pentru prezicerea valorii SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism, efectul AECL<sub>5</sub> necesita elucidare în studii ulterioare, necătând la semnificația și stabilitatea modelului elaborat. Cel mai probabil ca, după completarea modelului, semul va fi inversat.

**Tabelul 6.14. Reeșantionarea prin bootstrapping . Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Constant	13.810	1.040	3.908	.003	9.676	24.800
AECG <sub>2</sub>	.067	.008	.034	.014	.032	.173
AECL <sub>5</sub>	-.118	-.024	.070	.048	-.319	-.063

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound – limita superioară*

Din neajunsurile cercetării, este important de menționat că 2/3 din dispersia SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată și modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. Modelul și-a demonstrat stabilitatea și biomarkerii potențiali necesită testare în studii ulterioare, intervalele de încredere fiind largi. Așadar modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism a inclus AECL<sub>5</sub> și AECG<sub>2</sub>, ultimul fiind un biomarker potențial pentru prezicerea SAMCRS<sub>ficat</sub>, AECL<sub>5</sub> având nevoie de elucidarea efectelor, modelul având nevoie de a fi completat, validat și confirmat în studii clinice.

#### **6.4. Predicția modificărilor morfologice la nivelul renal (SAMCRS<sub>rinichi</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

În cadrul analizei corelaționale a componentelor sistemului proteaze/antiproteaze cu valoarea SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după impactul traumatic, scorul a fost asociat cu AET<sub>2</sub> ( $r = -0.421$ ,  $p = 0.036$ , mărimea efectului 0.18), AET<sub>24</sub> ( $r = -0.498$ ,  $p = 0.015$ , mărimea efectului 0.25),  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub> ( $r = -0.488$ ,  $p = 0.017$ , mărimea efectului 0.24), AECH<sub>5</sub> ( $r = -0.398$ ,  $p = 0.046$ , mărimea efectului 0.16), AECL<sub>0</sub> ( $r = 0.537$ ,  $p = 0.009$ , mărimea efectului 0.29), AEE<sub>0</sub> ( $r = -0.395$ ,  $p = 0.047$ , mărimea efectului 0.16) și AEE<sub>2</sub> ( $r = -0.390$ ,  $p = 0.050$ , mărimea efectului 0.15). S-au

observat și anumite tendințe de a corela cu AET<sub>5</sub> ( $r = 0.362$ ,  $p = 0.064$ , mărimea efectului 0.13), AEAMP<sub>0</sub> ( $r = 0.365$ ,  $p = 0.062$ , mărimea efectului 0.13) și cu AECG<sub>5</sub> ( $= -0.346$ ,  $p = 0.074$ , mărimea efectului 0.12).

După cum poate fi observat, coeficienții de corelație ai SAMCRS<sub>rinichi</sub> cu activitatea enzimatică a proteazelor la diferite intervale de timp după traumatism au semne pozitive. Semnul lor se poate explica prin efectele potențial distructive pe care le posedă aceste substanțe, iar asocierile negative ale SAMCRS<sub>rinichi</sub> cu antiproteazele, în mod analogic - rezultatul efectelor lor protective. Într-un mod neașteptat, se pot observa corelații negative între SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore cu valorile proteazelor în unele momente de timp. Explicația pentru asocierile leziunilor renale „la distanță” cu valorile activității enzimatică a proteazelor înainte de traumă poate fi faptul că, probabil, în acest moment de timp, există o balanță între factorii protectivi/distructivi. Asocierile SAMCRS<sub>rinichi</sub> cu AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>, AECG<sub>5</sub>, AECH<sub>5</sub> și AEE<sub>2</sub> necesită o precizare aparte. Una din cauzele posibile - relațiile complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze și efectele potențial protective caracteristice pentru tripsină. Altă cauză - inversarea semnelor sau dispariția asociațiilor depistate la ajustarea la alte variabile probabile din cadrul analizei multivariate. De asemenea, luând în considerație prezența asociațiilor SAMCRS<sub>rinichi</sub> cu valorile proteazelor înainte de traumă, posibil, există o predispoziție pentru apariția leziunilor indirecte ale rinichilor după impactul traumatic.

Utilizând informațiile relatate mai sus, a fost creat un model predictiv capabil să estimeze valorile SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici. Coeficientul de corelație a rezultatelor prezise și rezultatelor reale ale SAMCRS<sub>rinichi</sub> a constituit 0.836, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.548, suma pătratelor explicate a constituit 49214 din 70421 posibile. Valoarea coeficientului de determinare ne arată că modelul propus explică mai mult de o jumătate din dispersia variabilei de interes (tabloul morfologic al rinichiului exprimat numeric prin scorul SAMCRS). Ipoteza nulă, precum că nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS pentru rinichi la 24 de ore după traumatism, a fost respinsă ( $F = 4.641$ ,  $p = 0.012$ ).

Pentru cuantificarea modelului, a fost utilizată metoda Backward, care presupune că, inițial, toate variabilele potențiale au fost incluse în model, după care parametrii nesemnificativi sunt excluși pas cu pas până la momentul când nu rămân doar variabilele semnificative în sensul prezicerii rezultatului studiat. Pentru prezicerea valorii SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după traumatism, din start, au fost incluși următorii parametri: AET<sub>2</sub>, AET<sub>5</sub>, AET<sub>24</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AECG<sub>5</sub>, AECH<sub>5</sub>, AECL<sub>0</sub>, AEE<sub>0</sub> și AEE<sub>2</sub>. În afară de aceasta, au fost luate în calcul și valorile acestor potențiali biomarkeri înainte de traumă, argumentul fiind că, probabil, există o

predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice „la distanță” după un impact traumatic. Modelul obținut, luând în considerație multicolaritatea (asocierea pozitivă între  $AECG_0$  și  $AECH_{0r} = 0.804$ ,  $p < 0.001$ ) a fost corectat în sensul utilizării  $AECG_0$  și  $AECH_0$  în mod alternativ. Ca rezultat, a fost ales un model cu coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) 0.440.

**Tabelul 6.15. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>rinichi</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	13.926	1.381		10.081	.000	10.998	16.855		
<b>AET<sub>2</sub></b>	-51.944	14.527	-.674	-3.576	.003	-82.741	-21.148	.876	1.142
<b>AET<sub>24</sub></b>	-15.788	5.311	-.560	-2.973	.009	-27.045	-4.530	.876	1.142

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.15):

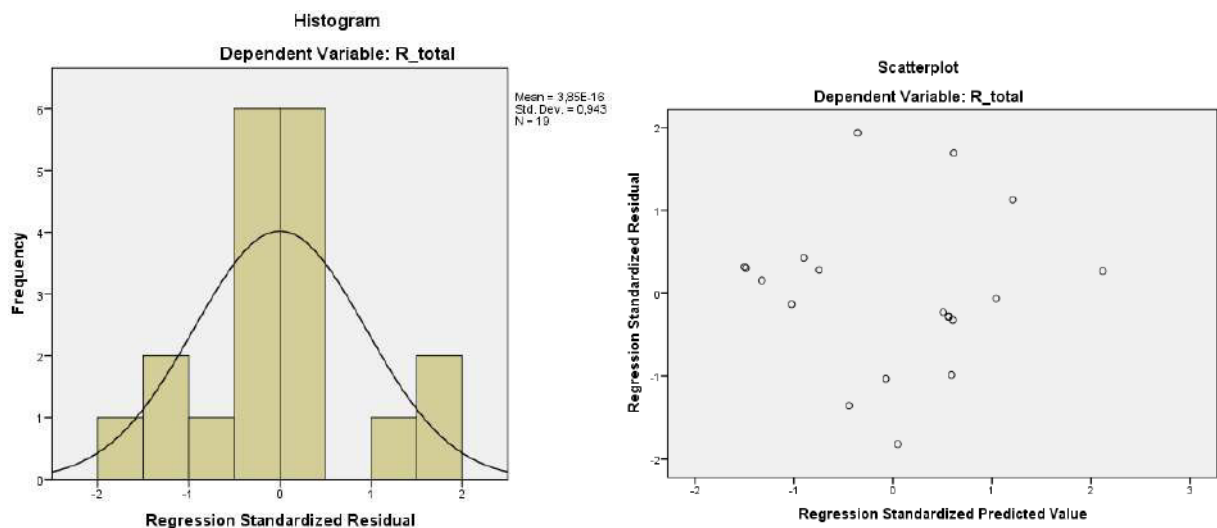
- Constanta (B = 13.926; 95% IC 10.998, 16.855;  $p < 0.001$ );
- AET<sub>2</sub> (B = -51.944; 95% IC -82.741, -21.148;  $p = 0.003$ );
- AET<sub>24</sub> (B = -15.788; 95% IC -27.045, -4.530;  $p = 0.009$ ).

Celelalte valori și anume AET<sub>5</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AECG<sub>5</sub>, AECH<sub>5</sub>, AECL<sub>0</sub>, AEE<sub>0</sub>, AEE<sub>2</sub> precum și valorile lor de până la traumatism nu au fost incluse în ecuația de calcul a modelului final pentru că s-au arătat a fi ne semnificative.

Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.8):

$$\text{SAMCRS}_{\text{rinichi}} \text{ la } 24 \text{ de ore} = 13.926 - \text{AET}_2 * 51.944 - \text{AET}_{24} * 15.788 \text{ (formula 6.8)}$$

O examinare detaliată a manifestărilor coliniarității din modelul obținut relevă faptul că relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF sunt în jur de 1). Standardizarea coeficienților a arătat că, din punct de vedere cantitativ, efectele AET<sub>2</sub> asupra SAMCRS<sub>rinichi</sub> sunt cele mai semnificative (Beta=-0.674), urmat de AET<sub>24</sub> (Beta=-0.560). Semnele negative în față coeficientului B al AET<sub>2</sub> și AET<sub>24</sub> își au explicația în faptul că ar exista efecte pozitive ale AET sau pot fi rezultatul coeficientului de determinare redus al modelului.



**Fig. 6.8. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

Pe lângă argumentele expuse, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare pentru reziduurile regresiei liniare. După analiza acestora s-a observat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.8). Odată ce au fost prezentate argumentele menționate, putem să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului, a fost efectuată reeșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.16). Modelul și-a arătat stabilitatea, covariatele AET<sub>2</sub> și AET<sub>24</sub> fiind semnificative ( $p = 0.008$  și  $p = 0.023$ , respectiv). AET<sub>2</sub> și AET<sub>24</sub> sunt biomarkeri potențiali (modelul este semnificativ și stabil) pentru leziunea rinichiului „la distanță” cu condiția ca va fi confirmat efectul pozitiv al acestora.

**Tabelul 6.16. Reeșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Constant	13.926	-.242	1.218	0.001	10.868	15.694
AET <sub>2</sub>	-51.944	3.688	14.911	0.008	-73.460	-14.981
AET <sub>24</sub>	-15.788	-2.106	7.928	0.023	-41.292	-7.714

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Din limitările cercetării, este important de menționat că aproape jumătate din dispersia SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată și modelul are nevoie de

completare cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare, biomarkerii potențiali necesită testare în studii ulterioare, intervalele de încredere fiind largi.

Așadar, modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>rinichi</sub> la 24 de ore după traumatism a inclus AET<sub>2</sub> și AET<sub>24</sub> care și-au arătat efectele potențial protective pentru leziunile „la distanță” pentru țesutul renal.

### **6.5. Predicția modificărilor morfologice la nivelul splinei (SAMCRS<sub>splina</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

Ca primă etapă în elaborarea modelului predictiv pentru valoarea SAMCRS<sub>splina</sub>, s-au analizat corelațiile și tendințele spre corelații între SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după impactul traumatic și componentele sistemului proteaze/antiproteaze. SAMCRS<sub>splina</sub> a fost asociată cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> ( $r = 0.423$ ,  $p = 0.036$ , mărimea efectului 0.18), AEADA<sub>2</sub> ( $r = -0.494$ ,  $p = 0.016$ , mărimea efectului 0.24), AEADA<sub>24</sub> ( $r = 0.424$ ,  $p = 0.035$ , mărimea efectului 0.18), AECD<sub>2</sub> ( $r = -0.401$ ,  $p = 0.044$ , mărimea efectului 0.16), AECD<sub>24</sub> ( $r = -0.375$ ,  $p = 0.057$ , mărimea efectului 0.14), AECL<sub>24</sub> ( $r = -0.522$ ,  $p = 0.011$ , mărimea efectului 0.27), AEE<sub>5</sub> ( $r = -0.421$ ,  $p = 0.036$ , mărimea efectului 0.18), AECL<sub>0</sub> ( $r = 0.537$ ,  $p = 0.009$ , mărimea efectului 0.29) și AEE<sub>0</sub> ( $r = -0.395$ ,  $p = 0.047$ , mărimea efectului 0.16).

După cum ar fi logic, asociațiile pozitive ale SAMCRS<sub>splina</sub> cu activitatea enzimatică a proteazelor la diferite intervale de timp după traumatism pot fi explicate prin efectele distructive ale acestor substanțe. Însă, s-au observat și corelații negative între SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore cu AEADA<sub>2</sub>, AECD<sub>2</sub>, AECL<sub>24</sub> și AEE<sub>5</sub>, fapt care necesită elucidare. Una din explicațiile potențiale - relațiile complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze. Pe altă parte, ajustarea din cadrul analizei multivariate ar putea inversa semnele sau ar înlătura asociațiile observate. De asemenea, luând în considerație prezenta asociațiilor SAMCRS<sub>splina</sub> cu valorile proteazelor înainte de traumă, probabil, există o predispoziție pentru apariția leziunilor indirecte ale ficatului după impactul traumatic.

Rezultatele preliminare obținute, au permis elaborarea unui model predictiv pentru estimarea valorii SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici. Coeficientul de corelație a rezultatelor prezise și rezultatelor reale ale SAMCRS<sub>splina</sub> a constituit 0.653, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) a fost 0.354, suma pătratelor explicate fiind 77771 din 117158 posibile. Cifrele obținute ne fac să înțelegem cu ușurință că modelul propus explică mai mult de o treime din dispersia variabilei de interes (tabloul morfologic al splinei exprimata numeric prin scorul SAMCRS). Ipoteza nulă care consideră că nici un parametru din



cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS al splinei la 24 de ore după traumatism a fost respinsă ( $F = 5.933$   $p = 0.012$ ).

**Tabelul 6.17. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>splina</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	16.817	5.172		3.252	.005	5.853	27.782		
<b>AECL<sub>24</sub></b>	-.227	.092	-.468	-2.470	.025	-.422	-.032	1.000	1.000
<b>AECD<sub>0</sub></b>	.162	.069	.444	2.346	.032	.016	.309	1.000	1.000

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Pentru definirea modelului, a fost utilizată metoda Stepwise. Conform acestei metode, biomarkerii potențiali sunt incluși în model luând în considerație valoarea lor pentru prezicerea rezultatului examinat. Astfel, pentru a estima valoarea SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism, la început, au fost incluși următorii parametri:  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AECD<sub>2</sub>, AECD<sub>24</sub>, AECL<sub>24</sub>, AEE<sub>5</sub>, AEE<sub>0</sub>. În afara de aceasta, au fost luate în calcul și valorile tuturor acestor potențiali biomarkeri înainte de traumă, argumentul fiind predispoziția probabilă pentru a dezvolta dereglări morfologice „la distanță” după un impact traumatic.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.17):

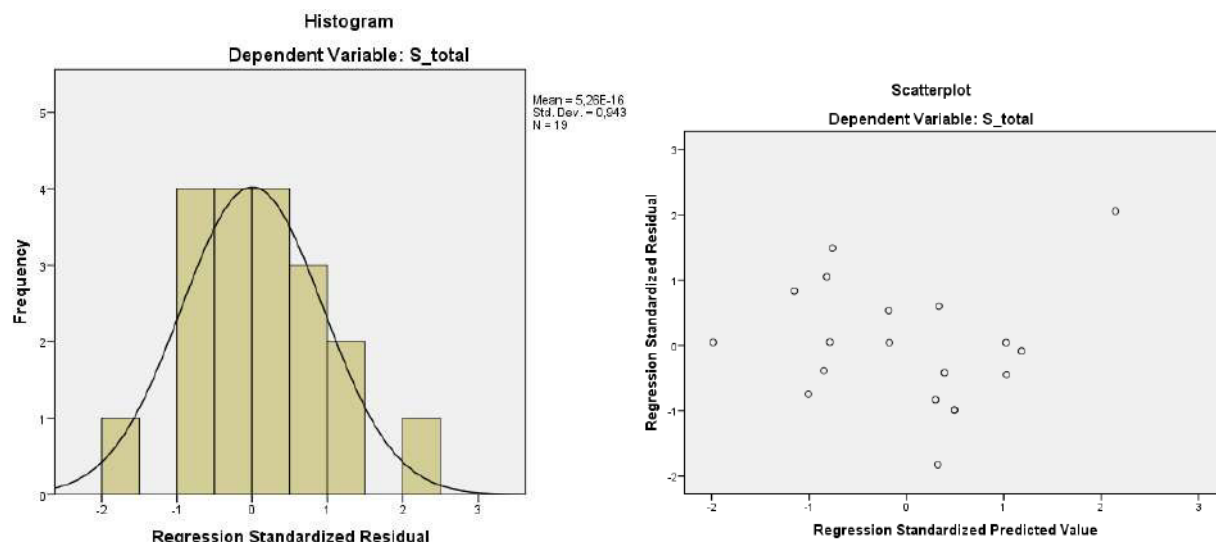
- Constanta (B = 16.817; 95% IC 5.853, 27.782;  $p < 0.005$ );
- AECL<sub>24</sub> (B = -0.227; 95% IC -0.422, -0.032;  $p = 0.025$ );
- AECD<sub>0</sub> (B = 0.162; 95% IC 0.016, 0.309;  $p = 0.032$ ).

Valorile  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>2</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AECD<sub>2</sub>, AECD<sub>24</sub>, AEE<sub>5</sub>, AEE<sub>0</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism nu au intrat în modelul final fiind ne semnificative. Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.9):

$$\text{SAMCRS}_{\text{splina}} \text{ la } 24 \text{ de ore} = 16.817 - \text{AECL}_{24} * 0.227 - \text{AECD}_0 * 0.162 \text{ (formula 6.9)}$$

Toleranța și VIF sunt egale cu 1 așa cum arată analiza coliniarității ceea ce înseamnă că relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii. Standardizarea coeficienților a arătat ca, cele mai semnificative din punct de vedere cantitativ, sunt efectele asupra SAMCRS<sub>splina</sub> ale AECL<sub>24</sub> (Beta = -0.468), urmate de AECD<sub>0</sub> (Beta = 0.444).

Evident, avem un semn pozitiv în fața coeficientului B al  $AECD_0$ , luând în considerație potențialul distructiv al protezei, iar semnul pentru  $AECL_{24}$  poate fi explicat de coeficientul de determinare redus al modelului.



**Fig. 6.9. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile regresiei liniare necesare pentru reziduuri. Prelucrarea statistică a acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.9). Luate la un loc, criteriile permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

**Tabelul 6.18. Reșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	16.817	-0.414	3.836	0.002	8.307	23.347
<b><math>AECD_0</math></b>	0.162	-0.039	0.128	0.3	-0.143	0.307
<b><math>AECL_{24}</math></b>	-0.227	0.014	0.071	0.009	-0.335	-0.066

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce crește riscul de instabilitate a modelului obținut, a fost efectuată reșantionarea prin bootstrapping (Tabelul 6.18). Modelul și-a arătat instabilitatea.  $AECL_{24}$  poate fi luat în calcul în

calitate de biomarker potențial pentru leziunea splinei „la distanță”. Efectele AECD<sub>0</sub> necesită elucidare.

Din neajunsurile cercetării, este important de menționat că aproximativ 2/3 din dispersia SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată, constanta fiind semnificativă. Deci, modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile care reprezintă asocieri cu SAMCRS<sub>splina</sub> fără a fi corelate cu parametrii incluși în modelul elaborat, cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. De asemenea, intervalele de încredere au fost largi. Așadar, modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism a inclus AECL<sub>24</sub> și AECD<sub>0</sub> și necesită completare, validare și testare în studii clinice.

#### **6.6. Predicția modificărilor morfologice la nivel global (SAMCRS<sub>total</sub>) la 24 de ore după impactul traumatic**

Așa cum au arătat datele analizei statistice, valoarea SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după impactul traumatic a fost asociată cu AET<sub>24</sub> ( $r = -0.492$ ,  $p = 0.016$ , mărimea efectului 0.24),  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub> ( $r = -0.491$ ,  $p = 0.016$ , mărimea efectului 0.24), AEADA<sub>2</sub> ( $r = -0.477$ ,  $p = 0.020$ , mărimea efectului 0.23), AEAMP<sub>0</sub> ( $r = 0.512$ ,  $p = 0.012$ , mărimea efectului 0.26), AECD<sub>5</sub> ( $r = -0.407$ ,  $p = 0.042$ , mărimea efectului 0.17), AECG<sub>2</sub> ( $r = 0.423$ ,  $p = 0.036$ , mărimea efectului 0.18) și AEE<sub>0</sub> ( $r = -0.399$ ,  $p = 0.045$ , mărimea efectului .16). De asemenea, s-au observat unele tendințe spre asocieri cu AET<sub>2</sub> ( $r = 0.326$ ,  $p = 0.087$ , mărimea efectului 0.11), AEADA<sub>24</sub> ( $r = 0.340$ ,  $p = 0.077$ , mărimea efectului 0.12), AEAMP<sub>2</sub> ( $r = 0.316$ ,  $p = 0.093$ , mărimea efectului 0.01), AEAMP<sub>24</sub> ( $r = 0.354$ ,  $p = 0.069$ , mărimea efectului 0.13) și AECH<sub>5</sub> ( $r = -0.375$ ,  $p = 0.057$ , mărimea efectului 0.14).

Conform unei presupuneri logice, asocierile pozitive ale SAMCRS<sub>total</sub> cu concentrațiile proteazelor la diferite intervale de timp după traumatism pot fi explicate prin efectele distructive ale acestor substanțe. În mod analogic, asociațiile negative ale SAMCRS<sub>total</sub> cu antiproteazele, de asemenea, este una evidentă. Însă, în mod neașteptat, s-au observat și corelații negative între SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore cu AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AECD<sub>5</sub>, AECH<sub>5</sub> și cu AEE<sub>0</sub>. Ele necesită elucidare. Una din explicațiile potențiale - relațiile complexe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze. Conform altui scenariu, poate fi înregistrată inversarea semnelor sau dispariția asociațiilor la ajustarea din cadrul analizei multivariate. Pe lângă asta, luând în considerație prezența asociațiilor SAMCRS<sub>total</sub> cu valorile proteazelor înainte de traumă, probabil, există o predispoziție pentru apariția modificărilor morfologice indirecte globale după impactul traumatic.

**Tabelul 6.19. Coeficienții pentru regresia liniară[ și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>total</sub> în modelul experimental al traumatismului sever. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Constant</b>	34.164	1.758		19.433	.000	30.437	37.891		
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.178	.052	.569	3.416	.004	.068	.288	.992	1.008
<b>AECD<sub>5</sub></b>	-.219	.068	-.537	-3.224	.005	-.362	-.075	.992	1.008

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Rezultatele obținute, au constituit premisa conceperii unui model predictiv pentru estimarea valorii SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după traumatism cu următoarele caracteristici. Coeficientul de corelații a rezultatelor prezise și rezultatelor reale ale SAMCRS<sub>total</sub> a constituit 0.748, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.504, suma pătratelor explicate a fost 240745 din 430632 posibile. Din datele obținute, putem lesne înțelege că modelul propus explică mai mult de o jumătate din dispersia variabilei de interes (tabloul morfologic total exprimat numeric prin scorul SAMCRS). Ipoteza nulă conform căreia nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după traumatism a fost respinsă ( $F = 10.143$   $p = 0.001$ ).

În procesul elaborării, s-a decis asupra utilizării metodei Stepwise. Aceasta presupune că biomarkerii potențiali sunt incluși în ecuația de calcul a modelului luând în considerație valoarea lor pentru prezicerea rezultatului examinat. Pentru aproximarea valorii SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după traumatism, la început, au fost incluși următorii parametri: AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AEAMP<sub>2</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECD<sub>5</sub>, AECG<sub>2</sub>, AECH<sub>5</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub>, și AEE<sub>0</sub>. Suplimentar, s-a recurs la includerea în ecuația de calcul și a valorilor acestor potențiali biomarkeri înainte de traumă, argumentul fiind că, probabil, există o predispoziție pentru a dezvolta dereglări morfologice "la distanță" după un impact traumatic.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 6.19):

- Constanta (B = 34.164; 95% IC 5.853, 27.782;  $p < 0.001$ );
- AECG<sub>2</sub> (B = 0.178; 95% IC 0.068, 0.288;  $p = 0.004$ );
- AECD<sub>5</sub> (B = -0.219; 95% IC -0.362, -0.075;  $p = 0.005$ ).

După prelucrarea statistică a datelor, valorile AET<sub>2</sub>, AET<sub>24</sub>, AEADA<sub>2</sub>, AEADA<sub>24</sub>, AEAMP<sub>0</sub>, AEAMP<sub>2</sub>, AEAMP<sub>24</sub>, AECH<sub>5</sub>, α<sub>1</sub>-antitripsinei<sub>24</sub>, AEE<sub>0</sub> precum și valorile lor înainte de traumatism au fost marcate ca ne semnificative și nu au intrat în modelul final.

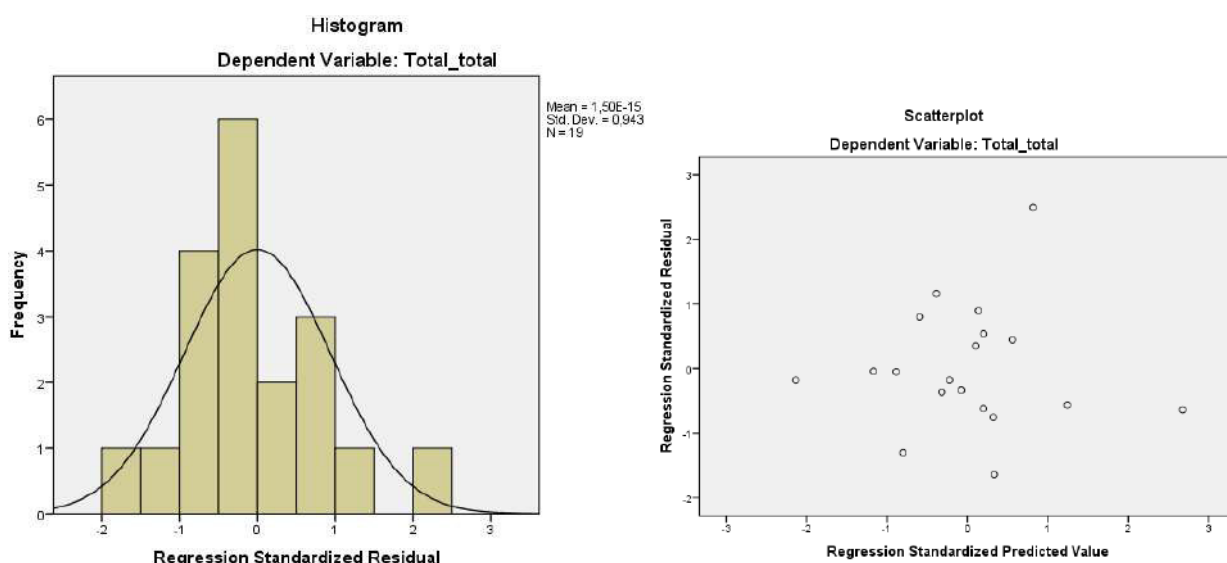
Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 6.10):

$$\text{SAMCRS}_{\text{total}} \text{ la 24 de ore} = 34.164 - \text{AECD}_5 * 0.219 + \text{AECG}_2 * 0.178 \text{ (formula 6.10)}$$

Relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii așa cum arată analiza coliniarității (Tolerance și VIF sunt aproape de 1). La standardizarea coeficienților, s-a observat că, din punct de vedere cantitativ, efectele AECG<sub>2</sub> asupra SAMCRS<sub>total</sub> sunt cele mai semnificative (Beta = 0.569), urmat de AECD<sub>5</sub> (Beta = -0.537). Luând în considerație potențialul distructiv al proteazei, semnul pozitiv din față coeficientului B al AECG<sub>2</sub> este evident, iar semnul pentru AECD<sub>0</sub> poate fi explicat de coeficientul de determinare redus al modelului sau balanța între forțele distructive și protective înainte de traumă.

Modelul elaborat corespunde inclusiv și condițiilor regresiei liniare specifice pentru reziduuri. Prelucrarea statistică a acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asociațiilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 6.10). Toate la un loc, criteriile prezentate ne permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Reeșantionarea prin bootstrapping s-a văzut a fi necesară din cauza faptului că modelul a fost elaborat pe un număr relativ redus de participanți, ceea ce ar crește riscul de instabilitate a modelului obținut (Tabelul 6.20). Modelul și-a arătat stabilitatea, AECG<sub>2</sub> și fiind un biomarker potențial pentru leziunea totală „la distanță”, iar AECD<sub>5</sub> necesită câteva studii adăugătoare pentru elucidarea rolului.



**Fig. 6.10. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).**

**Tabelul 6.20. Reeșantionarea prin bootstrapping . Modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output.**

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
<b>Constant</b>	34.164	-.537	2.157	.001	28.646	37.360
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.178	.027	.088	.012	.107	.453
<b>AECD<sub>5</sub></b>	-.219	-.003	.061	.002	-.340	-.106

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară*

Din limitările cercetării, este important de menționat că aproximativ jumătate din dispersia SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată, constanta fiind semnificativă. Deci, modelul are nevoie de completare cu parametri/variabile, care posedă asociere cu SAMCRS<sub>splina</sub> fără a fi corelate în același timp cu parametrii incluși în modelul elaborat, cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. De asemenea, intervalele de încredere au fost largi. Așadar, modelul predictiv pentru SAMCRS<sub>total</sub> la 24 de ore după traumatism a inclus AECG<sub>2</sub> și AECD<sub>5</sub>, având nevoie de completare, validare și testare în studii clinice.

\*\*\*

Așadar, în cadrul capitolului dat, au fost analizate asocierile între diferite componente ale sistemului proteaze/antiproteaze și modificările histologice „la distanță”, în afară focarului traumatic, estimate cantitativ prin scorul SAMCRS precum și starea funcțională a plămânilor. Rezultatele analizei corelaționale au stat la baza elaborării modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” ale plămânilor, ficatului, splinei, rinichilor, miocardului, scorului global SAMCRS (suma scorurilor pentru toate organe menționate) precum și pO<sub>2</sub> arterială. În total, au fost elaborate 10 modele predictive mai mult sau mai puțin reușite (caracteristicile modelelor au fost expuse în subcapitolele respective), unele având coeficientul de determinare redus sau fiind instabile, dar, în general, obiectivul a fost realizat cu succes. Necatând la aceasta, toate modele fără excepții necesită completare și validare, mai ales că au fost propuse în cadrul modelului experimental.

Din cadrul modelelor elaborate au fost menționate unele particularități:

- Unele modele au inclus valorile diferitor componente ale sistemului proteaze/antiproteaze înainte de traumă ceea ce înseamnă că, probabil, există o predispoziție pentru leziunile „la distanță” în cadrul traumatismului sever.

- Analiza asociațiilor a arătat rezultate neașteptate și anume relații negative între leziunile la distanță cu activitatea enzimatică a proteazelor sau asociațiile pozitive între antiproteaze și modificările morfologice „la distanță”.

- Fenomenul descris are mai multe explicații. Una din ele este faptul că fiecare componentă a sistemului studiat prezintă o multitudine de efecte în diferite momente de timp, inclusiv și efecte protective pentru proteaze, exemplul fiind tripsina pentru leziunile pulmonare. Alta explicație posibilă – relațiile în cadrul sistemului proteaze/antiproteaze sunt complexe, tri- sau quadridimensionale. Nu este exclus faptul că analiza multivariată ar putea inversa semnele sau ar exclude acești parametri din ecuația de regresie. De asemenea, o parte din parametri au atins semnificația doar ocazional, aceasta fiind demonstrată prin instabilitatea unor modele elaborate.

Modelele elaborate pentru predicția leziunilor „la distanță” cu identificarea biomarkerilor potențiali prezintă o bază de perspectivă pentru cercetările ulterioare, rezultatul final fiind individualizarea tratamentului pacienților cu traumatism sever în conformitate cu profilul sistemului proteaze/antiproteaze pentru prevenirea sau combaterea leziunilor indirecte.

## **7. MODELAREA EVOLUȚIEI ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI TRAUMATISMELOR SEVERE ÎN BAZA REDUCERII DIMENISUNII COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE**

Diferite componente ale sistemului proteaze/antiproteaze manifestă diverse efecte în anumite momente de timp, relațiile între parametrii din interiorul sistemului fiind complexe. Analiza corelațională cu modelarea schimbărilor morfologice în afara focarului traumatic din capitolul precedent a permis de a cerceta aparte fiecare biomarker potențial din cadrul sistemului studiat ca fiind scos din contextul acțiunii lor concertate, care stă la baza proceselor fiziopatologice caracteristice pentru traumatismele severe (abordarea standard, material și metode) cu toate că prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată utilizând metodele multivariate care prezintă potențial de a identifica relațiile complexe. Totuși, strategia menționată a permis modelarea cu succes a leziunilor „la distanță”, identificarea biomarkerilor potențiali și trasarea perspectivelor cercetării ulterioare din acest domeniu.

Posibilitatea îmbunătățirii rezultatelor obținute prin aplicarea strategiei standard a impus necesitatea utilizării unei abordări alternative. Aceasta presupune reducerea dimensiunii (complexității datelor exprimată prin multicoliniaritatea din cadrul modelelor predictive) prin analiza factorială (analiza componentelor principale) și extragerea factorilor „latenți” (cel mai probabil a factorilor cu potențial protectiv și a celor cu potențial distructiv). De asemenea, face posibilă interpretarea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze ca fiind elemente din cadrul proceselor fiziopatologice complexe caracteristice traumatismelor severe și completează tabloul general cunoscut la moment al apariției leziunilor morfologice „la distanță”.

Capitolul dat conține informații atât privind reducerea dimensiunii din cadrul modelului experimental de traumatism sever cât și despre extragerea și identificarea factorilor „latenți” cu modelarea ulterioară a leziunilor „la distanță”, iar modelele elaborate vor fi evaluate comparativ cu modelele obținute prin aplicarea strategiei standard, criteriul fiind determinarea, stabilitatea și respectarea condițiilor după reziduuri. De asemenea, sunt prezentate rezultatele unui studiu clinic pilot în cadrul căruia, după reducerea dimensiunii, factorii extrași au fost utilizați în calitate de predictor/biomarkeri pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces).



**Tabelul 7.1. Varianța totală explicată pentru modelul 1. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	3.224	35.821	35.821	3.224	35.821	35.821	2.508	27.864	27.864
<b>2</b>	1.738	19.313	55.134	1.738	19.313	55.134	1.825	20.276	48.139
<b>3</b>	1.489	16.541	71.675	1.489	16.541	71.675	1.681	18.682	66.822
<b>4</b>	1.167	12.967	84.643	1.167	12.967	84.643	1.604	17.821	84.643
<b>5</b>	.554	6.151	90.793						
<b>6</b>	.369	4.101	94.895						
<b>7</b>	.229	2.541	97.435						
<b>8</b>	.183	2.035	99.470						
<b>9</b>	.048	.530	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

**Tabelul 7.2. Asociațiile între factorii cuantificați prin regresie (testul  $\rho$  Spearman, ipoteza unilaterală). SPSS 23 Output**

		Factorul 1	Factorul 2	Factorul 3	Factorul 4
<b>Factorul 1</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	1.000	.046	-.198	.084
	<b>Sig. (1-tailed)</b>		.426	.208	.366
<b>Factorul 2</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.046	1.000	-.105	.009
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.426		.334	.486
<b>Factorul 3</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	-.198	-.105	1.000	.042
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.208	.334		.432
<b>Factorul 4</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.084	.009	.042	1.000
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.366	.486	.432	

### **7.1. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze în traumatismele severe în modelul experimental**

În total, utilizând datele din studiul experimental, prin analiza a 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze în diferite momente de timp (înainte de traumă, la 2, 5 și 24 de ore după impactul traumatic), cu precauție la criteriile pentru considerarea modelelor obținute (vezi metodologia), au fost elaborate câteva modele descrise în continuare care au rezultat din analiza factorială (metoda componentelor principale).

*Modelul 1*, inițial, a inclus 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze înainte de traumă (s-a suspectat o predispoziție pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismelor severe). Modelul elaborat a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și multicoliniarității. Testul KMO a fost mai mare de 0.5 (0.551), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 78.315$  df=36,  $p < .001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/3 = 0.017$ ). Modelul elaborat (tabelul 7.1) a inclus 9 din cele 10 componente repartizate (clasificate) în patru factori „latenți” (procentajul de varianță fiind 27.864, 20.276, 18.682 și 17.821, respectiv), procentajul cumulativ a fost 84.643 %. O altă condiție care permite de a lua în calcul modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii “latenți” (Tabelul 7.2). după cum se poate observa, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost salvați și ulterior, au fost analizați în sensul asocierilor prin testul Spearman  $\rho$ . Analiza a arătat lipsa asocierilor chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile ipotezei unilaterale. Spre exemplu, valoarea primului factor nu a fost asociată cu valoarea factorului doi, trei și patru ( $r = 0.046$ ,  $p = 0.426$ ;  $r = -0.198$ ,  $p = 0.208$  și  $r = 0.084$ ,  $p = 0.366$  respectiv).

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze au fost clasificate/grupate după cum urmează (Tabelul 7.3, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu  $AT_0$  ( $r = -0.864$ , mărimea efectului 0.75),  $AECG_0$  ( $r = 0.818$ , mărimea efectului 0.67), și cu  $AMP_0$  ( $r = 0.807$ , mărimea efectului 0.65);
- factorul 2 a fost asociat cu  $AET_0$  ( $r = .886$ , mărimea efectului .78) și cu  $AECL_0$  ( $r = 0.827$ , mărimea efectului 0.68);
- factorul 3 a prezentat covarianță cu  $M_0$  ( $r = .914$ , mărimea efectului 0.84) și cu  $AECH_0$  ( $r = 0.677$ , mărimea efectului 0.46);
- factorul 4 a inclus  $AEE_0$  ( $r = -.839$ , mărimea efectului 0.70) și  $AEADA_0$  ( $r = 0.776$ , mărimea efectului 0.60).

Utilizând coeficienții de regresie din tabelul 7.3, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ, valorile păstrate și utilizate în continuare, acelea neavând asociații (Factors score covariance matrix (Tabelul 7.3, secțiunea c).

**Tabelul 7.3. Modelul 1. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

a. Matricea componentelor (rotite)					b. Matricea coeficienților componentelor					c. Matricea covarianței componentelor				
	Componenta					Componenta					Componenta			
	1	2	3	4		1	2	3	4		1	2	3	4
<b>AT<sub>0</sub></b>	-.864	-.095	.196	.031	<b>AET<sub>0</sub></b>	-.042	.496	-.015	-.192	1	1.000	0.000	.000	0.000
<b>AECH<sub>0</sub></b>	.818	-.100	.484	.141	<b>AT<sub>0</sub></b>	-.460	.034	.329	.038					
<b>AEAMP<sub>0</sub></b>	.807	.411	.190	-.005	<b>M<sub>0</sub></b>	-.219	.100	.645	-.063	2	0.000	1.000	0.000	0.000
<b>AET<sub>0</sub></b>	.077	.886	-.007	-.326	<b>AEADA<sub>0</sub></b>	-.073	-.130	.088	.482					
<b>AECL<sub>0</sub></b>	.129	.827	.187	.406	<b>AEAMP<sub>0</sub></b>	.313	.149	-.049	-.036	3	.000	0.000	1.000	0.000
<b>M<sub>0</sub></b>	.005	.198	.914	-.019	<b>AECH<sub>0</sub></b>	.302	-.148	.156	.028					
<b>AECH<sub>0</sub></b>	.630	-.131	.677	.075	<b>AECL<sub>0</sub></b>	.172	-.150	.339	-.018	4	0.000	0.000	0.000	1.000
<b>AEE<sub>0</sub></b>	-.125	-.210	.132	-.839	<b>AEADA<sub>0</sub></b>	-.080	.469	.069	.258					
<b>AEADA<sub>0</sub></b>	-.075	-.262	.160	.776	<b>AEE<sub>0</sub></b>	-.038	-.127	.174	-.541					

După extragerea factorilor au fost analizate asociațiile între factorii „latenți” și leziunile „la distanță” precum și pO<sub>2</sub> la 24 de ore după impactul traumatic. Au fost depistate următoarele corelații: factorul 1 a fost asociat cu leziunea ficatului la distanță ( $r = 0.404$ ,  $p = 0.043$ , mărimea efectului 0.16), având tendința de a corela cu leziunea pulmonară ( $r = 0.345$ ,  $p = 0.074$ , mărimea efectului 0.12) și scorul total SAMCRS ( $r = 0.311$ ,  $p = 0.098$ , mărimea efectului 0.10). Leziunile indirecte ale rinichilor au corelat cu factorul 2 ( $r = 0.450$ ,  $p = 0.027$ , mărimea efectului 0.20). Factorul 3, probabil, un factor de protecție pentru leziunile „la distanță”, a prezentat corelații negative cu leziunile pulmonare indirecte ( $r = -0.582$ ,  $p = 0.004$ , mărimea efectului 0.34), preponderent, din contul reducerii edemului pulmonar ( $r = -0.657$ ,  $p = 0.001$ , mărimea efectului 0.43). De asemenea, a fost constatată o tendință spre corelare cu congestia pulmonară ( $r = -0.377$ ,  $p = 0.056$ , mărimea efectului 0.16). Factorul 4 a avut corelații pozitive sau tendința spre acestea cu modificările la nivel pulmonar, scorul total SAMCRS și edemul pulmonar ( $r = 0.321$ ,  $p = 0.090$  mărimea efectului 0.10;  $r = 0.368$ ,  $p = 0.061$ , mărimea efectului 0.14;  $r = 0.398$ ,  $p = 0.046$ , mărimea efectului 0.16, respectiv) (Tabelul 7.4).

Pentru toate acestea, nu a fost aplicată procedura de corecții pentru comparații multiple, deoarece analiza corelațională a fost doar una din etapele analizei de regresie unde a fost efectuată modelarea leziunilor „la distanță”.

În concluzie, au fost extrași 4 factori „latenți”, având 4 grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze. Dintre factorii obținuți Factorul 1, Factorul 2 și Factorul 4 sunt factorii care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice agresive, care reprezintă potențialul distructiv al sistemului examinat, Factorul 3 fiind cel protectiv. Toate acestea împreună reprezintă încă un argument în favoarea ideii că există o predispoziție pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismelor severe, deoarece modelul a inclus doar valorile componentelor înainte de traumă. Bineînțeles, asociațiile depistate au nevoie de confirmare în studii clinice. În afară de aceasta, factorii cuantificați au fost utilizați pentru modelarea leziunilor „la distanță”.

*Modelul 2* a fost elaborat în baza valorilor sistemului proteaze/antiproteaze colectate la 2 ore după impactul traumatic. Modelul a inclus 5 componente din cele 10 examinate care au fost divizate în două grupe, doi factori „latenți” (procentajul varianței a fost de 38.453 și 34.419, respectiv), procentajul cumulativ al varianței a fost de 72.871% (Tabelul 7.5).

**Tabelul 7.4. Corelațiile factorilor extrași în cadrul Modelului 1 cu scorurile SAMCRS pentru diferite organe**

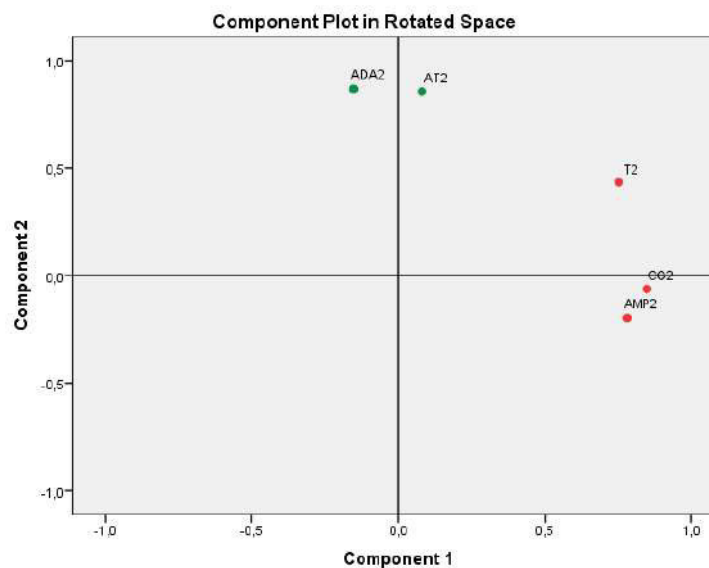
		<b>Factor 1</b>	<b>Factor 2</b>	<b>Factor 3</b>	<b>Factor 4</b>
<b>SAMCRS<sub>miocard</sub></b>	Correlation Coefficient	.188	-.029	.025	.307
	Sig. (1-tailed)	.221	.454	.459	.100
<b>SAMCRS<sub>plămâni</sub></b>	Correlation Coefficient	.345	-.041	-.582**	.321
	Sig. (1-tailed)	.074	.434	.004	.090
<b>SAMCRS<sub>ficat</sub></b>	Correlation Coefficient	.404*	.268	.003	.204
	Sig. (1-tailed)	.043	.133	.496	.201
<b>SAMCRS<sub>rinichi</sub></b>	Correlation Coefficient	.058	.450*	-.117	.230
	Sig. (1-tailed)	.407	.027	.317	.171
<b>SAMCRS<sub>splină</sub></b>	Correlation Coefficient	.013	-.143	-.078	-.102
	Sig. (1-tailed)	.478	.279	.375	.338
<b>SAMCRS<sub>total</sub></b>	Correlation Coefficient	.311	.186	-.244	.368
	Sig. (1-tailed)	.098	.224	.157	.061
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Correlation Coefficient	-.148	.160	.081	-.214
	Sig. (1-tailed)	.273	.257	.371	.189
<b>Edem pulmonar</b>	Correlation Coefficient	.224	.054	-.657**	.398*
	Sig. (1-tailed)	.178	.412	.001	.046
<b>Congestie pulmonară</b>	Correlation Coefficient	.293	-.021	-.377	0.000
	Sig. (1-tailed)	.112	.466	.056	.500
<b>Infiltrare leucocitară a plămânilor</b>	Correlation Coefficient	.066	0.000	.026	.132
	Sig. (1-tailed)	.394	.500	.457	.294

*Nota: pO<sub>2</sub> - pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după impactul traumatic*

**Tabelul 7.5. Varianța totală explicată pentru modelul 2. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	1.938	38.763	38.763	1.938	38.763	38.763	1.923	38.453	38.453
<b>2</b>	1.705	34.108	72.871	1.705	34.108	72.871	1.721	34.419	72.871
<b>3</b>	.552	11.044	83.915						
<b>4</b>	.434	8.671	92.586						
<b>5</b>	.371	7.414	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale pale*



**Fig. 7.1. Analiza grafică a componentelor principale pentru modelul 2**

Modelul și-a demonstrat clar caracteristicile adecvate în sensul eşantionării (testul KMO = 0.603 și testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 19.010$ ,  $df = 36$ ,  $p < 0.001$ , pragul semnificației fiind 0.017). O altă caracteristică care permite de a considera modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Figura 7.1). Componentele sunt maximal apropiate față de axe, cu excepția AET<sub>2</sub>, care este asociată cu ambii factori, dar corespunde condiției că coeficientul de corelație între AET<sub>2</sub> și ambii factori „latenți” are valoarea mai mare de 0.3. Mai mult decât atât, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost înregistrați și ulterior, analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). Acestia nu au arătat oarecare corelații sau tendința spre acestea chiar în cazul în care au fost aplicate condiții pentru ipoteza unilaterală ( $r = 0.214$ ,  $p = 0.189$ ).

**Tabelul 7.6. Modelul 2. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

a. Matricea componentelor (rotite)			b. Matricea coeficienților componentelor			c. Matricea covarianței componentelor		
	Componenta			Componenta		Componenta		
	1	2		1	2		1	2
AECG <sub>2</sub>	.848	-.062	AT <sub>2</sub>	.027	.497	1	1.000	0.000
AEAMP <sub>2</sub>	.780	-.197	AEAMP <sub>2</sub>	.410	-.128			
AET <sub>2</sub>	.752	.436	AECG <sub>2</sub>	.442	-.051	2	0.000	1.000
AEADA <sub>2</sub>	-.152	.869	AET <sub>2</sub>	.384	.240			
AT <sub>2</sub>	.080	.857	AEADA <sub>2</sub>	-.095	.508			

Modelul 2 a inclus următoarele componente din sistemul proteaze/antiproteaze grupate în conformitatea variantei cu doi factori „latenți” (Tabelul 7.6, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu AECG<sub>2</sub> ( $r = 0.848$ , mărimea efectului 0.72), AEAMP<sub>2</sub> ( $r = 0.780$ , mărimea efectului 0.61) și cu AET<sub>2</sub> ( $r = 0.752$ , mărimea efectului 0.57);
- factorul 2 a fost asociat cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> ( $r = 0.857$ , mărimea efectului 0.73) și cu AEADA<sub>2</sub> ( $r = 0.869$ , mărimea efectului 0.75).

De asemenea, în cadrul analizei, au fost estimați coeficienții de regresie (tabelul 7.6, secțiunea b) pentru estimarea cantitativă a factorilor extrași, valorile fiind salvate și utilizate ulterior pentru completarea modelelor predictive ale leziunilor „la distanță” din cadrul modelului experimental de traumatism sever. Matricea de covariație a scorului factorilor (Tabelul 7.6, secțiunea c) arată că nu există corelații între factorii extrași, parametrii având relații optimale, aflându-se aproape de zero față de alți factori, fiind cu valoarea maximală față de factorul din care face parte.

**Tabelul 7.7. Corelațiile factorilor extrași în cadrul Modelului 2 cu scorurile SAMCRS pentru diferite organe**

		<b>Factor 1</b>	<b>Factor 2</b>
<b>SAMCRS<sub>miocard</sub></b>	Correlation Coefficient	-.075	-.081
	Sig. (1-tailed)	.381	.371
<b>SAMCRS<sub>plămâni</sub></b>	Correlation Coefficient	.343	.286
	Sig. (1-tailed)	.075	.118
<b>SAMCRS<sub>ficat</sub></b>	Correlation Coefficient	.549**	-.374
	Sig. (1-tailed)	.007	.057
<b>SAMCRS<sub>rinichi</sub></b>	Correlation Coefficient	-.194	-.139
	Sig. (1-tailed)	.213	.285
<b>SAMCRS<sub>splina</sub></b>	Correlation Coefficient	.137	-.026
	Sig. (1-tailed)	.288	.458
<b>SAMCRS<sub>total</sub></b>	Correlation Coefficient	.217	-.280
	Sig. (1-tailed)	.186	.123
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Correlation Coefficient	.090	.070
	Sig. (1-tailed)	.358	.387
<b>Edem pulmonar</b>	Correlation Coefficient	.352	.333
	Sig. (1-tailed)	.070	.082
<b>Congestie pulmonară</b>	Correlation Coefficient	.042	.209
	Sig. (1-tailed)	.432	.195
<b>Infiltrare leucocitară a plămânilor</b>	Correlation Coefficient	.146	-.053
	Sig. (1-tailed)	.276	.415

*Nota: pO<sub>2</sub> - pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după impactul traumatic*

Au fost constatate următoarele corelații: factorul 1 a fost asociat cu leziunea ficatului „la distanță” ( $r = 0.549$ ,  $p = 0.007$ , mărimea efectului 0.30), având tendința de a corela cu leziunea pulmonară ( $r = 0.343$ ,  $p = 0.075$ , mărimea efectului 0.12) și cu gradul edemului pulmonar ( $r = 0.352$ ,  $p = 0.098$ , mărimea efectului 0.120). Pentru factorul 2 a fost observată tendința de a corela cu SAMCRS<sub>ficat</sub> ( $r = -0.374$ ,  $p = 0.057$ , mărimea efectului 0.14) și cu gradul edemului pulmonar ( $r = 0.333$ ,  $p = .082$ , mărimea efectului .11) (Tabelul 7.7). Pentru toate corelațiile depistate, nu a fost aplicată corecția pentru comparații multiple, deoarece analiza corelațională a fost doar una din lista etapelor pentru analiza de regresie unde a fost efectuată modelarea leziunilor „la distanță”.

În concluzie, s-au extras 2 factori “latenți”, având două grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze. Dintre factorii obținuți, factorul 1 este o grupă care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice distructive și poate fi considerată expresia potențialului

distructiv al sistemului examinat la ore 2 după impactul traumatic, factorul 2 fiind cel protectiv. Argumentele care stau la baza clasificării menționate, sunt următoarele:

1. Factorul 1 include trei proteaze;
2. Factorul 2 este corelat și ca rezultat, estimat cu ajutorul  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>2</sub>;
3. Factorul 2 manifestă o tendință spre semnificație având un efect probabil protectiv pentru leziunile ficatului „la distanță” ( $\rho$  Spearman = -0.374,  $p = 0.057$ , mărimea efectului 0.14).

Bineînțeles, asociațiile depistate au nevoie de confirmare în studii clinice. Factorii cuantificați au fost utilizați pentru modelarea leziunilor „la distanță”.

*Modelul 3* a fost elaborat în baza valorilor sistemului proteaze/antiproteaze colectate la 5 ore după impactul traumatic. Acest model (tabelul 7.8) a inclus 6 componente din cele 10 examinate care au fost repartizate în doi factori „latenți” (procentajul varianței a fost de 37.271 și 34.276 % respectiv), procentajul cumulativ al varianței fiind de 71.547 %. Modelul a manifestat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și numărul factorilor „latenți” extrași. Valoarea testului KMO a fost mai mare de 0.5 (0.628), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 38.002$ ,  $df = 15$ ,  $p = 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/3 = 0.017$ ). O altă caracteristică care permite de a considera modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Figura 7.2). Componentele sunt maximal apropiate față de axele factorilor 1 și 2, cu excepția AECG<sub>5</sub>, care este asociată cu ambii factori (negativ cu Factorul 1 și pozitiv cu factorul 2), dar corespunde condiției că coeficienții de corelație cu ambii factori au diferența peste 0.3. Mai mult decât atât, factorii au fost estimați cantitativ prin metoda de regresie, salvați și ulterior, analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). În mod cert, aceștia nu au arătat asociații chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile pentru ipoteza unilaterală ( $r = 0.061$ ,  $p = 0.401$ ).

**Tabelul 7.9. Modelul 3. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

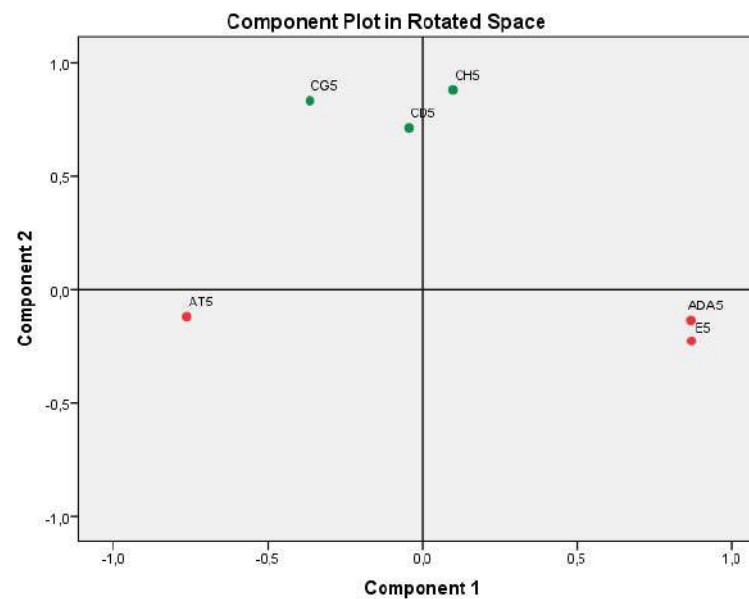
a. Matricea componentelor (rotite)			b. Matricea coeficienților componentelor			c. Matricea covarianței componentelor		
	Componenta			Componenta			Componenta	
	1	2		1	2		1	2
AEE <sub>5</sub>	.870	-.227	AT <sub>5</sub>	-.372	-.144	1	1.000	0.000
AEADA <sub>5</sub>	.868	-.137	AEADA <sub>5</sub>	.393	.023			
AT <sub>5</sub>	-.763	-.121	AECD <sub>5</sub>	.056	.359			
AECH <sub>5</sub>	.099	.879	AECG <sub>5</sub>	-.081	.386	2	0.000	1.000
AECG <sub>5</sub>	-.363	.832	AECH <sub>5</sub>	.141	.460			
AECD <sub>5</sub>	-.043	.711	AEE <sub>5</sub>	.384	-.023			



**Tabelul 7.8. Varianța totală explicată pentru modelul 3. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
1	2.625	43.753	43.753	2.625	43.753	43.753	2.236	37.271	37.271
2	1.668	27.794	71.547	1.668	27.794	71.547	2.057	34.276	71.547
3	.783	13.051	84.598						
4	.470	7.839	92.437						
5	.256	4.269	96.706						
6	.198	3.294	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*



**Fig. 7.2. Analiza grafică a componentelor principale pentru modelul 3**

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze au fost clasificate/grupate cum urmează (Tabelul 7.9, secțiunea a):

Factorul 1 a corelat cu AEE<sub>5</sub> ( $r = 0.870$ , mărimea efectului 0.76), AEADA<sub>5</sub> ( $r = 0.868$ , mărimea efectului 0.75) și cu AT<sub>5</sub> ( $r = -0.763$ , mărimea efectului 0.58);

Factorul 2 a fost asociat cu AECH<sub>5</sub> ( $r = 0.879$ , mărimea efectului 0.77), AECC<sub>5</sub> ( $r = 0.832$ , mărimea efectului 0.69) și cu AECD<sub>5</sub> ( $r = 0.711$ , mărimea efectului 0.51).

Utilizând coeficienții de regresia din tabelul 7.9, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ (prin regresie liniară), valorile fiind salvate și utilizate ulterior pentru completarea modelelor elaborate anterior. Matricea de covarianță a scorului factorilor (Table 7.9, secțiunea c) arată că nu există corelații între factorii extrași.

**Tabelul 7.10. Corelațiile factorilor extrași în cadrul Modelului 3 cu scorurile SAMCRS pentru diferite organe**

		Factor 1	Factor 2
<b>SAMCRS<sub>miocard</sub></b>	Correlation Coefficient	.311	-.084
	Sig. (1-tailed)	.098	.366
<b>SAMCRS<sub>pulmonar</sub></b>	Correlation Coefficient	-.272	.070
	Sig. (1-tailed)	.130	.388
<b>SAMCRS<sub>ficat</sub></b>	Correlation Coefficient	-.318	.227
	Sig. (1-tailed)	.092	.175
<b>SAMCRS<sub>rinichi</sub></b>	Correlation Coefficient	-.141	-.526*
	Sig. (1-tailed)	.282	.010
<b>SAMCRS<sub>splina</sub></b>	Correlation Coefficient	-.415*	-.161
	Sig. (1-tailed)	.039	.255
<b>SAMCRS<sub>total</sub></b>	Correlation Coefficient	-.381	-.307
	Sig. (1-tailed)	.054	.101
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Correlation Coefficient	.028	.429*
	Sig. (1-tailed)	.455	.033
<b>Edem pulmonar</b>	Correlation Coefficient	-.099	.175
	Sig. (1-tailed)	.343	.237
<b>Congestie pulmonară</b>	Correlation Coefficient	.063	-.335
	Sig. (1-tailed)	.399	.080
<b>Infiltrare leucocitara plămânilor</b>	Correlation Coefficient	-.305	.119
	Sig. (1-tailed)	.102	.313

*Nota: pO<sub>2</sub> - pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după impactul traumatic*

După extragerea factorilor, au fost cercetate amănunțit asociațiile între factorii „latenți” obținuți și leziunile „la distanță” precum și  $pO_2$  arterială la 24 de ore după impactului traumatic, rezultatele reflectate în Tabelul 7.10.

Au fost depistate corelații semnificative și anumite tendințe care sunt prezentate în cele ce urmează. Factorul 1 a fost asociat cu leziunea splinei „la distanță” ( $r = -0.415$ ,  $p = 0.039$ , mărimea efectului 0.17), având tendința de a corela cu leziunea miocardului ( $r = 0.311$ ,  $p = 0.098$ , mărimea efectului 0.10), ficatului ( $r = -0.318$ ,  $p = 0.092$ , mărimea efectului 0.10) și scorul SAMCRS<sub>total</sub> ( $r = -0.381$ ,  $p = 0.054$ , mărimea efectului 0.15). Factorul 2 a fost asociat cu SAMCRS<sub>rinichi</sub> ( $r = -0.526$ ,  $p = 0.010$ , mărimea efectului 0.28) și starea funcțională a plămânilor ( $pO_2$  arterial) ( $r = 0.429$ ,  $p = 0.033$ , mărimea efectului 0.18), având tendința de a corela cu congestia venoasă la nivelul pulmonar ( $r = -0.335$ ,  $p = 0.080$ , mărimea efectului 0.11). Pentru toate acestea, nu a fost aplicată procedura de corecție pentru comparații multiple, deoarece analiza corelațională a fost doar una din câteva etape pentru analiza de regresie unde a fost efectuată modelarea leziunilor „la distanță”.

În concluzie, am depistat două grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze care afectează diferite organe și sisteme în diferite combinații la 5 ore după impactul traumatic, ambele fiind protective. Afirmările *vis-a-vis* de factorul 2 se bazează pe faptul că acesta este asociat negativ cu procesele distructive și corelat pozitiv cu starea funcțională a plămânilor la 24 de ore după impactul traumatic. În același timp, factorul 2 conține în calitate de parametri trei proteaze, ceea ce necesită clarificarea în studii ulterioare. Aceeași problema este caracteristica pentru factorul 1, precum și întâlnită anterior la elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță”.

*Modelul 4*, inițial, a inclus 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze măsurate la 24 de ore după impactul traumatic. Modelul (tabelul 7.11) a inclus 5 componente din cele 10 examinate care au fost divizate în 2 factori „latenți” (procentajul varianței a constituit 36.616% și 27.199% respectiv), procentajul cumulativ al varianței a fost 63.815% (Tabelul 7.11). Modelul a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării (testul KMO = 0.577), numărul factorilor extrași fiind insuficient (testul Bartlett,  $\chi^2 = 10.779$ ,  $df = 10$ ,  $p = 0.375$ ). Încercarea de creștere numărul acestora a fost fără succes.

Așadar, utilizând tehnica de analiză factorială (analiza componentelor principale) a fost efectuată reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze în diferite momente de timp (înainte de traumă, la 2 și 5 ore după impactul traumatic).

**Tabelul 7.11. Variața totală explicată pentru modelul 4. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
1	1.845	36.906	36.906	1.845	36.906	36.906	1.831	36.616	36.616
2	1.345	26.909	63.815	1.345	26.909	63.815	1.360	27.199	63.815
3	.788	15.770	79.585						
4	.586	11.713	91.298						
5	.435	8.702	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

În total, au fost alese trei modele cu caracteristici potrivite și extrași 8 factori „latenți”. Aceștia vor fi utilizați în completarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” în afară focarului traumatic elaborate și prezentate în capitolul 5. Sumarul asocierilor factorilor extrași, precum și interrelațiile între factorii evidențiați sunt prezentate în figura 7.12 și figura 7.13. Analiza interrelațiilor a arătat o asociere mai mare de 0.6 între Factorul 1 din modelul 1 și Factorul 2 din modelul 2 ( $r = 0.670$ ,  $p = 0.001$ , mărimea efectului 0.449), corelații mai mari de 0.7 lipsesc. Analiza aceasta permite să concluzionăm, că factorii extrași indiferent de momentul măsurării componentelor, nu prezintă asociații. Acesta, în rândul său, permite să considerăm factorii extrași pentru modelarea leziunilor „la distanță”.

Denumirea/identificarea factorilor extrași este una teoretică și necesită confirmare. Oricum a fost efectuat primul pas pentru înțelegerea relațiilor complexe prin analiza în blocuri și nu independent a diferitor componente din sistemul proteaze/antiproteaze. Astfel, încă o dată a fost demonstrată importanța sistemului proteaze/antiproteaze în evoluția traumatismului sever, efectele fiind cuantificate.

Interesant este faptul că AT și M fac parte din grupe de factori diferiți. Acesta sugerează ideea că acestea sunt implicate în procese fiziologice diferite și probabil, tratamentul antiproteazic din contextul abordării complexe în managementul traumatismelor severe are nevoie de două componente analogice după efectele cu AT și M.

**Tabelul 7.12. Analiza relațiilor factorilor extrași și scorurilor SAMCRS**

		<b>Factor 1 model 1</b>	<b>Factor 2 model 1</b>	<b>Factor 3 model 1</b>	<b>Factor 4 model 1</b>	<b>Factor 1 model 2</b>	<b>Factor 2 model 2</b>	<b>Factor 1 model 3</b>	<b>Factor 2 model 3</b>
<b>SAMCRS<sub>miocard</sub></b>	Correlation Coefficient	.188	-.029	.025	.307	-.075	-.081	.311	-.084
	Sig. (1-tailed)	.221	.454	.459	.100	.381	.371	.098	.366
<b>SAMCRS<sub>pulmonar</sub></b>	Correlation Coefficient	.345	-.041	-.582**	.321	.343	.286	-.272	.070
	Sig. (1-tailed)	.074	.434	.004	.090	.075	.118	.130	.388
<b>SAMCRS<sub>ficat</sub></b>	Correlation Coefficient	.404*	.268	.003	.204	.549**	-.374	-.318	.227
	Sig. (1-tailed)	.043	.133	.496	.201	.007	.057	.092	.175
<b>SAMCRS<sub>rinichi</sub></b>	Correlation Coefficient	.058	.450*	-.117	.230	-.194	-.139	-.141	-.526*
	Sig. (1-tailed)	.407	.027	.317	.171	.213	.285	.282	.010
<b>SAMCRS<sub>splina</sub></b>	Correlation Coefficient	.013	-.143	-.078	-.102	.137	-.026	-.415*	-.161
	Sig. (1-tailed)	.478	.279	.375	.338	.288	.458	.039	.255
<b>SAMCRS<sub>total</sub></b>	Correlation Coefficient	.311	.186	-.244	.368	.217	-.280	-.381	-.307
	Sig. (1-tailed)	.098	.224	.157	.061	.186	.123	.054	.101
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Correlation Coefficient	-.148	.160	.081	-.214	.090	.070	.028	.429*
	Sig. (1-tailed)	.273	.257	.371	.189	.358	.387	.455	.033
<b>Edem pulmonar</b>	Correlation Coefficient	.224	.054	-.657**	.398*	.352	.333	-.099	.175
	Sig. (1-tailed)	.178	.412	.001	.046	.070	.082	.343	.237
<b>Congestie pulmonară</b>	Correlation Coefficient	.293	-.021	-.377	0.000	.042	.209	.063	-.335
	Sig. (1-tailed)	.112	.466	.056	.500	.432	.195	.399	.080
<b>Infiltrare leucocitara plămânilor</b>	Correlation Coefficient	.066	0.000	.026	.132	.146	-.053	-.305	.119
	Sig. (1-tailed)	.394	.500	.457	.294	.276	.415	.102	.313

**Tabelul 7.13. Interrelațiile între factorii extrași din toate modelele elaborate**

		<b>Factor 1 model 1</b>	<b>Factor 2 model 1</b>	<b>Factor 3 model 1</b>	<b>Factor 4 model 1</b>	<b>Factor 1 model 2</b>	<b>Factor 2 model 2</b>	<b>Factor 1 model 3</b>	<b>Factor 2 model 3</b>
<b>Factor 1 model 1</b>	Correlation Coefficient	1.000	.046	-.198	.084	.670**	-.235	-.304	.047
	Sig. (1- tailed)		.426	.208	.366	.001	.166	.103	.424
<b>Factor 2 model 1</b>	Correlation Coefficient	.046	1.000	-.105	.009	.012	-.147	.160	-.135
	Sig. (1- tailed)	.426		.334	.486	.480	.274	.257	.291
<b>Factor 3 model 1</b>	Correlation Coefficient	-.198	-.105	1.000	.042	-.123	-.039	.060	-.214
	Sig. (1- tailed)	.208	.334		.432	.308	.438	.404	.189
<b>Factor 4 model 1</b>	Correlation Coefficient	.084	.009	.042	1.000	.232	.239	-.040	.049
	Sig. (1- tailed)	.366	.486	.432		.170	.163	.435	.421
<b>Factor 1 model 2</b>	Correlation Coefficient	.670**	.012	-.123	.232	1.000	.214	-.133	.449*
	Sig. (1- tailed)	.001	.480	.308	.170		.189	.293	.027
<b>Factor 2 model 2</b>	Correlation Coefficient	-.235	-.147	-.039	.239	.214	1.000	.311	.239
	Sig. (1- tailed)	.166	.274	.438	.163	.189		.098	.163
<b>Factor 1 model 3</b>	Correlation Coefficient	-.304	.160	.060	-.040	-.133	.311	1.000	.061
	Sig. (1- tailed)	.103	.257	.404	.435	.293	.098		.401
<b>Factor 2 model 3</b>	Correlation Coefficient	.047	-.135	-.214	.049	.449*	.239	.061	1.000
	Sig. (1- tailed)	.424	.291	.189	.421	.027	.163	.401	

## 7.2. Completarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” în cadrul traumatismului sever experimental

Rezultatele obținute în subcapitolul 7.1 au servit drept bază pentru completarea modelelor elaborate în capitolul 6 pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismelor severe. Acestea au fost prelucrate și examinate din mai multe aspecte pentru a identifica unele relații importante din punct de vedere a predicției gradului leziunilor „la distanță” și a stării funcționale a plămânilor la 24 de ore după traumatism. Astfel, s-au cristalizat patru modele capabile să aproximeze valoarea  $pO_{2\text{arterială}}$  ca indice al funcției respiratorii, gradul congestiei pulmonare ca parte a răspunsului complex al organismului la traumă, precum și modificările morfologice din ficat și splină cuantificate prin diferite valori ale scorurilor  $SAMCRS_{\text{ficat}}$  și  $SAMCRS_{\text{splină}}$ .

Modelul elaborat în capitolul 5 a fost capabil să prezică destul de bine starea funcțională a plămânilor la 24 de ore după impactul traumatic exprimată în valori de  $pO_{2\text{arterială}}$ . Analiza detaliată a arătat posibilitatea îmbunătățirii abilităților predictive. Prin urmare, modelul obținut a fost perfecționat prin identificarea și adăugarea factorului 2, extras din totalitatea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze măsurate înainte de impactul traumatic și anume din modelul 1 (factorul  $2_{\text{modelul 1}}$ ) al analizei factoriale (tabelul 7.14). Acest factor include componente precum valorile  $AET_0$  și  $AECL_0$  care, fiind componente ale acestuia, manifestau și corelații pozitive. Factorul  $2_{\text{modelul 1}}$ , la rândul său, a fost identificat ca un instrument distructiv al celulelor imunocompetente, sau un indicator al unei predispoziții către leziuni „la distanță” și al stării funcționale a plămânilor în traumatismele severe. Includerea acestuia în modelul predictiv nu a soluționat problema intervalelor largi de încredere. În schimb, a fost și mai mult evidențiat rolul  $AECL_2$ , deoarece a crescut valoarea coeficientului standardizat Beta ( -0.909 față de -0.771 din modelul inițial), urmată de  $AECG_2$  (Beta = 0.384 față de .408), factorul  $2_{\text{modelul 1}}$  având cea mai mică valoare (Beta = -.311). Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 7.14):

- constanta (B = 95.673; 95% IC 77.239, 114.107;  $p < 0.001$ );
- $AECL_2$  (B = -1.007; 95% IC -1.344, -0.671;  $p < 0.001$ );
- $AECG_5$  (B = 0.311; 95% IC 0.09, 0.532;  $p = 0.009$ );
- factorul  $2_{\text{modelul 1}}$  (B = -2.068; 95% IC -4.087, -0.049;  $p = 0.045$ ).

Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 7.1):

$$pO_{2\text{ arterială}} \text{ la 24 de ore} = 95.673 - AECL_2 * 1.007 + AECG_5 * 0.311 - \text{Factorul } 2_{\text{modelul 1}} * 2.068 \text{ (formula 7.1)}$$

Semnele negative din fața coeficientului B al  $AECL_2$  (protează) și al factorului  $2_{\text{modelul 1}}$  (combinația proteazelor) sunt evidente și reies din prezumția efectelor distructive ale proteazelor. În contrast cu această presupunere, semnul pozitiv în fața coeficientului B al  $AECG_5$ , având în

vedere că substanța aceasta, de asemenea, face parte din grupul proteazelor, pune semne de întrebare. Probabil, asta s-ar putea explica prin faptul că AECG<sub>5</sub> prezintă efecte multiple în diferite momente de timp sau asta poate fi consecința faptului că modelul nu este complet și explică doar 70% din dispersia variabilei de interes, constanta fiind în continuare semnificativă. Înlăturarea acestei neconformități a semnului coeficientului B pentru AECG<sub>5</sub> ar putea fi obținută prin ajustarea acestei proteaze la unele variabile efective potențiale/factori de confuzie ceea ce ar inversa semnul sau ar exclude această protează din expresia matematică a modelului final.

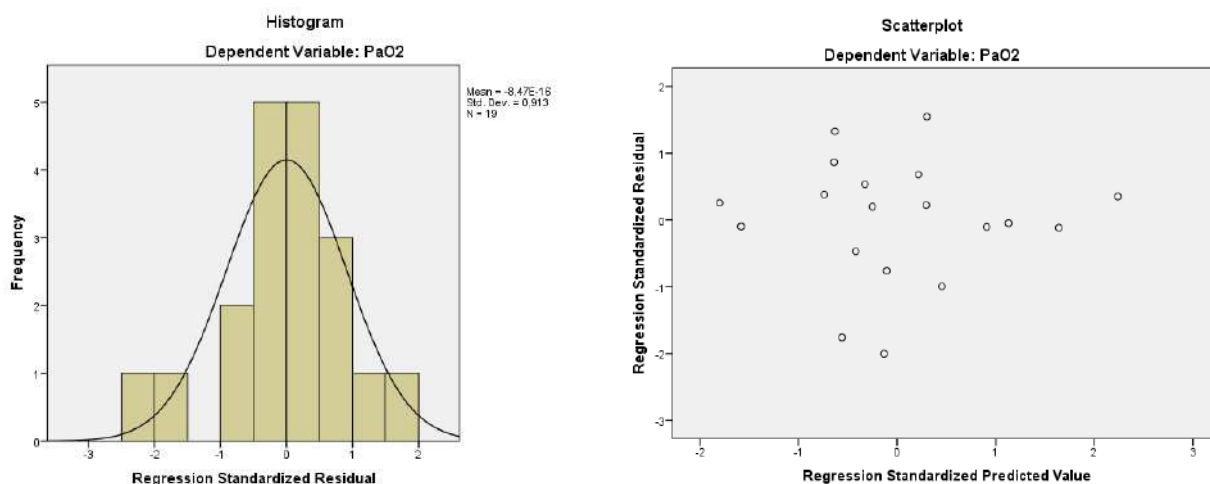
**Tabelul 7.14. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor pO<sub>2</sub> arterial în traumatismul sever experimental. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Modelul inițial</b>									
<b>Constant</b>	87.053	8.553		10.178	.000	68.921	105.185		
<b>AECL<sub>2</sub></b>	-.855	.157	-.771	-5.440	.000	-1.188	-.522	.985	1.015
<b>AECG<sub>5</sub></b>	.330	.115	.408	2.880	.011	.087	.574	.985	1.015
<b>Modelul completat</b>									
<b>Constant</b>	95.673	8.648		11.063	.000	77.239	114.107		
<b>AECG<sub>5</sub></b>	.311	.104	.384	3.000	.009	.090	.532	.978	1.023
<b>AECL<sub>2</sub></b>	-1.007	.158	-.909	-6.389	.000	-1.344	-.671	.791	1.264
<b>factorul 2<sub>modelul 1</sub></b>	-2.068	.947	-.311	-2.184	.045	-4.087	-.049	.790	1.267

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

După cum se poate observa din analiza coliniarității, relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF prezintă valori acceptabile, mai mari de 0.1 și mai mici de 10 respectiv). Este interesant faptul că nu există o relație puternică între valoarea AECL<sub>2</sub> și factorul 2<sub>modelul 1</sub>, având în vedere că ultimul conține ca element constituent AECL<sub>0</sub>. Mai mult decât atât, intervalele de încredere cu lărgime practic nemodificată pentru modelul final și lipsa multicoliniarității între parametru introdus în ecuație și parametrii care au stat la baza modelului inițial sugerează ideea că acest parametru a completat modelul cu o caracteristică (proprietate) nouă.





**Fig. 7.3. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta)**

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare impuse de regresia liniară către reziduuri. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asocierilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 7.3). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Corelarea rezultatelor precise și reale ale nivelului de oxigenare realizat de modelul îmbunătățit a avut un coeficient de 0.872 versus 0.827, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.712 comparativ cu 0.644 pentru modelul inițial, iar suma pătratelor explicate a constituit 605052 (544277 înainte de aplicarea procedurii) din 796242 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus acoperă peste 70% din dispersia variabilei de interes ( $pO_2$  arterială la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea  $pO_2$  arterială la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 15.823$ ,  $p < 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). În realizarea modelului a fost aplicată metoda mixtă. Pentru parametrii care și-au arătat semnificația în cadrul modelului inițial a fost aplicată metoda Enter (introducerea obligatorie a parametrilor), iar pentru factorii „latenți” – metoda Backward. Conform acesteia, din start în model au fost incluse toate variabilele potențiale după care, s-a recurs la excluderea etapă cu etapă a parametrilor ne semnificativi până în momentul când sunt luate în considerație doar variabilele semnificative în sensul prezicerii rezultatului cercetat.

Un dezavantaj al cercetării este efectul protectiv neexplicat al AECG<sub>5</sub> care se manifestă și în continuare chiar la introducerea în model a unui parametru efectiv/semnificativ. Posibil, coeficientul său de regresie își va schimba semnul sau concentrația acestei proteze va fi exclusă din ecuație, având în vedere că 30% din dispersia variabilei dependente ( $pO_2$  arterială la 24 de ore

după traumatism) a rămas neexplicată, iar modelul va fi completat cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare.

Așadar, modelul predictiv care prognozează starea funcțională a plămânilor la 24 de ore după traumatism ( $pO_2$  arterială) a fost completat cu îmbunătățirea unor caracteristici prin introducerea unui factor agresiv estimat înainte de traumatism. Modelul final, pe lângă factorul  $2_{\text{modelul 1}}$ , a inclus  $AECL_2$  și  $AECG_5$ , ultimul necesitând elucidare,  $AECL_2$  și factorul  $2_{\text{modelul 1}}$  fiind biomarkeri potențiali. Includerea în modelul final a factorului  $2_{\text{modelul 1}}$  (parametrii până la impactul traumatic) confirmă ideea că există o predispoziție pentru leziunile „la distanță” și starea funcțională a organelor în cadrul traumatismelor severe. Modelul final în continuare necesită completare, validare și testare în studii experimentale/clinice.

Modelul GCP elaborat în capitolul 5 s-a dovedit a fi destul de bun în materie de predicție a afectării la distanță a plămânilor la 24 de ore după traumatism. O analiză mai profundă a arătat posibilitatea creșterii capacității de prezicere a valorilor variabilei de interes. Prin urmare, modelul obținut a fost perfecționat prin identificarea și adăugarea factorului 1 extras din totalitatea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze măsurate la orele 2 după traumă și anume din modelul 2 (factorul  $1_{\text{modelul 2}}$ ) al analizei factoriale (tabelul 7.15). Acest factor include componente precum valorile  $AECG_2$ ,  $AEAMP_2$  și  $AET_2$  care, fiind componente al acestuia, manifestau și corelații pozitive. Factorul  $1_{\text{modelul 2}}$ , la rândul său, a fost identificat ca un instrument distructiv al celulelor imunocompetente în traumatismele severe la orele 2 după impact. Includerea acestuia în modelul predictiv a soluționat parțial problema intervalelor largi de încredere. Spre exemplu, intervalul de încredere pentru Constanta, precum și pentru  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> au devenit mai înguste. În același timp,  $AT_0$ , un indicator cu valoarea cea mai mică standardizată (Beta=-0.346) din modelul inițial, după completare, arată cea mai mare valoare absolută a acestuia (B = -0.564), urmată de  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> (Beta = 0.393 față de 0.405),  $AEE_{24}$  (Beta = -0.349 vs Beta = -.373). factorul  $1_{\text{modelul 2}}$  având valoarea Beta = -0.381. Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 7.15):

- constanta (B = 2.524; 95% IC 1.863, 3.185; p < 0.001);
- $AEE_{24}$  (B = -0.003; 95% IC -0.007, -0.000; p = 0.052);
- $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> (B = -0.013; 95% IC -0.023, -0.003; p = 0.012);
- $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> (B = 0.009; 95% IC 0.002, 0.016; p = 0.020);
- factorul  $2_{\text{model 1}}$  (B = -0.180; 95% IC -0.356, -0.003; p = 0.046).

Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 7.2):

$$\text{GCP la 24 de ore} = 2.524 - \text{AEE}_{24} * 0.003 - \alpha_1\text{-antitripsina}_0 * .013 + \alpha_1\text{-antitripsina}_2 * 0.009 - \text{Factorul } 1_{\text{modelul } 2} * -0.180 \text{ (formula 7.2)}$$

Semnul negativ din fața coeficientului B al AT<sub>0</sub> (o antiprotează) este evident după cum reiese din prezumția efectelor protective ale antiproteazelor și susține ideea de predispoziție pentru apariția și expresia modificărilor „la distanță” din cadrul traumatismelor severe. În contrast cu această presupunere, semnul pozitiv în fața coeficientului B al AT<sub>2</sub>, precum și semnele negative în fața coeficienților B pentru AEE<sub>24</sub>, factorul 1<sub>modelul 2</sub>, având în vedere că AT<sub>2</sub> face parte din clasa antiproteazelor și AEE<sub>24</sub> din factorul 1<sub>modelul 2</sub> reprezintă o protează sau chiar o combinație/interacțiune între ele, pune semne de întrebare. Toate aceste manifestări necaracteristice pot fi explicate de faptul că modelul nu este complet, explicând doar puțin peste 60% din dispersia variabilei de interes, constanta fiind în continuare semnificativă. Înlăturarea acestor neconformități ale semnelor din fața coeficienților B pentru parametrii respectivi ar putea fi obținută prin ajustarea acestora la unele variabile efective potențiale/factori de confuzie, ceea ce ar inversa semnul sau ar exclude acești parametri din ecuația modelului final. O altă explicație posibilă sunt datele care confirmă faptul că AT este asociată cu severitatea leziunilor „la distanță”.

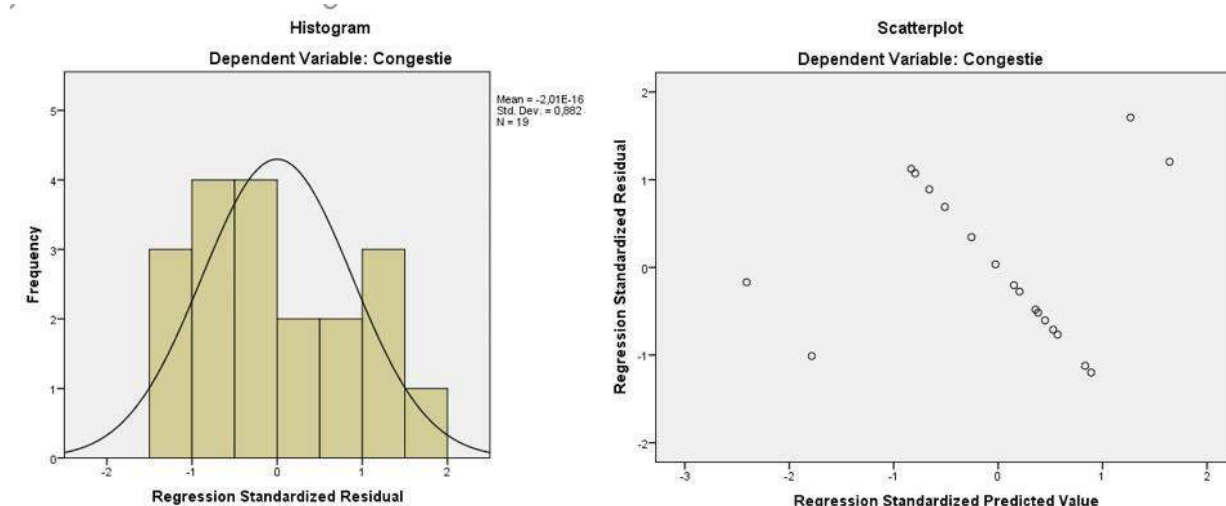
**Tabelul 7.15. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor GCP în traumatismul sever experimental. Modelul inițial vs completat. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Modelul inițial</b>									
<b>Constanta</b>	2.251	.315		7.139	.000	1.579	2.922		
<b>AEE<sub>24</sub></b>	-.004	.002	-.373	-2.030	.060	-.007	.000	.794	1.260
<b>α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>0</sub></b>	-.008	.004	-.346	-1.845	.085	-.017	.001	.764	1.309
<b>α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>2</sub></b>	.009	.004	.405	2.418	.029	.001	.018	.957	1.045
<b>Modelul completat</b>									
<b>Constanta</b>	2.524	.308		8.188	.000	1.863	3.185		
<b>AEE<sub>24</sub></b>	-.003	.002	-.349	-2.119	.052	-.007	.000	.790	1.266
<b>α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>0</sub></b>	-.013	.005	-.564	-2.894	.012	-.023	-.003	.563	1.777
<b>α<sub>1</sub>-antitripsina<sub>2</sub></b>	.009	.003	.393	2.627	.020	.002	.016	.955	1.047
<b>factorul 1<sub>modelul 2</sub></b>	-.180	.082	-.381	-2.186	.046	-.356	-.003	.705	1.419

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

După cum se poate observa din analiza coliniarității, relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii (Tolerance și VIF prezintă valori acceptabile, mai mari de 0.1 și mai mici de 10 respectiv). Este interesant faptul că nu se atestă o relație puternică între valorile  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>0</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>2</sub> și factorului 1<sub>modelul 2</sub>, având în vedere că ultimul conține ca element constituent o protează (AET<sub>2</sub>) și 2 antiproteaze (antitripsina<sub>0</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub>), fiind măsurate cu diferența de 2 ore. Mai mult decât atât, intervalele de încredere cu lărgime modificată parțial pentru modelul final și lipsa multicoliniarității între parametrul introdus în ecuație și parametrii care au stat la baza modelului inițial sugerează ideea că acest parametru a completat modelul cu o caracteristică (proprietate) nouă.

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare impuse de regresia liniară către reziduuri. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asocierilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 7.4). Toate aceste împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.



**Fig. 7.4. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta)**

Corelarea rezultatelor prezise și reale ale gradului congestiei pulmonare realizat de modelul îmbunătățit a avut un coeficient de 0.837 versus 0.774, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.615 comparativ cu 0.518 pentru modelul inițial, iar suma pătratelor explicate a constituit 2802 (2393 înainte de aplicarea procedurii) din 4000 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus acoperă peste 60% din dispersia variabilei de interes (gradul congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea gradului congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 8.187$ ,  $p < 0.001$ , pagul de semnificație fiind  $.05/4 = 0.0125$ ). În realizarea modelului a fost aplicată

metoda mixtă. Pentru parametrii care și-au arătat semnificația în cadrul modelului inițial a fost aplicată metoda Enter (introducerea obligatorie a parametrilor), iar pentru factorii „latenți” – metoda Backward. Conform acesteia, din start în model au fost incluse toate variabilele potențiale după care s-a recurs la excluderea etapă cu etapă a parametrilor ne semnificativi până în momentul, când sunt luate în considerație doar variabilele semnificative în sensul prezicerii rezultatului cercetat (GCP).

Un dezavantaj al cercetării este efectul protectiv neexplicat ale AEE<sub>24</sub> și a factorului 1<sub>modelul 2</sub>, precum și asocierea pozitivă a  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>2</sub> cu gradul congestiei pulmonare. Posibil, coeficienții de regresie ai acestora își vor schimba semnul sau parametrii vor fi excluși din model având în vedere că aproape 40% din dispersia variabilei dependente (gradul congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism) a rămas neexplicată, iar modelul va fi completat cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare. În susținerea acestei idei, vine faptul că valorile absolute ale coeficienților standardizați (Beta) pentru AEE<sub>24</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub> s-au diminuat după completarea modelului.

Așadar, modelul predictiv care prognozează amploarea modificărilor morfologice exprimate prin gradul congestiei pulmonare la 24 de ore după traumatism a fost completat cu îmbunătățirea unor caracteristici. Modelul final, pe lângă factorul 1<sub>modelul 2</sub>, a inclus AEE<sub>24</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> fiind un biomarker potențial, celelalte având nevoie de elucidare. Includerea în modelul final a factorului 1<sub>modelul 2</sub> (parametrii la 2 ore după impactul traumatic) a arătat creșterea rolului  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>0</sub> în procesele protective vs distructive indirecte de focarul de leziuni primare ceea ce confirmă ideea că există o predispoziție pentru acestea în cadrul traumatismelor severe. Modelul final în continuare necesită completare, validare și testare prin studii experimentale/clinice.

Modelul SAMCRS<sub>ficat</sub> elaborat în capitolul 6 a manifestat capacități bune în sensul prezicerii modificărilor morfologice „la distanță” a ficatului la 24 de ore după traumatism. O examinare mai detaliată a indicat posibilitatea sporirii abilităților de predicție a valorilor variabilei de interes. Prin urmare, modelul inițial a fost perfecționat prin identificarea și adăugarea factorului 1 extras din totalitatea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze măsurate la 5 ore după traumatism și anume din modelul 3 (factorul 1<sub>modelul 3</sub>) al analizei factoriale (tabelul 7.16). Acest factor include componente precum valorile AEE<sub>5</sub> și AEADA<sub>5</sub>, care, în același timp, fiind componente ale acestuia manifestau și corelații pozitive. Factorul 1<sub>modelul 3</sub>, la rândul său, a fost identificat ca un instrument protectiv al răspunsului imun sau un indicator al unei predispoziții către leziuni „la distanță” și anume al modificărilor morfologice la nivelul ficatului în traumatismele severe. Includerea acestuia în modelul predictiv nu a soluționat problema

intervalelor de încredere largi, în schimb, a fost și mai mult evidențiată importanța AECL<sub>5</sub>, deoarece a crescut valoarea coeficientului standardizat Beta (-0.584 față de -0.406 din modelul inițial), urmată de AECG<sub>2</sub> (Beta = 0.418 față de 0.504), factorul 1<sub>model 3</sub> având valoare Beta = -0.445.

Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 7.16):

- constanta (B = 16.946; 95% IC 10.561, 23.330; p < 0.001);
- AECG<sub>2</sub> (B = 0.055; 95% IC 0.008, 0.103; p = 0.025);
- AECL<sub>5</sub> (B = -0.170; 95% IC -0.281, -0.059; p = 0.005);
- factorul 1<sub>model 3</sub> (B = -0.921; 95% IC -1.725, -0.117; p = 0.027).

Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 7.3):

$$\text{SAMCRS}_{\text{ficat la 24 de ore}} = 16.946 - \text{AECL}_5 * 0.170 + \text{AECG}_2 * 0.055 - \text{Factorul } 1_{\text{model 3}} * 0.921 \text{ (Formula 7.3)}$$

**Tabelul 7.16. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS<sub>ficat</sub> în traumatismul sever experimental. Modelul inițial vs completat. SPSS 23 output**

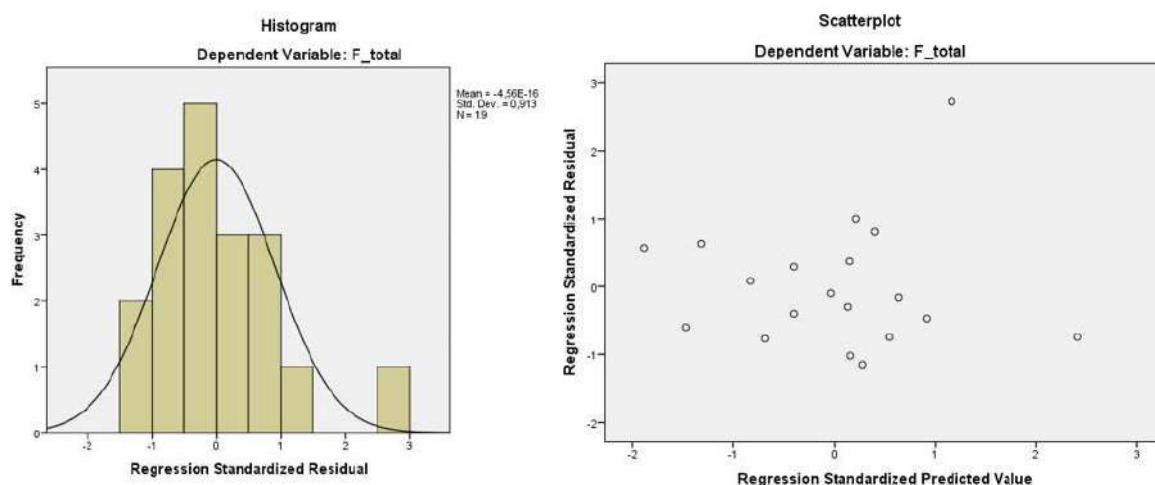
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Modelul inițial</b>									
<b>Constanta</b>	13.810	3.098		4.458	.000	7.242	20.377		
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.067	.025	.504	2.686	.016	.014	.119	.998	1.002
<b>AECL<sub>5</sub></b>	-.118	.054	-.406	-2.163	.046	-.233	-.002	.998	1.002
<b>Modelul completat</b>									
<b>Constanta</b>	16.946	2.996		5.657	.000	10.561	23.330		
<b>AECG<sub>2</sub></b>	.055	.022	.418	2.492	.025	.008	.103	.954	1.049
<b>AECL<sub>5</sub></b>	-.170	.052	-.584	-3.256	.005	-.281	-.059	.832	1.202
<b>factorul 1<sub>model 3</sub></b>	-.921	.377	-.445	-2.442	.027	-1.725	-.117	.808	1.237

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

Semnul pozitiv din fața coeficientului B al AECG<sub>2</sub> (protează) este evident și urmează logica manifestărilor efectelor distructive ale proteazelor. Contrar acestei presupunerii, semnul negativ în fața coeficientului B al AECL<sub>5</sub>, având în vedere că această substanță, de asemenea, face parte din grupul proteazelor și înaintea factorului 1<sub>modelul 3</sub>, care prezintă combinația proteazelor, fiind un factor de protecție, pune semne de întrebare. Probabil, asta s-ar putea explica prin faptul

că AECL<sub>5</sub> prezintă efecte multiple în diferite momente de timp sau asta poate fi consecința faptului că modelul nu este complet și explică doar puțin peste 50% din dispersia variabilei de interes, constanta fiind în continuare semnificativă. În ceea ce privește factorul 1<sub>modelul 3</sub>, nu este exclus faptul că constanta pentru estimarea acestuia conține potențial protectiv diminuat de proteazele respective. Înlăturarea acestei particularități neconforme a semnului coeficientului B pentru AECL<sub>5</sub> ar putea fi obținută prin ajustarea acestei proteaze la unele variabile efective potențiale/factori de confuzie ceea ce ar inversa semnul sau ar exclude această protează din expresia matematică a modelului final. Afirmatia aceasta este valabilă și pentru estimarea valorilor factorului 1<sub>modelul 3</sub>. Cel mai probabil, biomarkerii protectivi de bază, care nu au fost luați în calcul în cadrul studiului de față, sunt antiproteaze cu masă moleculară mică (spre exemplu: elafina).

În analiza coliniarității, Tolerance și VIF prezintă valori acceptabile (mai mari de 0.1 și mai mici de 10 respectiv) ceea ce ne permite să spunem că relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii. Este interesant faptul că nu există nici o relație între valoarea AECL<sub>5</sub> sau AECG<sub>2</sub> cu factorul 1<sub>modelul 3</sub>. Mai mult decât atât, intervalele de încredere cu lățime practic nemodificată pentru modelul final și lipsa multicoliniarității între parametrul introdus în ecuație și parametrii care au stat la baza modelului inițial sugerează ideea, că acest parametrul a completat modelul cu o caracteristică (proprietate) nouă.



**Fig. 7.5 Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta)**

Plus la aceasta, modelul elaborat a satisfăcut inclusiv și condițiile regresiei liniare impuse către reziduuri. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală (comparativ cu modelul inițial unde a fost constatată predominarea scorurilor mici – asimetria la dreapta) și lipsa

asocierilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 7.5). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

Corelarea rezultatelor prezise și reale ale nivelului de oxigenare realizat de modelul îmbunătățit a avut un coeficient de 0.773 versus 0.662, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.517 comparativ cu 0.368 pentru modelul inițial, iar suma pătratelor explicate a constituit 46123 (33784 înainte de aplicarea procedurii) din 77158 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus acoperă peste 50% din dispersia variabilei de interes (SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 7.431$ ,  $p = 0.003$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). În realizarea modelului a fost aplicată metoda mixtă. Pentru parametrii care și-au arătat semnificația în cadrul modelului inițial a fost aplicată metoda Enter (introducerea obligatorie a parametrilor), iar pentru factorii „latenți” – metoda Backward descrisă anterior.

Un dezavantaj al cercetării este efectul protectiv neexplicat al AECL<sub>5</sub>. Posibil, coeficientul său de regresie își va schimba semnul sau concentrația acestei proteaze va fi exclusă din ecuație, având în vedere că 30% din dispersia variabilei dependente (pO<sub>2</sub> arterială la 24 de ore după traumatism) a rămas neexplicată, iar modelul va fi completat cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare.

Așadar, modelul predictiv care prognozează amploarea modificărilor morfologice exprimate prin SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism a fost completat cu îmbunătățirea unor caracteristici. În special, a fost crescut coeficientul de determinare și a fost soluționată problema asimetriei la dreapta constatată pentru modelul predictiv inițial. Modelul elaborat pentru SAMCRS<sub>ficat</sub> la 24 de ore după traumatism pe lângă factorul 1<sub>modelul 3</sub>, a inclus AECL<sub>5</sub> și AECG<sub>2</sub>, ultimul împreună cu factorul 1<sub>modelul 3</sub> fiind biomarkeri potențiali, iar AECL<sub>5</sub> necesitând elucidare. Modelul final necesită în continuare completare, validare și testare în studii experimentale/clinice.

Modelul SAMCRS<sub>splină</sub> elaborat în capitolul 5 s-a dovedit a fi destul de bun în materie de predicție a afectării „la distanță” a splinei la 24 de ore după traumatism. O analiză mai profundă a arătat posibilitatea creșterii capacității de prezicere a valorilor variabilei SAMCRS<sub>splină</sub>. Prin urmare, modelul obținut a fost perfecționat prin identificarea și adăugarea a doi factori „latenți” extrași din totalitatea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze măsurate înainte de impactul traumatic (factorul 1<sub>modelul 1</sub>) și la orele 5 după traumatism (factorul 2<sub>modelul 3</sub>) (tabelul 7.17). Factorul 1<sub>modelul 1</sub>, cel mai probabil, reprezintă un factor care predispune pentru leziuni indirecte „la distanță” sau chiar un instrument distructiv al celulelor imunocompetente și a fost estimat cantitativ în baza  $\alpha_1$ -antitripsinei<sub>0</sub>, CG<sub>0</sub> și AMP<sub>0</sub> și  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>0</sub> având o corelație



negativă, iar proteazele fiind asociate pozitiv. Factorul  $2_{\text{modelul } 3}$ , identificat ca un factor protectiv potențial pentru leziunile indirecte „la distanță” a splinei la 24 de ore după traumatism, a fost estimat prin ecuația care include AECH<sub>5</sub>, AECG<sub>5</sub> și AECD<sub>5</sub>.

Includerea factorilor menționați în modelul predictiv a soluționat parțial problema intervalelor largi de încredere. Intervalele sau micșorat dar nu la un nivel acceptabil. În același timp a fost și mai mult evidențiat rolul AECL<sub>24</sub>, deoarece a crescut valoarea coeficientului standardizat Beta (-0.573 față de -0.468 din modelul inițial), urmată de AECD<sub>0</sub> (Beta = 0.444 față de 0.421), factorul  $1_{\text{modelul } 1}$  și factorul  $2_{\text{modelul } 3}$  având cea mai mică valoare (Beta = 0.379 și -0.311, respectiv). Modelul final a inclus următorii parametri (Tabelul 7.17):

- constanta (B = 19.717; 95% IC 10.524, 28.910; p < 0.001);
- AECL<sub>24</sub> (B = -0.278; 95% IC -0.441, -0.115; p = 0.003);
- AECD<sub>0</sub> (B = 0.154; 95% IC 0.035, 0.273; p = 0.015);
- factorul  $1_{\text{modelul } 1}$  (B = 0.967; 95% IC 0.107, 1.827; p = 0.030);
- factorul  $2_{\text{modelul } 3}$  (B = -0.856; 95% IC -1.686, -0.027; p = 0.044).

Modelul elaborat prezintă următoarea expresie matematică (formula 7.4):

$$\text{SAMCRS}_{\text{splină la 24 de ore}} = 19.717 - \text{AECL}_{24} * 0.278 + \text{AECD}_0 * 0.154 + \text{Factorul } 1_{\text{modelul } 1} * 0.967 - \text{factorul } 2_{\text{modelul } 3} * .856 \text{ (formula 7.4)}$$

Semnele pozitive din fața coeficienților B al AECD<sub>0</sub>, factorul  $1_{\text{modelul } 1}$ , precum și semnul negativ pentru factorul  $2_{\text{modelul } 3}$  reies din prezumția efectelor distructive ale proteazelor/combi-nația proteazelor sau efectelor protective ale factorilor extrași. În contrast cu această presupunere, semnul negativ în fața coeficientului B al AECL<sub>24</sub>, având în vedere că această substanță, de asemenea, face parte din grupul proteazelor, pune semne de întrebare. Probabil, asta s-ar putea explica prin faptul că AECL<sub>24</sub> prezintă efecte multiple în diferite momente de timp sau asta poate fi consecința faptului că modelul nu este complet și explică doar aproape 60% din dispersia variabilei de interes, constanta fiind în continuare semnificativă. Înlăturarea acestei neconformități a semnului coeficientului B pentru AECL<sub>24</sub> ar putea fi obținută prin ajustarea acestei proteaze la unele variabile efective potențiale/factori de confuzie ceea ce ar inversa semnul sau ar exclude această protează din expresia matematică a modelului final.

După cum se poate observa din analiza coliniarității, relațiile potențiale între parametrii incluși în model nu afectează calitatea prezicerii. Tolerance și VIF prezintă valori acceptabile, mai mari de 0.1 și mai mici de 10 respectiv, fiind chiar aproape de 1, ceea ce înseamnă că nu există

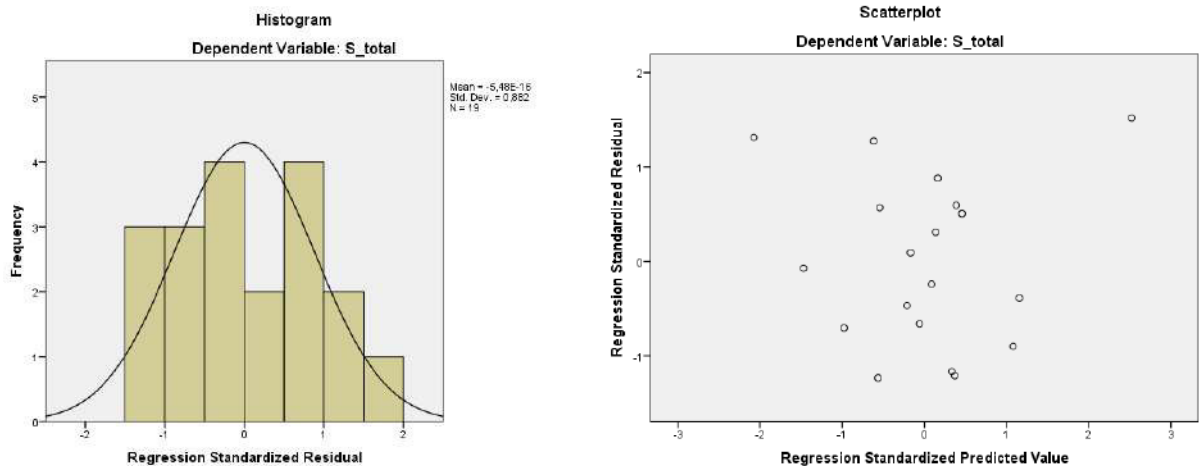
nici o relație/asociere dintre parametrii incluși în ecuație din cadrul modelului completat. Este interesant faptul că nu există o relație puternică între valoarea AECD<sub>0</sub> și factorii extrași, având în vedere că factorul 1<sub>modelul 1</sub> a fost estimat în baza valorilor proteazelor înainte de traumatism, factorul 2<sub>modelul 3</sub> având ca element AECD<sub>5</sub>. Toate acestea împreună arată că modelul final a inclus parametri care aduc informații/aspecte diferite despre mecanismele fiziopatologice implicate în modificările morfologice/funcționale la nivelul splinei în cadrul modelului experimental de traumatism sever la iepuri.

**Tabelul 7.17. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru Predicția valorilor SAMCRS<sub>splina</sub> în traumatismul sever experimental. Modelul inițial vs două modele completate. SPSS 23 output**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
<b>Modelul inițial</b>									
<b>Constanta</b>	16.817	5.172		3.252	.005	5.853	27.782		
<b>AECL<sub>24</sub></b>	-.227	.092	-.468	-2.470	.025	-.422	-.032	1.000	1.000
<b>AECD<sub>0</sub></b>	.162	.069	.444	2.346	.032	.016	.309	1.000	1.000
<b>Modelul completat cu factorul 1<sub>modelul 1</sub></b>									
<b>Constanta</b>	19.622	4.812		4.078	.001	9.366	29.878		
<b>AECL<sub>24</sub></b>	-.276	.085	-.568	-3.228	.006	-.458	-.094	.933	1.071
<b>AECD<sub>0</sub></b>	.151	.062	.414	2.424	.028	.018	.284	.993	1.007
<b>factorul 1<sub>modelul 1</sub></b>	.993	.450	.389	2.207	.043	.034	1.952	.929	1.077
<b>Modelul completat cu factorul 1<sub>modelul 1</sub> și factorul 2<sub>modelul 3</sub></b>									
<b>Constant</b>	19.717	4.286		4.600	.000	10.524	28.910		
<b>AECL<sub>24</sub></b>	-.278	.076	-.573	-3.654	.003	-.441	-.115	.933	1.072
<b>AECD<sub>0</sub></b>	.154	.056	.421	2.769	.015	.035	.273	.992	1.008
<b>factorul 1<sub>modelul 1</sub></b>	.967	.401	.379	2.413	.030	.107	1.827	.928	1.078
<b>factorul 2<sub>modelul 3</sub></b>	-.856	.387	-.336	-2.215	.044	-1.686	-.027	.998	1.002

*Nota: B – coeficientul nestandardizat al regresiei, Std. Error – eroarea standard pentru coeficientul B, Beta – coeficientul standardizat, t – testul t, Sig. – semnificația, 95,0% Confidence Interval for B – intervalul de încredere 95% pentru B, Lower Bound – limita inferioară, Upper Bound- limita superioară, Collinearity Statistics – statistici de coliniaritate, Tolerance – toleranța, VIF – factorul de inflație a varianței*

De asemenea, modelul elaborat a întrunit inclusiv și condițiile necesare impuse de regresia liniară către reziduuri. Analiza acestora a demonstrat o distribuție aproape normală și lipsa asocierilor între valorile standardizate predictive și reziduurile standardizate (Fig. 7.6). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.



**Fig. 7.6. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta)**

Corelarea rezultatelor prezise și reale ale SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore realizat de modelul îmbunătățit a avut un coeficient de 0.824 versus 0.653, coeficientul de determinare (Adjusted R Squared) fiind 0.587 comparativ cu 0.354 pentru modelul inițial, iar suma pătratelor explicate a constituit 79559 (49887 înainte de aplicarea procedurii) din 117158 posibile, ceea ce înseamnă că modelul propus acoperă aproape 60% din dispersia variabilei de interes (SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism) a fost respinsă ( $F = 7.406$ ,  $p = 0.002$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). În realizarea modelului a fost aplicată metoda mixtă. Pentru parametrii care și-au arătat semnificația în cadrul modelului inițial a fost aplicată metoda Enter (introducerea obligatorie a parametrilor), iar pentru factorii „latenți” – metoda Backward.

Un dezavantaj al cercetării, este efectul protectiv neexplicat al AECL<sub>24</sub> care continuă să se manifeste și în chiar la introducerea în model a parametrilor efectivi/semnificativi. Posibil, coeficientul său de regresie își va schimba semnul sau concentrația acestei proteaze va fi exclusă din ecuație, având în vedere că 40% din dispersia variabilei dependente (SAMCRS<sub>splina</sub> la 24 de ore după traumatism) a rămas neexplicată, iar modelul va fi completat cu parametri/variabile eficiente cel puțin până la valoarea 0.80 (80%) a coeficientului de determinare.

Așadar, modelul predictiv care prognozează amploarea modificărilor morfologice exprimate prin modificările la distanță la nivelul splinei la 24 de ore după traumatism a fost completat, unele caracteristici fiind optimizate. Modelul final, pe lângă factorul 1<sub>modelul 1</sub> și factorul 2<sub>model 3</sub> (doi factori extrași în cadrul analizei factoriale), a inclus AECL<sub>24</sub> și AECD<sub>0</sub>. Toate aceste enzime sunt biomarkeri potențiali în afară de AECL<sub>24</sub> care necesită elucidare. Includerea în modelul final a factorului 1<sub>modelul 1</sub> precum și AECD<sub>0</sub> (parametrii până la impactului traumatic)

**Tabel 7.18. Timpul, componentele și efectele potențiale ale factorilor „extrași”**

Momentul (ore după traumatism)	Factorii extrași	Componente	Efect potențial
3	1 <sup>st</sup> Factor	$\alpha_2$ -macroglobulin <sub>3</sub> , AECH <sub>3</sub> , AET <sub>3</sub>	Protectiv
	2 <sup>nd</sup> factor	AEADA <sub>3</sub> , AEAMP <sub>3</sub>	Distructiv
	3 <sup>rd</sup> factor	AECE <sub>3</sub> , AECD <sub>3</sub>	Distructiv
6	1 <sup>st</sup> Factor	AEAMP <sub>6</sub> , AEADA <sub>6</sub> , $\alpha_2$ -macroglobulin <sub>6</sub> (negative)	Distructiv
	2 <sup>nd</sup> factor	AECH <sub>6</sub> , AET <sub>6</sub> $\alpha_2$ -macroglobulina <sub>6</sub>	Protectiv
	3 <sup>rd</sup> factor	AEE <sub>6</sub> , AECG <sub>6</sub> , AECD <sub>6</sub>	Distructiv
12	1 <sup>st</sup> Factor	$\alpha_1$ -antitripsina <sub>12</sub> (negative), AET <sub>12</sub> , AEADA <sub>12</sub> , AEE <sub>12</sub> (negative), $\alpha_2$ -macroglobulina <sub>12</sub>	Protectiv
	2 <sup>nd</sup> factor	AEAMP <sub>12</sub> , AECD <sub>12</sub> , AECL <sub>12</sub>	Distructiv
	3 <sup>rd</sup> factor	AECH <sub>12</sub> , AECG <sub>12</sub>	Distructiv
24	1 <sup>st</sup> Factor	AEE <sub>24</sub> , $\alpha_1$ -antitripsina <sub>24</sub>	Distructiv
	2 <sup>nd</sup> factor	AET <sub>24</sub> , $\alpha_2$ -macroglobulina <sub>24</sub> , AECG <sub>24</sub>	Protectiv
	3 <sup>rd</sup> factor	AEAMP <sub>24</sub> , AEADA <sub>24</sub>	Distructiv

**Table 7.19. Varianța totală explicată pentru modelul 1. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	2.185	31.216	31.216	2.185	31.216	31.216	2.086	29.793	29.793
<b>2</b>	1.456	20.805	52.021	1.456	20.805	52.021	1.460	20.864	50.657
<b>3</b>	1.363	19.465	71.485	1.363	19.465	71.485	1.458	20.829	71.485
<b>4</b>	.618	8.826	80.312						
<b>5</b>	.552	7.882	88.194						
<b>6</b>	.481	6.873	95.067						
<b>7</b>	.345	4.933	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

confirmă ideea că există o predispoziție pentru leziunile „la distanță” și starea funcțională a organelor în cadrul traumatismelor severe. Modelul final necesită în continuare completare, validare și testare în studii experimentale/clinice.

Modelele pentru SAMCRS<sub>miocard</sub>, SAMCRS<sub>plămâni</sub>, gradul edemului pulmonar, gradul infiltrării pulmonare, SAMCRS<sub>rinichi</sub> și SAMCRS<sub>total</sub> elaborate anterior au fost completate și respectiv îmbunătățite, prin abordarea alternativă.

### **7.3. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze din cadrul studiului clinic pilot**

În total, utilizând datele din studiul clinic prospectiv pilot, prin analiza a 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze în diferite momente de timp (la ore 3, 6, 12 și 24 de ore după impactul traumatic), cu precauție la criteriile pentru considerarea modelelor obținute (vezi metodologia), au fost elaborate câteva modele rezultate din analiza factorială (analiza componentelor principale) care sunt descrise în continuare. Au fost elaborate 4 modele, fiecare având caracteristici după cum urmează, sumarul rezultatelor fiind reprezentat în Tabelul 7.18.

*Modelul 1* a inclus inițial 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze la 3 ore după traumatism. Modelul elaborat a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și multicoliniarității. Testul KMO a fost mai mare de 0.5 (0.603), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 85.423$  df = 21,  $p < 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). Modelul final (tabelul 7.19) are în componența sa 7 dintre cele 10 componente repartizate (clasificate) în trei factori „latenți” (procentajul de varianță fiind 29.793, 20.864 și 20.829, respectiv), procentajul cumulativ a fost 71.485. O altă condiție care permite de a lua în calcul modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Tabelul 7.20). După cum se poate observa, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost salvați și ulterior, au fost analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). Analiza a arătat lipsa asocierilor chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile pentru ipoteza unilaterală. Spre exemplu, valoarea primului factor nu a fost asociată cu valoarea factorului doi și trei ( $r = 0.035$ ,  $p = 0.784$  și  $r = 0.017$ ,  $p = 0.893$ , respectiv).

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze au fost clasificate/grupate după cum urmează (Tabelul 7.21, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu valorile  $\alpha_2$ -macroglobulinei<sub>3</sub> ( $r = 0.837$ , mărimea efectului 0.70), AECH<sub>3</sub> ( $r = 0.794$ , mărimea efectului 0.63) și cu AET<sub>3</sub> ( $r = 0.786$ , mărimea efectului 0.62). Reieșind din considerentul că factorul „latent” extras include o antiprotează, este rațional să-l considerăm un factor protectiv. Analiza ulterioară va confirma/infirma această ipoteză;

- factorul 2 a fost asociat cu AEADA<sub>3</sub> ( $r = 0.865$ , mărimea efectului 0.75) și cu AEAMP<sub>3</sub> ( $r = 0.804$ , mărimea efectului 0.65), factorul „latent” fiind cel mai probabil un factor agresiv (negativ) în sensul rezultatelor tratamentului și evoluției în cadrul unui traumatism sever;
- factorul 3 a prezentat covarianță cu AECE<sub>3</sub> ( $r = 0.835$ , mărimea efectului 0.70) și AECD<sub>3</sub> ( $r = 0.816$ , mărimea efectului 0.67) și prezintă probabil tot un factor distructiv, având relații cu o altă verigă patogenetică, explicația fiind că nu prezintă corelații cu factorii din cadrul modelului elaborat prezentați anterior.

Utilizând coeficienții de regresie din tabelul 7.21, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ, valorile păstrate și utilizate în continuare, acestea neavând asocieri (Factors score covariance matrix (7.21, secțiunea c).

În concluzie, au fost extrași trei factori „latenți”, având trei grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze. Dintre factorii obținuți, Factorul 2 și Factorul 3, probabil, sunt grupele care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice negative/agresive în sensul leziunilor „la distanță” și rezultatelor tratamentului, care reprezintă potențialul distructiv al sistemului examinat, Factorul 1 fiind cel protectiv. Factorii extrași vor fi utilizați în continuare pentru modelarea rezultatelor tratamentului și/sau evoluției din cadrul traumatismelor severe. De asemenea, rezultatele prezentate au fost obținute într-un studiu pilot și necesită confirmarea/precizarea în studii clinice mari.

*Modelul 2*, inițial, a inclus 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze la 6 ore după impactul traumatic. Modelul elaborat a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și multicolinearității. Testul KMO a fost mai mare de 0.5 (0.556), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 77.032$   $df = 21$ ,  $p < 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). Modelul final (tabelul 7.22) are în componența sa 8 din cele 10 componente repartizate (clasificate) în trei factori „latenți” (procentajul de varianță fiind 21.109, 20.163 și 19.167, respectiv), procentajul cumulativ a fost 60.438. O altă condiție care permite de a lua în calcul modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Tabelul 7.23). După cum se poate observa, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost salvați și ulterior, au fost analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). Analiza a arătat lipsa asocierilor chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile pentru ipoteza unilaterală. Spre exemplu, valoarea primului factor nu a fost asociată cu valoarea factorului doi și trei ( $r = 0.080$ ,  $p = 0.262$  și  $r = 0.050$ ,  $p = 0.347$ , respectiv).

**Tabelul 7.20. Asociațiile între factorii cuantificați prin regresie (testul  $\rho$  Spearman, ipoteza unilaterală). SPSS 23 Output**

		<b>Factorul 1</b>	<b>Factorul 2</b>	<b>Factorul 3</b>
<b>Factorul 1</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	1.000	.035	.017
	<b>Sig. (1-tailed)</b>		.784	.893
<b>Factorul 2</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.035	1.000	-.049
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.784		.699
<b>Factorul 3</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.017	-.049	1.000
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.893	.699	

**Table 7.21. Modelul 1. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

<b>a. Matricea componentelor (rotite)</b>				<b>b. Matricea coeficienților componentelor</b>				<b>c. Matricea covarianței componentelor</b>			
	Componenta				Componenta			Componenta			
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
<b>M<sub>3</sub></b>	.837	-.184	-.108	<b>AET<sub>3</sub></b>	.374	.150	-.108	1	1.000	0.000	.000
<b>AECH<sub>3</sub></b>	.794	-.047	.149	<b>M<sub>3</sub></b>	.395	-.091	-.010				
<b>AET<sub>3</sub></b>	.786	.169	-.244	<b>AEADA<sub>3</sub></b>	.136	.604	.045	2	0.000	1.000	0.000
<b>AEADA<sub>3</sub></b>	.194	.865	.037	<b>AEAMP<sub>3</sub></b>	-.112	.541	-.033				
<b>AEAMP<sub>3</sub></b>	-.297	.804	-.019	<b>AECD<sub>3</sub></b>	.015	.002	.562	3	.000	0.000	1.000
<b>AEE<sub>3</sub></b>	.000	.016	.835	<b>AECH<sub>3</sub></b>	.399	.003	.166				
<b>AECD<sub>3</sub></b>	-.102	.004	.816	<b>AEE<sub>3</sub></b>	.066	.015	.583				

**Table 7.22. Variația totală explicată pentru modelul 2. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	2.235	27.932	27.932	2.235	27.932	27.932	1.689	21.109	21.109
<b>2</b>	1.399	17.486	45.418	1.399	17.486	45.418	1.613	20.163	41.272
<b>3</b>	1.202	15.020	60.438	1.202	15.020	60.438	1.533	19.167	60.438
<b>4</b>	.921	11.514	71.953						
<b>5</b>	.773	9.657	81.610						
<b>6</b>	.651	8.134	89.744						
<b>7</b>	.496	6.201	95.945						
<b>8</b>	.324	4.055	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

**Tablelul 7.23. Asociațiile între factorii cuantificați prin regresie (testul  $\rho$  Spearman, ipoteza unilaterală). SPSS 23 Output**

		Factorul 1	Factorul 2	Factorul 3
<b>Factorul 1</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	1.000	.080	.050
	<b>Sig. (1-tailed)</b>		.262	.347
<b>Factorul 2</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.080	1.000	-.009
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.262		.471
<b>Factorul 3</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.050	-.009	1.000
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.347	.471	



**Table 7.24. Modelul 2. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

a. Matricea componentelor (rotite)				b. Matricea coeficienților componentelor				c. Matricea covarianței componentelor			
	Componenta				Componenta			Componenta			
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
<b>AEAMP<sub>6</sub></b>	.879	.037	.090	<b>M<sub>6</sub></b>	-.129	.333	-.088	1	1.000	0.000	.000
<b>AEADA<sub>6</sub></b>	.849	-.236	-.052	<b>AEADA<sub>6</sub></b>	.511	-.021	-.107				
<b>AECH<sub>6</sub></b>	.116	.791	.060	<b>AEAMP<sub>6</sub></b>	.567	.180	.008				
<b>AET<sub>6</sub></b>	-.172	.688	-.102	<b>AECG<sub>6</sub></b>	.039	.089	-.424	2	0.000	1.000	0.000
<b>M<sub>6</sub></b>	-.385	.615	-.240	<b>AECH<sub>6</sub></b>	.204	.560	.095				
<b>AEE<sub>6</sub></b>	.015	.148	.815	<b>AEE<sub>6</sub></b>	-.017	.167	.559	3	.000	0.000	1.000
<b>AECG<sub>6</sub></b>	-.063	.224	-.663	<b>AET<sub>6</sub></b>	.011	.429	-.003				
<b>AECD<sub>6</sub></b>	.008	-.082	.589	<b>AECD<sub>6</sub></b>	-.046	-.008	.390				

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze au fost clasificate/grupate după cum urmează (Tabelul 7.24, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu AEAMP<sub>6</sub> ( $r = 0.879$ , mărimea efectului 0.77) și AEADA<sub>6</sub> ( $r = 0.849$ , mărimea efectului 0.72). Reieșind din considerentul că factorul „latent” extras include două proteaze și este asociat negativ cu antiproteaza  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>6</sub>, este rațional să-l considerăm un factor agresiv care ar reduce probabilitatea de a supraviețui sau ar crește probabilitatea de a dezvolta ARDS sau de a îndeplini criteriile pentru politraumatisme. Analiza ulterioară ar permite de a confirma/infirma această ipoteză;

- factorul 2 a fost asociat cu AECH<sub>6</sub> ( $r = 0.791$ , mărimea efectului 0.63), AET<sub>6</sub> ( $r = 0.688$ , mărimea efectului 0.47) și cu  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>6</sub> ( $r = 0.615$ , mărimea efectului 0.38), factorul „latent” extras fiind cel mai probabil un factor protectiv în sensul rezultatelor tratamentului și evoluției în cadrul unui traumatism sever, argumentul fiind includerea antiproteazei cu semnul pozitiv în ecuația pentru estimarea cantitativă a factorului respectiv;

- factorul 3 a prezentat asocieri cu AEE<sub>6</sub> ( $r = 0.815$ , mărimea efectului 0.66), AECG<sub>6</sub> ( $r = -0.663$ , mărimea efectului 0.44) și cu AECD<sub>6</sub> ( $r = 0.589$ , mărimea efectului 0.35), fiind probabil încă un factor distructiv, având relații cu o altă verigă patogenetică, explicația fiind că nu prezintă corelații cu factorii prezentați anterior din cadrul modelului elaborat.

Utilizând coeficienții de regresie din tabelul 7.24, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ, valorile păstrate și utilizate în continuare, acestea neavând asociații (Factors score covariance matrix (tabelul 7.24, secțiunea c).

În concluzie, au fost extrași trei factori „latenți”, având trei grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze măsurate la 6 ore după impactul traumatic. Dintre factorii obținuți,

Factorul 1 și Factorul 3, probabil, sunt grupele care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice negative/agresive în sensul leziunilor „la distanță” și a rezultatelor tratamentului, care reprezintă potențialul distructiv al sistemului examinat, Factorul 2 fiind cel mai probabil protectiv. Factorii extrași vor fi utilizați în continuare pentru modelarea rezultatelor tratamentului și/sau evoluției din cadrul traumatismelor severe. De asemenea, rezultatele prezentate au fost obținute într-un studiu pilot și necesită confirmarea în studii clinice mari.

*Modelul 3*, inițial, a inclus 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze la 12 ore după impactul traumatic. Modelul elaborat a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și multicoliniarității. Testul KMO a fost mai mare de 0.5 (0.561), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 15.778$   $df = 45$ ,  $p < 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). Modelul final (tabelul 7.25) are în componența sa toate din cele 10 componente repartizate (clasificate) în trei factori „latenți” (procentajul de varianță fiind 25.240, 16.941 și 16.696, respectiv), procentajul cumulativ a fost 58.876. O altă condiție care permite de a lua în calcul modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Tabelul 7.26). După cum se poate observa, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost salvați și ulterior, au fost analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). Analiza a arătat lipsa asocierilor chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile pentru ipoteza unilaterală. Spre exemplu, valoarea primului factor nu a fost asociată cu valoarea factorului doi și trei ( $r = -0.074$ ,  $p = 0.280$  și  $r = -0.027$ ,  $p = 0.417$ , respectiv).

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze în cadrul modelul 3 au fost clasificate/grupate după cum urmează (Tabelul 7.27, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>12</sub> ( $r = -0.699$ , mărimea efectului 0.49), AET<sub>12</sub> ( $r = 0.691$ , mărimea efectului 0.48), AEADA<sub>12</sub> ( $r = 0.664$ , mărimea efectului 0.44), AEE<sub>12</sub> ( $r = -0.624$ , mărimea efectului 0.39) și cu  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>12</sub> ( $r = 0.578$ , mărimea efectului 0.33). Reieșind din considerentele că factorul „latent” extras este asociat pozitiv cu antiproteaza  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>12</sub>, este rațional să-l considerăm un factor protectiv care ar crește probabilitatea de a supraviețui sau ar micșora probabilitatea de a dezvolta ARDS sau de a avea rezultatele negative ale tratamentului în condițiile UTIR. Analiza ulterioară ar permite de a confirma/infirma această ipoteză;
- factorul 2 a fost asociat cu AEAMP<sub>12</sub> ( $r = 0.812$ , mărimea efectului 0.66), AECD<sub>12</sub> ( $r = 0.649$ , mărimea efectului 0.42) și cu AECL<sub>12</sub> ( $r = 0.531$ , mărimea efectului 0.28), factorul „latent” extras fiind cel mai probabil un factor distructiv (negativ) în sensul rezultatelor tratamentului și evoluției în cadrul unui traumatism sever, argumentul fiind includerea proteazelor în ecuația pentru estimarea cantitativă a factorului respectiv;

**Tabelul 7.25. Varianța totală explicată pentru modelul 3. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	2.776	27.759	27.759	2.776	27.759	27.759	2.524	25.240	25.240
<b>2</b>	1.672	16.721	44.481	1.672	16.721	44.481	1.694	16.941	42.180
<b>3</b>	1.440	14.395	58.876	1.440	14.395	58.876	1.670	16.696	58.876
<b>4</b>	1.014	10.140	69.016						
<b>5</b>	.762	7.619	76.635						
<b>6</b>	.678	6.776	83.411						
<b>7</b>	.627	6.271	89.681						
<b>8</b>	.461	4.606	94.287						
<b>9</b>	.330	3.297	97.584						
<b>10</b>	.242	2.416	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

**Tabelul 7.26. Asociațiile între factorii cuantificați prin regresie (testul  $\rho$  Spearman, ipoteza unilaterală). SPSS 23 Output**

		Factorul 1	Factorul 2	Factorul 3
<b>Factorul 1</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	1.000	-.074	-.027
	<b>Sig. (1-tailed)</b>		.280	.417
<b>Factorul 2</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	-.074	1.000	-.036
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.280		.389
<b>Factorul 3</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	-.027	-.036	1.000
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.417	.389	

**Tabelul 7.27. Modelul 3. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

a. Matricea componentelor (rotite)				b. Matricea coeficienților componentelor				c. Matricea covarianței componentelor			
	Componenta				Componenta			Componenta			
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
<b>AT<sub>12</sub></b>	-.699			<b>AET<sub>12</sub></b>	.283	.072	.078	1	1.000	0.000	.000
<b>AET<sub>12</sub></b>	.691		.162	<b>AT<sub>12</sub></b>	-.291	-.058	.057				
<b>AEADA<sub>12</sub></b>	.664	.229	-.267	<b>M<sub>12</sub></b>	.205	-.075	.161				
<b>AEE<sub>12</sub></b>	-.624	.457		<b>AEADA<sub>12</sub></b>	.311	.204	-.168	2	0.000	1.000	0.000
<b>M<sub>12</sub></b>	.578	-.251	.315	<b>AEAMP<sub>12</sub></b>	.202	.544	.087				
<b>AEAMP<sub>12</sub></b>	.269	.812		<b>AECD<sub>12</sub></b>	.001	.382	-.011				
<b>AECD<sub>12</sub></b>	-.178	.649		<b>AECD<sub>12</sub></b>	.041	.086	.495	3	.000	0.000	1.000
<b>AECL<sub>12</sub></b>	-.504	.531		<b>AECH<sub>12</sub></b>	-.079	.000	.538				
<b>AECH<sub>12</sub></b>	-.115		.885	<b>AECL<sub>12</sub></b>	-.150	.275	.023				
<b>AECG<sub>12</sub></b>	.142		.818	<b>AEE<sub>12</sub></b>	-.209	.215	.029				

• factorul 3 a prezentat asocieri cu AECH<sub>12</sub> ( $r = 0.885$ , mărimea efectului 0.78) și cu AECG<sub>12</sub> ( $r = 0.812$ , mărimea efectului 0.66), fiind probabil al doilea factor distructiv din cadrul acestui model, având relații cu o altă verigă patogenetică, explicația fiind că nu prezintă corelații cu factorii prezentați anterior din cadrul modelului elaborat.

Utilizând coeficienții de regresie din tabelul 7.27, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ, valorile păstrate și utilizate în continuare, ele neavând asocieri (Factors score covariance matrix (tabelul 7.27, secțiunea c).

În concluzie, au fost extrași trei factori „latenți”, având trei grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze măsurate la 12 ore după impactul traumatic. Dintre factorii obținuți, Factorul 2 și Factorul 3, probabil, sunt grupele care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice negative/agresive în sensul leziunilor „la distanță” și rezultatelor tratamentului, care reprezintă potențialul distructiv al sistemului examinat, Factorul 1 fiind cel mai probabil protectiv. Factorii extrași vor fi utilizați în continuare pentru modelarea rezultatelor tratamentului și/sau evoluției din cadrul traumatismelor severe. De asemenea, un lucru important de menționat este că rezultatele au fost obținute într-un studiu pilot și necesită confirmare/precizare în studii clinice mari.

*Modelul 4* a inclus inițial 10 componente ale sistemului proteaze/antiproteaze la 24 ore după impactul traumatic. Modelul elaborat a arătat caracteristici adecvate în sensul eșantionării și multicolinearității. Testul KMO a fost mai mare de 0.5 (0.562), testul Bartlett fiind semnificativ ( $\chi^2 = 106.045$   $df = 21$ ,  $p < 0.001$ , pragul de semnificație fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). Modelul final (tabelul 7.28) are în componența sa 7 din cele 10 componente repartizate (clasificate) în trei factori

**Table 7.28. Variața totală explicată pentru modelul 4. SPSS Output 23**

Componenta	Valorile proprii (Eigen values)			Suma pătratelor încărcărilor			Suma pătratelor încărcărilor după rotație		
	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ	Total	% Varianței	% Cumulativ
<b>1</b>	2.250	32.141	32.141	2.250	32.141	32.141	1.998	28.544	28.544
<b>2</b>	1.749	24.979	57.121	1.749	24.979	57.121	1.680	24.000	52.543
<b>3</b>	1.049	14.987	72.108	1.049	14.987	72.108	1.370	19.565	72.108
<b>4</b>	.692	9.890	81.998						
<b>5</b>	.623	8.903	90.901						
<b>6</b>	.375	5.353	96.254						
<b>7</b>	.262	3.746	100.000						

*Nota: Metoda de extracție: Analiza componentelor principale*

**Tabelul 7.29. Asociațiile între factorii cuantificați prin regresie (testul  $\rho$  Spearman, ipoteza unilaterală). SPSS 23 Output**

		Factorul 1	Factorul 2	Factorul 3
<b>Factorul 1</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	1.000	-.023	.062
	<b>Sig. (1-tailed)</b>		.429	.312
<b>Factorul 2</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	-.023	1.000	.062
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.429		.313
<b>Factorul 3</b>	<b>Correlation Coefficient</b>	.062	.062	1.000
	<b>Sig. (1-tailed)</b>	.312	.313	

**Tabelul 7.30. Modelul 4. Matricea componentelor (rotite), Matricea coeficienților componentelor, Matricea covarianței componentelor. SPSS 23 output**

a. Matricea componentelor (rotite)				b. Matricea coeficienților componentelor				c. Matricea covarianței componentelor			
	Componenta				Componenta				Componenta		
	1	2	3		1	2	3		1	2	3
<b>AEE<sub>24</sub></b>	.852	-.118	-.036	<b>AET<sub>24</sub></b>	.234	.546	.216	1	1.000	0.000	.000
<b>AT<sub>24</sub></b>	.839	-.064	.033	<b>AT<sub>24</sub></b>	.451	.079	.124				
<b>AET<sub>24</sub></b>	.209	.779	.099	<b>M<sub>24</sub></b>	-.021	.428	-.053	2	0.000	1.000	0.000
<b>M<sub>24</sub></b>	-.186	.740	-.173	<b>AEADA<sub>24</sub></b>	-.251	.032	.448				
<b>AECG<sub>24</sub></b>	-.295	.696	-.122	<b>AEAMP<sub>24</sub></b>	.144	.048	.714	3	.000	0.000	1.000
<b>AEAMP<sub>24</sub></b>	.082	-.147	.928	<b>AECG<sub>24</sub></b>	-.080	.392	-.034				
<b>AEADA<sub>24</sub></b>	-.630	.035	.672	<b>AEE<sub>24</sub></b>	.441	.036	.064				

„latenți” (procentajul de varianță fiind 28.544, 24.000 și 19.565, respectiv), procentajul cumulativ a fost 72.108. O altă condiție care permite de a lua în calcul modelul elaborat – lipsa relațiilor (asocierilor) între factorii „latenți” (Tabelul 7.29). După cum se poate observa, factorii estimați cantitativ prin metoda de regresie au fost salvați și ulterior, au fost analizați în sensul asocierilor (testul Spearman  $\rho$ ). Analiza a arătat lipsa asocierilor chiar în cazul în care au fost aplicate condițiile pentru ipoteza unilaterală.

Spre exemplu, valoarea primului factor nu a fost asociată cu valoarea factorului doi și trei ( $r = -0.023$ ,  $p = 0.429$  și  $r = 0.062$ ,  $p = 0.312$ , respectiv).

Componentele sistemului proteaze/antiproteaze la orele 24 după traumatism au fost clasificate/grupate după cum urmează (tabelul 7.30, secțiunea a):

- factorul 1 a corelat cu AEE<sub>24</sub> ( $r = 0.852$ , mărimea efectului 0.73) și cu  $\alpha_1$ -antitripsina<sub>24</sub> ( $r = 0.691$ , mărimea efectului 0.48). Reieșind din considerente că factorul „latent” extras este asociat pozitiv cu o protează, este rațional să-l considerăm un factor agresiv care, probabil, ar reduce probabilitatea de a supraviețui sau ar crește probabilitatea de a dezvolta ARDS sau de a îndeplini criteriile pentru politraumatisme. Analiza ulterioară ar permite de a confirma/infirma această ipoteză;
- factorul 2 a fost asociat cu AET<sub>24</sub> ( $r = 0.779$ , mărimea efectului 0.61),  $\alpha_2$ -macroglobulina<sub>24</sub> ( $r = 0.740$ , mărimea efectului 0.55) și cu AECG<sub>24</sub> ( $r = 0.696$ , mărimea efectului 0.48), factorul „latent” extras fiind cel mai probabil un factor protectiv (pozitiv) în sensul rezultatelor tratamentului și evoluției în cadrul unui traumatism sever, argumentul fiind includerea antiproteazei în ecuație cu semnul pozitiv pentru estimarea cantitativă a factorului respectiv;
- factorul 3 a prezentat asocieri cu AEAMP<sub>24</sub> ( $r = 0.928$ , mărimea efectului 0.86) și cu AEADA<sub>24</sub> ( $r = 0.672$ , mărimea efectului 0.45), fiind probabil al doilea factor distructiv din cadrul acestui

model, având relații cu o altă verigă patogenetică, explicația fiind că nu prezintă corelații cu factorii prezentați anterior din cadrul modelului elaborat.

Utilizând coeficienții de regresie din tabelul 7.30, secțiunea b, factorii extrași au fost estimați cantitativ, valorile păstrate și utilizate în continuare, ele neavând asociații (Factors score covariance matrix (tabelul 7.30, secțiunea b)).

În concluzie, au fost extrași trei factori „latenți”, având trei grupe de componente din sistemul proteaze/antiproteaze măsurate la 24 de ore după impactul traumatic. Dintre factorii obținuți, Factorul 1 și Factorul 3, probabil, sunt grupele care reprezintă estimarea cantitativă a proceselor fiziopatologice negative/agresive în sensul apariției leziunilor „la distanță” și/sau rezultatelor tratamentului, care reprezintă potențialul distructiv al sistemului examinat, Factorul 2 fiind cel mai probabil protectiv. Factorii extrași vor fi utilizați în continuare pentru modelarea rezultatelor tratamentului și/sau evoluției din cadrul traumatismelor severe. De asemenea, un moment important de menționat este faptul, că rezultatele au fost obținute într-un studiu pilot și necesită confirmare/îmbunătățire în studii clinice mari.

#### **7.4. Modele predictive pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) din cadrul studiului clinic pilot bazate pe factorii extrași**

Modelele predictive au fost elaborate în două etape: la prima etapă – analiza asocierilor între factorii „latenți” extrași estimați cantitativ în subcapitolul precedent, dezvoltarea ARDS, politraumatismului și supraviețuire. La etapa a doua, în baza analizei asocierilor a fost efectuată modelarea rezultatelor tratamentului (supraviețuire/deces) în cadrul politraumatismelor. În toate cazurile au fost puse ipoteze nule în sensul elaborării modelelor la fiecare moment de timp (la 3, 6, 12 și 24 de ore după traumatism).

Analiza asocierilor a evidențiat corelații sau cel puțin tendințe spre corelații care sunt prezentate în cele ce urmează (Tabelul 7.31). Probabilitatea de supraviețuire a fost asociată cu apariția ARDS ( $r = -0.298$ ,  $p = 0.008$ , mărimea efectului 0.09), fiind asociată pozitiv cu factorul 1<sub>modelul 1</sub> ( $r = 0.296$ ,  $p = 0.008$ , mărimea efectului 0.09), factorul 2<sub>modelul 2</sub> ( $r = 0.267$ ,  $p = 0.016$ , mărimea efectului 0.07) cu aceeași tendință pentru factorul 1<sub>modelul 3</sub> ( $r = 0.194$ ,  $p = 0.061$ , mărimea efectului 0.04) și corelând negativ cu factorul 2<sub>modelul 1</sub> ( $r = -0.239$ ,  $p = 0.028$ , mărimea efectului 0.06), factorul 3<sub>modelul 1</sub> ( $r = -0.386$ ,  $p = 0.001$ , mărimea efectului 0.15), factorul 3<sub>modelul 2</sub> ( $r = -0.444$ ,  $p < 0.001$ , mărimea efectului 0.20), factorul 2<sub>modelul 3</sub> ( $r = -0.404$ ,  $p < 0.001$ , mărimea efectului 0.09) și cu factorul 1<sub>modelul 4</sub> ( $r = -0.276$ ,  $p = 0.013$ , mărimea efectului 0.08).

Probabilitatea de a dezvolta ARDS a fost asociată pozitiv cu factorul 2<sub>modelul 1</sub> ( $r = 0.219$ ,  $p = 0.040$ , mărimea efectului 0.05) cu aceeași tendință față de factorul 3<sub>modelul 2</sub> ( $r = 0.170$ ,  $p = 0.088$ , mărimea efectului 0.03) și factorul 2<sub>modelul 3</sub> ( $r = 0.175$ ,  $p = 0.081$ , mărimea efectului 0.03).

Pentru asocierile examinate nu a fost aplicată procedura pentru comparații multiple după Bonferroni, deoarece analiza efectuată are drept scop de a identifica biomarkerii potențiali și constituie doar o etapă de pregătire pentru modelarea variabilei de interes (supraviețuirea/decesul unui pacient cu politraumatism) utilizată în continuare în cadrul regresiei logistice. În afară de factorii extrași, în calitate de predictor, au fost utilizate genul biologic, argumentul fiind că bărbații prezintă probabil un risc mai mare de a deceda, precum și vârsta respondentului, cauza fiind presupunția că modificările în etate reduc rezervele fiziologice și cresc riscul pentru deces.

Modelarea a fost efectuată în conformitate cu metodologia descrisă anterior (capitolul 2). Modelele predictive pentru probabilitatea supraviețuirii, patru la număr, au fost în relații cu timpul după traumatism și au prezentat următoarele caracteristici.

**Tabelul 7.31. Spearman  $\rho$  pentru asocierile dintre factorii extrași și indicatorii de evoluție/rezultatele tratamentului în politraumatism. SPSS output 23**

		Supraviețuirea	ARDS
<b>Supraviețuirea</b>	Correlation Coefficient	1.000	-.298**
	Sig. (1-tailed)		.008
<b>ARDS</b>	Correlation Coefficient	-.298**	1.000
	Sig. (1-tailed)	.008	
<b>factorul 1<sub>modelul 1</sub></b>	Correlation Coefficient	.296**	-.020
	Sig. (1-tailed)	.008	.436
<b>factorul 2<sub>modelul 1</sub></b>	Correlation Coefficient	-.239*	.219*
	Sig. (1-tailed)	.028	.040
<b>factorul 3<sub>modelul 1</sub></b>	Correlation Coefficient	-.386**	.037
	Sig. (1-tailed)	.001	.385
<b>factorul 1<sub>modelul 2</sub></b>	Correlation Coefficient	-.116	.121
	Sig. (1-tailed)	.179	.168
<b>factorul 2<sub>modelul 2</sub></b>	Correlation Coefficient	.267*	.137
	Sig. (1-tailed)	.016	.139
<b>factorul 3<sub>modelul 2</sub></b>	Correlation Coefficient	-.444**	.170
	Sig. (1-tailed)	.000	.088
<b>factorul 1<sub>modelul 3</sub></b>	Correlation Coefficient	.194	.013
	Sig. (1-tailed)	.061	.458
<b>factorul 2<sub>modelul 3</sub></b>	Correlation Coefficient	-.404**	.175
	Sig. (1-tailed)	.000	.081
<b>factorul 3<sub>modelul 3</sub></b>	Correlation Coefficient	-.127	.034
	Sig. (1-tailed)	.158	.395
<b>factorul 1<sub>modelul 4</sub></b>	Correlation Coefficient	-.276*	.196
	Sig. (1-tailed)	.013	.059
<b>factorul 2<sub>modelul 4</sub></b>	Correlation Coefficient	.099	.025
	Sig. (1-tailed)	.217	.421
<b>factorul 3<sub>modelul 4</sub></b>	Correlation Coefficient	-.152	.125
	Sig. (1-tailed)	.113	.161



*Modelul 1* are capacitatea de a prezice probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu politraumatism în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 3 ore după traumatism, grupate (exprimate) în formă de factori extrași.

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile de politraumatism au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (genul biologic, vârsta și factorii extrași) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 28.165$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ , nivelul semnificației fiind  $0.05/4 = 0.0125$ )). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.487 (48.7%), ceea ce înseamnă că aproape 50% din variabila de interes a fost explicată de către parametrii din modelul elaborat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare acceptabilă,  $\chi^2 = 7.587$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.370$ , iar modelul poate fi evaluat în continuare rezultatele fiind fidele. Aceasta ne spune că modelul este capabil de a stratifica pacienții cu politraumatism după riscurile de a deceda/supraviețui.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea au fost egale cu 68.2% (15 din 22) și 86% (37 din 43), respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 80%. Rezultatele au fost obținute după optimizarea relațiilor sensibilitatea/specificitatea și modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.054 (Figura 7.7).

Suprafața sub Curba ROC pentru modelul propus a fost 0.866, cu 95% interval de încredere (0.778, 0.953) și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 7.8). Luând în considerație coeficienții din tabelul 7.32, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(2.472 + 1.402 * \text{factor1}_{\text{model 1}} - 1.262 * \text{factor3}_{\text{model 1}} - 2.006 * \text{ARDS})}} \text{ (formula 7.5), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în politraumatism,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Modelul include constanta ( $B = 2.472$ ), valorile factorului  $1_{\text{model 1}}$  ( $B = 1.402$ ), factorului  $3_{\text{model 1}}$  ( $B = -1.262$ ) și ARDS ( $B = -2.006$ ). Genul biologic, vârsta și factorul  $2_{\text{model 1}}$  nu a prezentat efect semnificativ și desigur, nu a intrat în modelul final (Tabelul 7.32, secțiunea a).



**Tabelul 7.32 Variabilele în ecuația din Modelul final  
(politraumatism la 3 ore după impact). SPSS Output 23  
a. Modelul final**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>ARDS</b>	-2.006	.800	6.292	1	.012	.135	.028	.645
<b>factor1<sub>model 1</sub></b>	1.402	.573	5.982	1	.014	4.064	1.321	12.503
<b>factor3<sub>model 1</sub></b>	-1.268	.402	9.943	1	.002	.281	.128	.619
<b>Constant</b>	2.472	.760	10.571	1	.001	11.845		
<b>b. Bootstrapping for Variables in the Equation</b>								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
<b>ARDS</b>	-2.006	-.556	2.482	.001	-5.789	-.636		
<b>factor1<sub>model 1</sub></b>	1.402	.196	.579	.003	.680	2.955		
<b>factor3<sub>model 1</sub></b>	-1.268	-.166	.490	.001	-2.628	-.647		
<b>Constant</b>	2.472	.639	2.461	.001	1.484	6.516		

Cel mai important din factorii incluși în model este factorul 3<sub>model 1</sub>, pentru care, coeficientul de determinare a fost egal cu 0.230 (23%), după care, factorul 1<sub>model 1</sub> cu valoarea aproximativ de 14.4%, ARDS fiind cel mai slab predictor din model, determinând 11.3% din dispersia variabilei de interes (supraviețuirea). În cadrul modelului elaborat, ARDS și factorul 3<sub>model 1</sub> au fost factorii ce diminuează probabilitatea supraviețuirii (OR = 0.135, 95% IC 0.28, 0.645 și OR = 0.281 95%CI 0.128, 0.612, respectiv). Factorul 1<sub>model 1</sub> identificat ca factor protectiv la etapa de elaborare este un biomarker de protecție ce crește probabilitatea de supraviețuire în politraumatism de 4.064 ori 95% IC fiind 1.321, 12.503 (Tabelul 7.32, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în politraumatism la 3 ore după impact a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația coeficienților și semnele asemănătoare ecuației de bază (Tabelul 7.32, secțiunea b). Este important de menționat faptul că nu sunt asocieri strânse între variabilele din ecuație (lipsa coliniarității).

În concluzie, poate fi menționat că componentele sistemului proteaze/antiproteaze la orele 3 după impactul traumatic, fiind grupate prin analiza factorială în factori „latenți”, au arătat o capacitate mai bună de predicție comparativ cu analiza datelor efectuată anterior [98], prezentate în subcapitolul 1.4.2, având indicatorii de calibrare, discriminare și determinarea mai apropiate de etalon, modelul îmbunătățit fiind stabil. Necatând la aceasta, este nevoie de completat modelul în continuare prin includerea variabilelor eficiente. În afară de aceasta, a fost confirmată ipoteza

efectelor protective ale factorului 1 și efectele distructive ale factorului 3 din cadrul modelului obținut prin procedura reducerii dimensiunii.

*Modelul 2* are capacitatea de a prezice probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu politraumatism în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze măsurate la 6 ore după traumatism, grupate (exprimate) în formă de factori „latenți”.

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile unui politraumatism au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (genul biologic, vârsta și factorii extrași după reducerea dimensiunii componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 6 ore după impactul traumatic) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele menționate poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

*Ipoteza nulă* a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 31.198$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ , nivelul semnificației fiind  $0.05/4 = 0.0125$ )). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.528 (52.8%), ceea ce înseamnă că mai mult de 50% din variabila de interes (rezultatul tratamentului) a fost explicată de către parametrii din modelul elaborat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare acceptabilă,  $\chi^2 = 4.134$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.764$ , deși modelul poate fi evaluat în continuare, rezultatele obținute pot fi considerate fidele.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare, și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 63.6% (14 din 22) și 88.4% (38 din 43), respectiv, procentul sumar (global) apreciat la nivel de 80%. Rezultatele au fost obținute după optimizarea relațiilor sensibilitate/specificitate și modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.054 (Figura 7.9).

Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul propus, a fost 0.879, cu 95% interval de încredere de la 0.790 până la 0.969 și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 7.10). Luând în considerație coeficienții din tabelul 7.33, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(2.540 + 1.524 * \text{factor2model 2}) - 1.509 * \text{factor3model 1} - 2.279 * \text{ARDS}}} \text{ (formula 7.6), unde}$$

$p$  – probabilitatea de supraviețuire în politraumatism,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828



**Tabelul 7.33. Variabilele în ecuația din Modelul final (politraumatism la 6 ore după impactul)**

**a. Modelul final**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ARDS	-2.279	.864	6.960	1	.008	.102	,019	,557
factor2 <sub>model 2</sub>	1.524	.524	8.448	1	.004	4.592	1,643	12,834
factor3 <sub>model 1</sub>	-1.509	.450	11.248	1	.001	.221	,092	,534
Constant	2.540	.775	10.741	1	.001	12.683		
<b>b. Bootstrapping for Variables in the Equation</b>								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
ARDS	-2.279	-.677	2.428	.001	-6.528	-1.053		
factor2 <sub>model 2</sub>	-1.509	-.254	.952	.001	-3.276	-.767		
factor3 <sub>model 1</sub>	1.524	.330	1.153	.002	.758	4.003		
Constant	2.540	.664	2.288	.001	1.641	6.486		

Cel mai important din factorii incluși în model este factorul 3<sub>model 1</sub>, pentru care, coeficientul de determinare a fost egal cu 0.230 (23%), după care factorul 2<sub>model 2</sub> cu valoarea aproximativă de 17.1%, ARDS fiind cel mai slab predictor din model, determinând 12.7% din dispersia variabilei de interes (supraviețuire). În cadrul modelului elaborat, ARDS și factorul 3<sub>model 1</sub> au fost factorii ce diminuează probabilitatea de supraviețuire (OR = 0.102, 95%CI 0.19, 0.557 și OR = 0.221 95%CI 0.092, 0.534, respectiv). Factorul 2<sub>model 2</sub>, identificat ca factor protectiv la etapa de elaborare, este un biomarker de protecție ce crește probabilitatea de supraviețuire în politraumatism cu OR = 4.592 ori 95% IC fiind între 1.643 și 12.834 (Tabelul 7.33, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea de supraviețuire în politraumatism la 6 ore după impact a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 7.33, secțiunea b). Este important de menționat faptul că nu au fost depistate asocierile strânse între variabilele din formulă (lipsa coliniarității) – o condiție importantă pentru a considera modelul elaborat.

În concluzie, poate fi menționat că componentele sistemului proteaze/antiproteaze la 6 ore după impactul traumatic, fiind grupate prin analiza factorială, au arătat o capacitate mai bună de predicție comparativ cu analiza datelor efectuată anterior [98]. Plus la aceasta, indicatorii de calibrare și determinare au fost mai apropiați de etalon comparativ cu modelul 1 din subcapitolul dat, discriminarea fiind asemănătoare, iar modelul îmbunătățit – un model stabil. Necatând la aceasta, este nevoie de completat modelul în continuare prin includerea variabilelor eficiente. În afară de aceasta, a fost confirmată ipoteza efectelor protective ale factorului 2<sub>modelul 2</sub> (mai ales că

factorul a fost corelat  $r = 0.427$ ,  $p < 0.001$ , mărimea efectului 0.18 cu factorul 1<sub>modelul 1</sub> – un alt factor protectiv descris anterior) și efectele distructive ale factorului 3<sub>modelul 1</sub> din cadrul modelului obținut prin reducerii dimensiunii. Așadar, reieșind din rezultatele obținute la orele 6 după impactul traumatic, este nevoie de luat în considerație factorul distructiv la ore 3 după traumatism și factorul protectiv la moment.

*Modelul 3* are capacitatea de a prezice probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu politraumatism în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 12 ore după traumatism, grupate (exprimate) în formă de factori extrași.

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile pentru politraumatism, au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (genul biologic, vârsta și factorii extrași după reducerea dimensiunii componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 12 ore după traumă) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele menționate poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients*) ( $\chi^2 = 46.118$ ,  $df = 5$ ,  $p < 0.001$ , nivelul semnificației fiind  $0.05/4 = 0.0125$ ). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.704 (70.4%), ceea ce înseamnă că peste 70% din variabila de interes a fost explicată de către parametrii din modelul elaborat.

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer–Lemeshow) a demonstrat o valoare practic ideală,  $\chi^2 = 1.112$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.993$ , deși modelul poate fi evaluat în continuare, rezultatele obținute pot fi considerate fidele și cu abilitate de stratificare.

Indicatorii de discriminare din tabelul de clasificare și anume specificitatea și sensibilitatea, au fost egale cu 81.8% (18 din 22) și 90.7% (39 din 43), respectiv, iar procentul sumar (global) a fost apreciat la nivel de 87.7%. Rezultatele au fost obținute după optimizare prin modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.054 (Figura 7.11).

Suprafața sub Curba ROC, pentru modelul propus, a fost 0.942, cu 95% interval de încredere între 0.890 și 0.994 și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ( $p < 0.001$ ) (Fig. 7.12). Luând în considerație coeficienții din tabelul 3, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(6.099 + 2.657 * \text{factor2model 2}) - 1.981 * \text{factor3model 1} - 1.587 * \text{factor2model3} - 3.143 * \text{male gender} - 3.329 * \text{ARDS})}}$$





Cel mai important dintre factorii incluși în model este factorul  $3_{\text{model 1}}$ , pentru care, coeficientul de determinare a fost egal cu 0.230 (23%), după care factorul  $2_{\text{model 2}}$  cu valoarea aproximativ de 17.1%, ARDS determinând 12.7% din dispersia variabilei de interes (supraviețuirea), urmat de genul biologic masculin 10.3% și factor  $2_{\text{modelul 3}}$  cu valoarea 7.3%.

În cadrul modelului elaborat ARDS, factorul  $3_{\text{model 1}}$ , factorul  $2_{\text{model 3}}$  și genul biologic masculin au fost factorii ce diminuează probabilitatea supraviețuirii (OR = 0.036, 95% IC 0.003, 0.461; OR = 0.138 95% IC 0.004, 0.474; OR = 0.205, 95% IC 0.064, 0.650 și OR = 0.043, CI95% 0.004, 0.517, respectiv). Factorul  $2_{\text{model 2}}$ , identificat ca factor protectiv la etapa de elaborare este un biomarker de protecție ce crește probabilitatea de supraviețuire în politraumatism cu OR = 14.256 ori 95% IC fiind de la 2.663 până la 76.332 (Tabelul 7.34, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 999 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în politraumatism la 12 ore după traumă a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 7.34, secțiunea b). Desigur, trebuie să menționăm faptul că între variabilele din ecuație nu sunt corelații strânse (lipsa coliniarității).

În concluzie, se poate menționa că componentele sistemului proteaze/antiproteaze la 12 ore după impactul traumatic, fiind grupate prin analiza factorială, au arătat o capacitate mai bună de predicție comparativ cu analiza datelor efectuată anterior, având indicatorii de calibrare și determinare mai apropiate de etalon, discriminarea fiind asemănătoare, iar modelul îmbunătățit – un model stabil. Necatând la aceasta, este nevoie de continuat completarea modelului prin includerea variabilelor eficiente.

Rezultatele pot fi interpretate după cum urmează. Factorul  $3_{\text{modelul 1}}$  produce efecte negative la 3 ore, iar la 6 ore, apare un factor de protecție (factorul  $2_{\text{modelul 2}}$ ), care, cel mai probabil, reduce efectele negative produse la etapa precedentă, după care, la 12 ore, se implică factorul  $2_{\text{modelul 3}}$  care declanșează/prezintă/evidențiază o alta verigă patogenetică, diferită față de factorul  $3_{\text{modelul 1}}$  (deoarece nu sunt asocieri între parametrii respectivi) și genul biologic masculin (explicația probabilă – rezervele fiziologice reduse sau careva efecte protective legate de sex, spre exemplu estrogenii).

În afară de aceasta, a fost confirmată ipoteza efectelor protective ale factorului  $2_{\text{modelul 2}}$  precum și efectele distructive ale factorului  $3_{\text{modelul 1}}$  și factorului  $2_{\text{modelul 3}}$  din cadrul modelului obținut prin reducerea dimensiunii. Probabil, intervalul de 12 ore după traumatism constituie perioada critică deoarece importanța factorului protectiv în momentul acesta crește progresiv în dinamică.

**Tabelul 7.34. Variabilele în ecuația din Modelul final  
(politraumatism la 12 ore după impactul)**

**a. Modelul final**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>ARDS</b>	-3.329	1.304	6.518	1	.011	.036	.003	.461
<b>factor 3<sub>model 1</sub></b>	-1.981	.630	9.886	1	.002	.138	.040	.474
<b>factor 2<sub>model 2</sub></b>	2.657	.856	9.635	1	.002	14.256	2.663	76.322
<b>factor 2<sub>model 3</sub></b>	-1.587	.590	7.241	1	.007	.205	.064	.650
<b>Gender</b>	-3.143	1.267	6.152	1	.013	.043	.004	.517
<b>Constant</b>	6.099	1.908	10.224	1	.001	445.592		

**b. Bootstrap for Variables in the Equation**

	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B	
					Lower	Upper
<b>ARDS</b>	-3.329	-149.150	3368.682	.010	-431.527	-1.234
<b>factor 3<sub>model 1</sub></b>	-1.981	-79.492	1423.607	.001	-221.656	-1.086
<b>factor 2<sub>model 2</sub></b>	2.657	140.266	2777.832	.003	1.581	410.098
<b>factor 2<sub>model 3</sub></b>	-1.587	-44.574	913.259	.001	-206.008	-.808
<b>Gender</b>	-3.143	-115.021	2159.630	.002	-457.054	-1.466
<b>Constant</b>	6.099	215.828	4198.368	.002	4.055	748.889

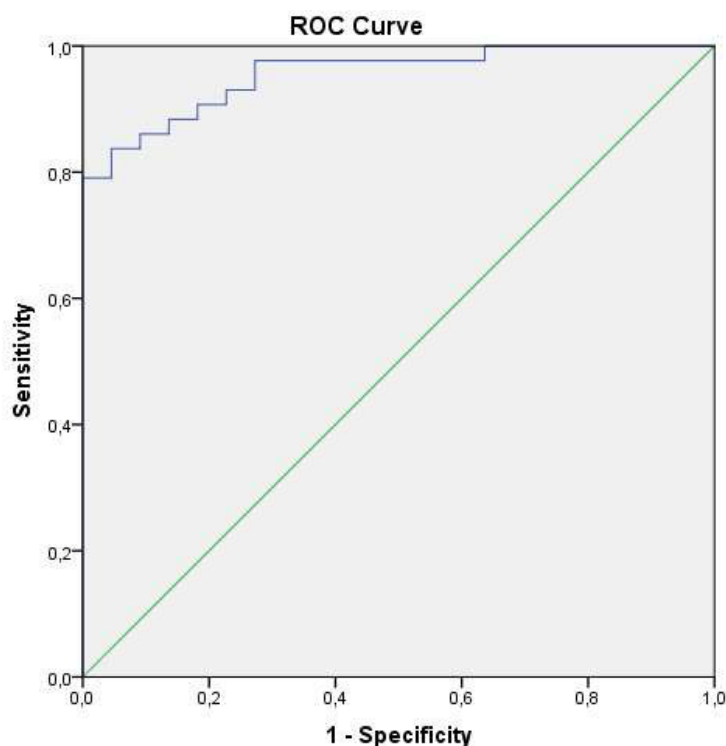
*Modelul 4* are capacitatea de a prezice probabilitatea de supraviețuire la un pacient cu politraumatism în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 24 ore după traumatism, grupate (exprimate) în formă de factori „latenți”.

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile pentru un politraumatism, au fost formulate următoarele ipoteze. *Ipoteza nulă* – covariatele incluse în model (genul biologic, vârsta și factorii extrași după reducerea dimensiunii componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la 24 ore după traumă) nu pot prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă. *Ipoteza alternativă* – cel puțin o variabilă din cele menționate poate prezice probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă.

Ipoteza nulă a fost respinsă (*Omnibus Test of Model Coefficients* ( $\chi^2 = 51.569$ ,  $df=6$ ,  $p<.001$ , nivelul semnificației fiind  $0.05/4 = 0.0125$ )). Analiza ulterioară a depistat următoarele caracteristici ale modelului elaborat.

Indicatorul de determinare, *Nagelkerke R Square*, a arătat valoarea 0.759 (70.4%), ceea ce înseamnă că mai mult de 75% din variabila de interes a fost explicată de către parametrii din modelul elaborat – valoare foarte apropiată de etalon 0.8 (80%).





**Fig. 7.14. Curba ROC a modelului predictiv pentru probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism la 24 ore de la impact**

Modelul include constanta ( $B = 7.816$ ), valorile factorului  $2_{\text{model } 2}$  ( $B = 4.038$ ), factorului  $3_{\text{model } 1}$  ( $B = -2.752$ ), factorului  $2_{\text{model } 3}$  ( $B = -2.623$ ), factorului  $2_{\text{model } 4}$  ( $B = -2.623$ ), genul biologic masculin ( $B = -3.333$ ) și ARDS ( $B = -4.731$ ). Vârsta și alți factori extrași la 3, 6, 12 și 24 ore nu au prezentat efect semnificativ și desigur, nu au intrat în modelul final (Tabelul 7.35, secțiunea a).

Cel mai important dintre factorii incluși în model este factorul  $3_{\text{model } 1}$ , pentru care, coeficientul de determinare a fost egal cu 0.230 (23%), după care, factorul  $2_{\text{model } 2}$  cu valoarea aproximativă de 17.1%, iar ARDS determinând 12.7% din dispersia variabilei de interes (supraviețuire), urmat de genul biologic masculin 10.3%, factorul  $2_{\text{modelul } 3}$  cu valoarea de 7.3% și factorul  $2_{\text{modelul } 3}$  cu 5.5%.

În cadrul modelului elaborat, ARDS, factorul  $3_{\text{model } 1}$ , factorul  $2_{\text{model } 3}$ , factorul  $2_{\text{modelul } 4}$  și genul biologic masculin au fost factorii ce diminuează probabilitatea de supraviețuire (OR = 0.009, 95% IC 0.000, 0.267; OR = 0.064 95% IC 0.011, 0.360; OR = 0.073, 95% IC 0.011, 0.468; OR = 0.222, 95% IC 0.051, 0.968 și OR = 0.036, 95% IC 0.002, 0.693, respectiv). Factorul  $2_{\text{model } 2}$ , identificat ca factor protectiv la etapa de elaborare este un biomarker de protecție ce crește probabilitatea de supraviețuire în politraumatism cu OR = 56.693 ori 95% IC fiind 4.506, 713.222 (Tabelul 7.35, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea de supraviețuire în politraumatism la 24 de

ore după traumă a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 7.35, secțiunea b), criteriul fiind semnificația coeficienților și lipsa inversiilor. Important de menționat este faptul că variabilele din ecuație nu au prezentat asocieri strânse (lipsa coliniarității).

**Tabelul 7.35. Variabilele în ecuația din Modelul final (24 de ore după impactul traumatic)**

<b>a. Modelul final</b>								
	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95% C.I. for EXP(B)</b>	
							<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
<b>ARDS</b>	-4.731	1.739	7.397	1	.007	.009	.000	.267
<b>factor 3<sub>model 1</sub></b>	-2.752	.883	9.723	1	.002	.064	.011	.360
<b>factor 2<sub>model 2</sub></b>	4.038	1.292	9.767	1	.002	56.693	4.506	713.222
<b>factor 2<sub>model 3</sub></b>	-2.623	.950	7.617	1	.006	.073	.011	.468
<b>Gender</b>	-3.333	1.513	4.851	1	.028	.036	.002	.693
<b>factor 2<sub>model 4</sub></b>	-1.504	.751	4.011	1	.045	.222	.051	.968
<b>Constant</b>	7.816	2.555	9.362	1	.002	2480.270		
<b>b. Bootstrap for Variables in the Equation</b>								
	<b>B</b>	<b>Bias</b>	<b>S.E.</b>	<b>Sig.</b>	<b>95% Confidence Interval for B</b>			
					<b>Lower</b>	<b>Upper</b>		
<b>ARDS</b>	-4.731	-89.957	715.811	.002	-615.579	-2.512		
<b>factor 3<sub>model 1</sub></b>	-2.752	-45.593	305.169	.003	-389.184	-1.728		
<b>factor 2<sub>model 2</sub></b>	4.038	86.037	528.509	.002	2.488	671.286		
<b>factor 2<sub>model 3</sub></b>	-3.333	-62.414	372.735	.006	-562.397	-.793		
<b>Gender</b>	-2.623	-53.494	413.554	.001	-381.894	-1.756		
<b>factor 2<sub>model 4</sub></b>	-1.504	-22.276	133.442	.004	-143.446	-.403		
<b>Constant</b>	7.816	140.631	1045.749	.001	5.189	1136.440		

În concluzie poate fi menționat, că componentele sistemului proteaze/antiproteaze la orele 24 după impactul traumatic, fiind grupate prin analiza factorială, au arătat o capacitate mai bună de predicție comparativ cu analiza datelor efectuată anterior, având indicatorii de calibrare și determinare mai apropiate spre etalon, discriminarea fiind asemănătoare, modelul completat fiind un model stabil. Necatând la aceasta, este nevoie de completa acest model în continuare prin includerea variabilelor eficiente.

Rezultatele pot fi interpretate după cum urmează. Factorul 3<sub>modelul 1</sub> produce efecte negative la orele 3, iar la 6 ore, apare un factor de protecție (factorul 2<sub>modelul 2</sub>), care, cel mai probabil, reduce efectele negative produse la etapa precedentă, după care, la 12 ore, se implică factorul 2<sub>modelul 3</sub> care declanșează/prezintă/evidențiază o alta verigă patogenetică, diferită de factorul 3<sub>modelul 1</sub> (deoarece nu sunt asocieri între parametrii respectivi) și genul biologic masculin (explicația probabilă – rezervele fiziologice reduse sau careva efecte protective legate de sex, spre exemplu estrogenii). La 24 de ore, se adaugă încă un factor agresiv, nefiind asociat cu cele menționate.

În afară de aceasta, a fost confirmată ipoteza efectelor protective ale factorului 2<sub>modelul 2</sub> precum și efectele distructive ale factorului 3<sub>modelul 1</sub>, factorului 2<sub>modelul 3</sub> și factorului 2<sub>modelul 4</sub> din cadrul modelului obținut prin reducerea dimensiunii.

**Tabelul 7.36. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru rata de supraviețuire în politraumatism elaborate prin metoda standard și prin metoda alternativă**

<b>a. Modelele predictive elaborate anterior (metoda standard)</b>				
	<b>Modelul 3</b>	<b>Modelul 4</b>	<b>Modelul 1</b>	<b>Modelul 2</b>
<b>Timing (ore)</b>	3	6	48	48
<b>Calibrarea</b> Testul Hosmer – Lemeshow	$\chi^2 = 13.895$ , df = 8, p=0.085	$\chi^2 = 12.415$ , df = 8, p = 0.134	$\chi^2 = 4.462$ , df=8, p=0.813	$\chi^2 = 13.401$ , df=8, p=0.099
<b>Determinarea</b> Nagelkerke R Square	0.257	0.437	0.648	0.425
<b>Discriminarea</b>				
Sensibilitatea, %	88.6	86.4	95.5	90.7
Specificitatea, %	26.3	78.9	68.4	73.7
Suprafața ROC (95% CI)	0.742 (0.622, 0.863)	0.850 (0.749, 0.952)	0.943 (0.889, 0.997)	0.831 (0.706, 0.956)
<b>b. Modelele predictive elaborate în studiu actual (metoda alternativă)</b>				
	<b>Modelul 1</b>	<b>Modelul 2</b>	<b>Modelul 3</b>	<b>Modelul 4</b>
<b>Timing (ore)</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
<b>Calibrarea</b> Testul Hosmer – Lemeshow	$\chi^2 = 7.587$ , df = 7, p = 0.370	$\chi^2 = 4.134$ , df = 7, p = 0.764	$\chi^2 = 1.112$ , df = 7, p = 0.993	$\chi^2 = 1.547$ , df = 7, p = 0.981
<b>Determinarea</b> Nagelkerke R Square	0.487	0.528	0.704	0.759
<b>Discriminarea</b>				
Sensibilitatea, %	86	88.4	90.7	90.7
Specificitatea, %	68.2	63.6	81.8	81.8
Suprafața ROC (95% IC)	0.866 (0.778, 0.953)	0.879 (0.790, 0.969)	0.942 (0.890, 0.994)	0.956 (0.912, 1.000)

Evaluarea comparativă a modelelor elaborate anterior prin includerea covariatelor în mod standard, în baza analizei corelaționale și a modelelor predictive obținute prin gruparea covariatelor în cadrul analizei factoriale, este prezentată în tabelul 7.36. În calitate de criterii, au fost luați în calcul coeficientul de determinare, indicatorul de calibrare precum și capacitatea de discriminare. După cum reiese din datele obținute, modelele predictive standard prezintă caracteristici optime la evaluarea pacientului cu politraumatism la 48 de după traumatism, modelul având probleme de specificitate – aproximativ o treime de cei decedați nu erau identificați de modelul dat. Coeficientul de determinare a constituit doar 2/3 din dispersia variabilei

dependente. În schimb, modelele predictive în baza factorilor „latenți” au arătat caracteristici aproape de ideale la 12 și 24 de ore după traumatism. Modelele menționate având ca avantaj coeficientul de determinare mai mare (0.704 și 0.759 comparativ cu 0.648), modelele alternative fiind mai calibrate ( $\chi^2 = 1.112$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.993$ ;  $\chi^2 = 1.547$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.981$  versus  $\chi^2 = 4.462$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0.813$ ) și capacitatea discriminativă comparabilă (suprafața curba ROC 0.942 95% IC 0.890, 0.994 și 0.956 95% IC 0.912, 1.000 comparativ cu 0.943 95% IC 0.889, 0.997), având posibilitatea de a aplica modelele cu caracteristici adecvate începând de la 12 ore după impactul traumatic comparativ cu 48 de ore pentru modelul optimal din grupul modelelor elaborate anterior.

\*\*\*

Așadar, capitolul dat a inclus informații privind analiza componentelor sistemului proteaze/anteproteaze prin metoda multidimensională (reducerea dimensiunii). Acesta a permis de a elabora trei modele pentru studiul experimental (până la, la 2 și la 5 ore după traumă) și patru modele pentru studiului clinic pilot (la 3, 6, 12 și 24 de ore).

Modelele elaborate au stat la baza extragerii factorilor „latenți”, care reprezintă estimarea cantitativă proceselor protective/distruitive din cadrul traumatismului sever/politraumatismului și au constituit o bază pentru completarea modelelor leziunilor „la distanță” precum și pentru elaborarea modelelor predictive pentru pacienții politraumatizați.

În total, au fost completate 4 modele pentru leziunile „la distanță” (modelarea  $pO_{2\text{arterială}}$  la 24 de ore după traumatism, ca indice al funcției respiratorii, gradul congestiei pulmonare precum și modificările morfologice din ficat și splină cuantificate prin diferite valori ale scorurilor  $SAMCRS_{\text{ficat}}$  și  $SAMCRS_{\text{splină}}$ . Modelele completate au arătat caracteristici mai aproape de etalon față de modelele inițiale, fiind completate de informații principial noi.

Scorurile în baza potențialului protectiv/distruktiv al componentelor sistemului proteaze/antiproteaze, patru la număr, pot fi aplicate la 3, 6, 12 și 24 de ore. Ele au arătat caracteristici practic ideale, necătând la numărul relativ mic de respondenți, fiind superioare față de modelele elaborate anterior. Spre exemplu, modelele la 12 și 24 de ore au prezentat sensibilitatea peste 90%, specificitatea peste 80%, calibrarea practic ideală, iar coeficientul de determinare peste 70%, modelele fiind stabile.

Așadar, componentele sistemului proteaze/antiproteaze prezintă instrument de predicție eficient și are perspective de elaborare a metodelor de profilaxie/terapie fiziopatologică individualizată în dependență de profilul plasmatic al unui pacient cu traumatism sever sau politraumatism.

Totodată, rezultatele prezentate au fost obținute în cadrul unui studiu experimental și clinic pilot, din care cauză, necesită confirmare/validare în studiile clinice cu rang mai mare. Mai mult decât atât, modelele elaborate pot fi completate prin includerea parametrilor eficienți. În perspectivă de scurtă durată, astfel de studii vor fi organizate în baza IMSP IMU.



## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### Concluzii

1. În conformitate cu rezultatele obținute, populația pacienților cu traumatisme severe din sistemul medical autohton prezintă o letalitate estimată la nivel de 29.95% (95% IC 28.24, 31.72), chiar dacă nu sunt considerați pacienții care decedază în primele 24 de ore după internare. Valoarea aceasta poate fi considerată un punct de referință pentru studiile comparative.
2. Analiza univariată a evidențiat o serie de variabile „eficiente” potențiale pentru prezicerea rezultatului tratamentului, care fac parte din informațiile „de rutină” colectate la internare. În special, a fost demonstrată asocierea parametrilor biochimiei, ionogramei, indicatorilor hemoleucogramei cu rata de supraviețuire, efectele vârstei, consecințele comorbidităților, GCS, RR și SBP fiind demonstrate anterior. Mai mult decât atât, analiza complexă a acestor parametri fiziologici „de rutină” a permis de a elabora trei modele predictive pentru rata de supraviețuire a pacienților cu traumatisme severe, caracteristicile acestora fiind comparabile cu cele ale scorurilor traumatice uzuale acceptate.
3. În cadrul studiului a fost realizată procedura de validare instituțională și corecția coeficienților din ecuație, ajustați la situația actuală, pentru estimarea ratei de supraviețuire în opt modele uzuale, trei fiind scoruri fiziologice (RTS, GAP, qSOFA), două anatomice (ISS, NISS) și trei mixte (TRISS, NTRISS, ASCOT). Evaluarea comparativă a evidențiat caracteristici optime ale scorului NTRISS față de celelalte instrumente testate, acesta având în componență RTS, NISS și vârsta.
4. Analiza asocierilor parametrilor fiziologici „de rutină”, completate cu componenta anatomică a permis de a elabora șase scoruri predictive alternative pentru modelarea rezultatelor tratamentului la pacienții cu traumatisme severe. Patru dintre cele șase modele au fost validate pe un lot de pacienți, datele cărora nu au fost incluse în elaborarea modelului – un indicator că rezultatele sunt valide pentru toată populația pacienților cu traumatism sever internați la UTIR a IMSP IMU. Toate aceste modele prezintă instrumente pentru stratificarea pacienților în conformitate cu riscurile precum și pentru individualizarea terapiei.
5. Evaluarea comparativă a arătat caracteristici (coeficientul de determinare, indicatorii de calibrare a modelelor și capacitatea discriminativă) superioare ale modelelor predictive alternative elaborate și validate, modelele fiind stabile față de scorurile traumatice uzuale acceptate.
6. În cadrul modelelor predictive alternative a fost estimat efectul pneumoniei (coeficientul de determinare 1.5% din dispersia totală) în condițiile UTIR pentru rata de supraviețuire a pacienților

cu traumatisme severe (OR = 0.216 (95% IC 0.136, 0.342)), interrelațiile dezvoltării pneumoniei, rezultatul tratamentului fiind afectate de variabilele din ecuația modelului alternativ într-o măsură nesemnificativă.

7. Modelul predictiv pentru identificarea pacienților cu VAP prelungită a inclus componenta anatomică (lnNISS) ajustată în funcție de regiunea topografică, GCS în formă de ranguri și concentrația proteinei la spitalizare.

8. Studiile experimentale au permis elaborarea modelelor predictive pentru leziunile indirecte ale inimii, plămânilor, ficatului, splinei și rinichilor în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze. Aceasta, pe o parte, au fundamentat bazele pentru predicțiile asemănătoare la pacienții cu traumatisme severe, pe de altă parte, au permis elucidarea mecanismelor fiziopatologice caracteristice leziunilor indirecte în traumatismele severe și deschide perspective privind profilaxia/terapia acestora.

9. Modelele predictive pentru leziunile „la distanță” au fost completate prin suplimentarea factorilor latenți obținuți în cadrul reducerii dimensiunii, modelele elaborate având un potențial predictiv mai mare comparativ cu modelele elaborate prin metoda standard. Avantajul modelelor propuse constă în includerea impactului proceselor fiziopatologice estimate cantitativ.

10. Studiul clinic prospectiv a evaluat potențialul distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze pentru pacienții cu politraumatisme. În baza rezultatelor au fost elaborate patru modele predictive pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) care pot fi aplicate la 3, 6, 12 și 24 de ore după impactul traumatic, capacitatea discriminativă, indicatorii de calibrare și determinare având valorile apropiate de etalon.

11. Problema științifică de bază soluționată în teză constă în fundamentarea evaluării și elaborării scorurilor predictive pentru evoluția sau rezultatele tratamentului în traumatismele severe, ceea ce a condus la elaborarea modelelor prognostice pentru rata de supraviețuire și dezvoltarea leziunilor „la distanță”. Acest fapt a permis stratificarea pacienților după riscul evoluției nefavorabile și determinarea direcțiilor de cercetare pentru prezicerea/profilaxia/tratamentul leziunilor „la distanță”.

## **Recomandări**

1. Reieșind din valorile crescute ale letalității pentru traumatismele severe este rațional de a iniția cercetări privind îmbunătățirea managementului acestora în contextul modelelor alternative elaborate sau scorurilor uzuale validate. Aceasta ar permite de a monitoriza efectul net al procedurii/strategiei eventuale propuse. Având rezultate controversate în cadrul studiilor diferite, prin ajustarea efectului terapiei potențiale la situația actuală (covariatele din ecuație respectivă),

impactul intervenției va fi estimat cu precizie mult mai mare. Spre exemplu, soluționarea problemei necesității traheostomizării pacienților care necesită VAP prelungit, precum și momentul oportun pentru acesta poate fi testat în cadrul modelelor propuse, rezultatul fiind optimizarea managementului unui pacient cu traumatism care necesită VAP prelungită.

2. Modelele predictive pentru rezultatul tratamentului în traumatisme severe în baza parametrilor fiziologici „de rutină” sunt recomandate pentru folosire în condiții când scorurile uzuale validate sau modelele alternative nu sunt disponibile. Spre exemplu, pentru instituțiile care nu corespund criteriilor unui centru de traumă și nu dispun de tomografie computerizată, condițiile obligatorii fiind validarea instituțională a modelelor. Mai mult decât atât, este binevenită completarea acestora prin adăugarea biomarkerilor potențiali, precum componentele sistemului proteaze/antiproteaze cercetate în studiul actual.

3. Modelele predictive uzuale la care coeficienții au fost corecți pentru situația actuală sunt recomandate pentru aplicarea în scopul predicției rezultatelor tratamentului dacă scorurile alternative nu pot fi folosite. Utilizarea scorurilor în cadrul altor instituții poate fi recomandată doar după corecția coeficienților, utilizând un lot de validare. Ce ține de perspectivele utilizării scorurilor uzuale, luând în calcul caracteristicile modelelor alternative, este optimal de validat scorurile predictive în baza ICD-10, ceea ce este posibil doar în condițiile în care va fi acumulată o bază de zeci de mii de respondenți.

4. Modelele predictive alternative elaborate/validate pentru rata de supraviețuire în traumatismele severe sunt recomandate ca scoruri (standard) de primă linie în condițiile UTIR al IMSP IMU. Ca și pentru alte modele prezentate anterior, validarea modelului precede implementarea în practica cotidiană a altor instituții ce fac parte din sistemul medical autohton.

5. Implementarea modelelor validate uzuale precum și a modelelor elaborate și ulterior validate pentru populația pacienților cu traumatisme severe din cadrul UTIR a IMSP IMU este posibilă doar prin introducerea ecuațiilor elaborate/corectate în sistemul instituțional informational, scorurile fiind estimate în mod automat.

6. Este recomandată reevaluarea tuturor modelelor propuse, varianta ideală fiind corecția coeficienților în timp real – datele pacientului externat fiind luate în calcul pentru estimarea rezultatelor pacientului internat, coeficienții din ecuații fiind corecți permanent.

7. Modelul predictiv pentru VAP prelungită elaborat poate fi recomandat spre utilizare în condițiile clinice, scorul având nevoie de completare.

8. Scorurile predictive pentru leziunile „la distanță” elaborate în cadrul modelului experimental de traumatism sever în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze pot fi recomandate spre testare în studii clinice.

9. Modelele predictive elaborate în cadrul studiului clinic pilot sunt recomandate spre validare în studii clinice mari, componentele sistemului proteaze/antiproteaze, cu potențialul predictive al acestora, fiind candidații pentru a deveni partea componentă a biochimiei „standard” pentru un pacient cu traumatism/traumatism sever/politraumatism.
10. Rezultatele studiului experimental precum și studiului clinic pilot ne impun să emitem unele ipoteze privind optimizarea tratamentului antiproteazic în cadrul traumatismului sever pentru diferite intervale de timp după traumatism, ipotezele elaborate vor fi testate în studiile ulterioare.
11. Totodată, componentele sistemului proteaze/antiproteaze au nevoie de completare cu indicatorii stresului oxidativ, ambele fiind eliberate de către celulele imunocompetente activate, modelele predictive elaborate, mai ales în cadrul studiului experimental necesită îmbunătățirea caracteristicilor.
12. De a prelua tehnica alternativă a pregătirii datelor (reducerea dimensiunii) cu extragerea și estimarea cantitativă a factorilor „latenți” pentru modelare în cadrul traumatismului sever având în vedere complexitatea problemei abordate și multitudinea covariatelor potențiale, analiza multivariată fiind instrumentul optimal de elaborare a modelelor predictive.
13. Considerând rezultatele cercetării, de a iniția *Registrul Național de Traumă* la baza clinică IMSP IMU – centrul național de traumă. Modelele uzuale validate precum și cele alternative elaborate/validate în cadrul studiului retro-prospectiv vor fi la baza registrului nou creat, fiind incorporate și calculate în mod implicit. Extinderea rețelei va fi posibilă doar după corespunderea sistemelor informaționale și după validarea modelelor propuse în alte instituții medicale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Injuries and violence: the facts. The magnitude and causes of injuries [online]. *World Health Organisation*, 2020. [citat 02.12.2020]. Disponibil: [https://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/key\\_facts/VIP\\_key\\_facts.pdf?ua=1](https://www.who.int/violence_injury_prevention/key_facts/VIP_key_facts.pdf?ua=1)
2. Leading Causes of Death and Injury [online]. *Centers for Disease, Control and Prevention* 2019. [citat 02.12.2020] Disponibil: <https://www.cdc.gov/injury/wisqars/LeadingCauses.html>.
3. Repartizarea decedațiilor după cauze deces, medii, sexe și grupe de vârstă [online]. *Biroul Național de Statistică a RM*. 2020. [citat 02.12.2020]. Disponibil: [https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice\\_POP\\_POP040/POP041400.px/](https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice_POP_POP040/POP041400.px/)
4. ARNAUT, O., CROITORU, D., GRABOVSCI, I., SANDRU, S. *Trauma scoring systems*. In: *Moldovan Medical Journal*. 2020, vol. 63, nr.1, pp 64-74. ISSN 2537-6381.
5. DENG Q. et al. Comparison of the ability to predict mortality between the injury severity score and the new injury severity score: A meta-analysis. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016 vol. 13, nr. 8, pp 1-12. ISSN 1660-4601.
6. STOICA, B., PAUN, S., TANASE, I., NEGOI, I., CHIOTOROIU, A., BEURAN, M. Probability of survival scores in different trauma registries: a systematic review. In: *Chirurgia*, 2016, vol. 111, nr 2, pp. 115–119. ISSN 1221-9118.
7. SELIVERSTOV, P. A., SHAPKIN, Y.G. Assessment of severity and prognosis of polytrauma outcome: The current state of the problem. In: *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2017, vol. 9, nr 2. ISSN 2076-4243.
8. SOBRINO, J., SHAFI, S. Timing and Causes of Death After Injuries. In: *Baylor University Medical Center proceedings*. 2013, vol. 26, nr 2, pp. 120–123. ISSN 0899-8280.
9. HEADLEY, A. S., TOLLEY, E., MEDURI, G. U. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. In: *Chest*. 1997, vol. 111, nr 5, pp. 1306–1321. ISSN 0012-3692.
10. RHEE, P. et al. Increasing trauma deaths in the United States. In: *Annals of Surgery*. 2014, vol. 260, nr 1, pp. 13–21. ISSN 0003-4932.
11. PALMER, C. S., GABBE B. J., CAMERON, P. A. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. In: *Injury*. 2016, vol. 47, nr 1, pp. 109–115. ISSN 0020-1383.
12. ALI ALI, B., LEFERING, R., FORTUN MORAL, M., BELZUNEGUI OTANO, T. Epidemiological comparison between the Navarra Major Trauma Registry and the German

- Trauma Registry (TR-DGU®). In: *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine Scand.* 2017, vol. 25, nr 1, pp. 1–12. ISSN 1757-7241.
13. FEMLING, J. K., WEST, S. D., HAUSWALD, E. K., GRESHAM, H. D., HALL, P. R. Nosocomial infections after severe trauma are associated with lower apolipoproteins B and AII. In: *The Journal of Trauma Acute Care Surgery.* 2013, vol. 74, nr 4, pp. 1067–1073. ISSN 2163-0755.
  14. MCCULLOUGH, A. L., HAYCOCK, J. C., FORWARD, D. P., MORAN, C. G. Early management of the severely injured major trauma patient. In: *British Journal of Anaesthesia.* 2014, vol. 113, nr 2, pp. 234–241. ISSN 0007-0912.
  15. WINFIELD, R. D. et al. Traditional resuscitative practices fail to resolve metabolic acidosis in morbidly obese patients after severe blunt trauma. In: *The Journal of Trauma Injury Infection and Critical Care.* 2010, vol. 68, nr 2, pp. 317–328. ISSN 1079-6061.
  16. SHARMA, P., UT, U., KUMARI, U., HOSPITAL, B., CANTT, D. International journal of scientific research a comparative study of injury severity score and new injury severity score as criteria for admission of trauma patients in a tertiary care centre . In: *Surgery.* 2019, nr 12, pp. 25–27. ISSN 0039-6060.
  17. HSIEH, C. H., CHEN, Y. C., HSU, S. Y., HSIEH, H. Y., CHIEN, P. C. Defining polytrauma by abbreviated injury scale  $\geq 3$  for a least two body regions is insufficient in terms of short-term outcome: A cross-sectional study at a level I trauma center. In: *Biomedical Journal.* 2018, vol. 41, nr 5, pp. 321–327. ISSN 2319-4170.
  18. RAU C. S. et al. Polytrauma defined by the new berlin definition: A validation test based on propensity-score matching approach. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2017, vol. 14, nr 9, pp. 4–13. ISSN 1661-7827.
  19. BUTCHER, N. E., ENNINGHORST, N., SISAK, K., BALOGH, Z. J. The definition of polytrauma: Variable interrater versus intrarater agreement - A prospective international study among trauma surgeons. In: *The Journal of Trauma Acute Care Surgery.* 2013, vol. 74, nr 3, pp. 884–889. ISSN 2163-0755.
  20. PAPE, H. C. et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new ‘Berlin definition. In: *The Journal of Trauma Acute Care Surgery.* 2014, vol. 77, nr 5, pp. 780–786. ISSN 2163-0755.
  21. FRENZEL, S., KRENN, P., HEINZ, T., NEGRIN, L. L. Does the applied polytrauma definition notably influence outcome and patient population? - a retrospective analysis. In: *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency. Medicine.* Aug 2017, vol. 25, nr 1, 87 p. ISSN 1757-7241.

22. GUNNING, A. C., LEENEN, L. P. H. Applicability of the predictors of the historical trauma score in the present Dutch trauma population: Modelling the TRISS predictors. In: *The Journal of Trauma Acute Care Surgery*. 2014, vol. 77, nr 4, pp. 614–619. ISSN 2163-0755
23. ICD-10-CM: *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification*. World Health Organisation. © 2020 [citat 02.12.2020]. Disponibil: <https://icd.codes/icd10cm>
24. CHAMPION, H. R. Trauma scoring. In: *Scandinavian Journal of Surgery*. 2002, vol. 91, nr 1, pp. 12–22. ISSN 1457-4969.
25. NEPALIUC I., BAJUREA, A. Politraumatismele la copil. Revista literaturii. In: *Analele Științifice (Asociația Chir. Pediatr. Univ. din RM)*. 2010, vol. 12, pp. 15–18. ISSN 1857-0631.
26. ROJNOVEANU, G., GHIDIRIM, G., GURGHIS, R. Diagnosticul și tratamentul leziunilor intestinului la pacienții cu politraumatisme. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2007, vol. 10, nr.1, pp. 57–64. ISSN 1857-0011.
27. PALADII, I. et al. Criteriile severității leziunilor în traumatismul asociat. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2015, vol. 49, nr 4, pp. 30–34. ISSN 1857-0011.
28. PLĂMĂDEALĂ, S., TĂZLĂVAN, T., CLIM, A., CONDRAȘOV, A. Coagulopatia în politraumă. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2010, vol. 26, nr 3, pp. 185–192. ISSN 1857-0011
29. CROITOR P. et al. Osteosinteza internă a fracturilor instabile a inelului pelvin. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2013, vol. 39, nr 3, pp. 158–160. ISSN 1857-0011.
30. ROJNOVEANU, G., GHIDIRIM, G., GURGHIS, R., GAFTON, V., ȚÂNȚARI, S. Tactica rațională medico-chirurgicală în leziunile traumatiche ale ficatului la pacienții cu politraumatisme. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2007, vol. 10, nr. 1 pp. 65–72. ISSN 1857-0011.
31. CIOBANU, G. Scorurile de severitate în managementul bolnavului politraumatizat critic. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale Numărul 1(15)*. 2008, vol. 1, pp. 27–33. ISSN 1857-0011.
32. NEPALIUC I., BAJUREA, A. Dificultăți de diagnostic și tratament în politraumatisme la copil. In: *Analele Științifice (Asociația Chir. Pediatr. Univ. din RM)*. 2011, vol. 14, nr 14, pp. 15–17. ISSN 1857-0631.
33. PASCARI, V. Unii algoritmi evolutivi și medico – curativi a pacienților politraumatizați cu fracturi multiple a locomotorului. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu*. 2010, vol. 4, nr 11, pp. 272–280. ISSN 1857-1719.

34. HÎNCOTA, D. Damage control orthopedic surgery la pacienți cu fracturi ale femurului distal în politraumatisme. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2011, vol. 2, pp. 170–173. ISSN 1857-0011.
35. CROITOR, P., KUSTUROV, V., KUSTUROVA, A., HÎNCOTA, D. Controlul leziunilor (damage control) în tratamentul pacienților politraumatizați (Revista literaturii). In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2013, nr 3, pp. 151–155. ISSN 1857-0011.
36. CROITOR P., KUSTUROV, V., KUSTUROVA, A., HÎNCOTA, D., ȚURCANU, I. Fracturile instabile a inelului pelvin. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale*. 2012, vol. 3, pp. 125–128. ISSN 1857-0011
37. PALADII, I., GHIDIRIM, G., KUSTUROV, V., VIZITIU, A., ȘOR, E. Evaluarea gravității leziunilor și prognosticul în traumatismul complicat cu hemoragie retroperitoneală. In: *Bul. Acad. Științe a Mold. Științe Medicale Numărul 1(33)*. 2012, vol. 33, nr 1, pp. 253–257. ISSN 1857-0011.
38. LEFERING, R. Trauma scoring systems. In: *Current Opinion in Critical Care*. 2012, vol. 18, nr 6, pp. 637–640. ISSN 1070-5295.
39. ARNAUT, O., ROJNOVEANU, GH., SANDRU, S. Validarea New Injury Severity Score în traumatismele severe în cadrul sistemului medical autohton. In: *Arta Medica*. 2019, vol. 72, nr 3, pp. 8–9. ISSN 1810-1852.
40. ARNAUT, O. Survival predictive models in severe trauma patients transportation within Moldovan medical system. In: *Moldovan Medical Journal*. 2019, vol. 62, nr 4, pp. 39–44. ISSN: 2537-6373.
41. WANG, X., GU, X., ZHANG, Z., QIU, F., ZHANG, K. The natural logarithm transforms the abbreviated injury scale and improves accuracy scoring. In: *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2012, vol. 18, nr 6, pp. 483–489. ISSN 1307-7945.
42. KUO, S. C. H., KUO, P. J., CHEN, Y. C., CHIEN, P. C., HSIEH, H. Y., HSIEH, C. H. Comparison of the new Exponential Injury Severity Score with the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score in trauma patients: A cross-sectional study. In: *PLoS One*. 2017, vol. 12, nr 11, pp. 1–12. ISSN 1932-6203.
43. COPEL, W.S., CHAMPION, H.R., SACCO, W.J., LAWNICK, M.M., GANN, D.S., GENNARELLI, T., MACKENZIE, E. Progress in characterizing anatomic injury. In: *The Journal of Trauma*. 1990, vol. 30, nr 10, pp. 1200–7. ISSN 2163-0755.
44. LEFERING, R. Development and validation of the Revised injury severity classification score for severely injured patients. In: *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2009, vol. 35, nr 5, pp. 437–447. ISSN 1863-9933.



45. GLANCE, L. G., OSLER, T. M., MUKAMEL, D.B., MEREDITH, W., WAGNER, J., DICK, A. W. TPM-ICD9: A trauma mortality prediction model based on ICD-9-CM codes. In: *Annals of Surgery*. 2009, vol. 249, nr 6, pp. 1032–1039. ISSN 0003-4932.
46. WANG, M., WU, D., QIU, W., WANG, W., ZENG, Y., SHEN, Y. An injury mortality prediction based on the anatomic injury scale. In: *Medicine (United States)*. 2017, vol. 96, nr 35. ISSN 0025-7974.
47. WANG, M., QIU, W., ZENG, Y., FAN, W., LIAN, X., SHEN, Y. IMP-ICDX: An injury mortality prediction based on ICD-10-CM codes. In: *World Journal of Emergency Surgery*. 2019, vol. 14, nr 1, pp. 1–7. ISSN 1749-7922.
48. OSLER, T., RUTLEDGE, R., DEIS J. ICISS: an international classification of disease-9 based injury severity score. In: *Journal of Trauma*. 1996, vol. 41, nr 3, pp. 380–6. ISSN 0022-5282.
49. DAVIE, G., CRYER, C., LANGLEY, J. Improving the predictive ability of the ICD-based Injury Severity Score. In: *Injury Prevention*. 2008, vol. 14, nr 4, pp. 250–255. ISSN 1475-5785.
50. KUNITAKE, R. C., KORNBLITH, L. Z., COHEN, M. J., CALLCUT, R. A. Trauma Early Mortality Prediction Tool (TEMPT) for assessing 28-day mortality. In: *Trauma Surgery and Acute Care Open*. 2018, vol. 3, nr 1, p. e000131. ISSN 2397-5776.
51. SARTORIUS D. et al. Mechanism, Glasgow Coma Scale, Age, and Arterial Pressure (MGAP): A new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients,. In: *Critical Care Medicine*. 2010, vol. 38, nr 3, pp. 831–837. ISSN 0090-3493.
52. KONDO, Y., ABE, T., KOHSHI, K., TOKUDA, Y., COOK, E. F. KUKITA, I. Revised trauma scoring system to predict in-hospital mortality in the emergency department: Glasgow Coma Scale, Age, and Systolic Blood Pressure score. In: *Critical Care*. 2011, vol. 15, nr 4, p. R191. ISSN 1364-8535.
53. REITH, F. C. M., LINGSMA, H. F., GABBE, B. J., LECKY, F. E., ROBERTS, I., MAAS, A. I. R. Differential effects of the Glasgow Coma Scale Score and its Components: An analysis of 54,069 patients with traumatic brain injury. In: *Injury*. 2017, vol. 48, nr 9, pp. 1932–1943. ISSN 0020-1383.
54. WEEKS, S. R. et al. Is the Kampala Trauma Score an effective predictor of mortality in low-resource settings? A comparison of multiple trauma severity scores. In: *World journal of surgery*. 2014, vol. 38, nr 8, pp. 1905–1911. ISSN 0364-2313.
55. WEEKS S. R. et al. A modified Kampala trauma score (KTS) effectively predicts mortality in trauma patients. In: *Injury*. 2016, vol. 47, nr 1, pp. 125–129. ISSN 0020-1383.

56. LE GALL JR S. F., LEMESHOW, S. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. In: *JAMA*. 1993, vol. 270, nr 24, pp. 2957–63. ISSN 0098-7484.
57. MORENO, R.P. et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. In: *Intensive Care Medicine*. 2005, vol. 31, nr 10, pp. 1345–1355. ISSN 0342-4642.
58. JONES, A.E., TRZECIAK, S., KLINE, J. A. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. In: *Critical Care Medicine*. 2009, vol. 37, nr 5, pp. 1649–1654. ISSN 0090-3493.
59. MEDLEJ, K. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Score. In: *Emergency Medicine Journal*. 2018, nr 10, pp. 1–6. ISSN 1472-0205.
60. WAGNER, D. P., DRAPER, E. A. APACHE II and Medicare Reimburesement. 1984. ISSN 2159-0354.
61. KNAUS WA, Z. J., DRAPER EA, WAGNER DP. APACHE II: a severity of disease classification system. In: *Critical Care Medicine*. 1985, vol. 13, nr 10, pp. 818–29. ISSN 0090-3493.
62. CHAMPION, H.R., SACCO, W. J., COPES, W.S., GANN, D. S., GENNARELLI, T. A., FLANAGAN, M. E. A revision of the trauma score. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 1989, vol. 29, nr 5, pp. 623–629. ISSN 0022-5282.
63. LICHTVELD, R. A., SPIJKERS, A. T. E., HOOGENDOORN, J. M., PANHUIZEN, I. F., C. VAN DER WERKEN. Triage Revised Trauma Score change between first assessment and arrival at the hospital to predict mortality. In: *International Journal of Emergency Medicine*. 2008, vol. 1, nr 1, pp. 21–26. ISSN 1865-1380.
64. GNASS I. et al. Assessment of patient-reported outcomes after polytrauma: Protocol for a systematic review. In: *BMJ Open*. 2018, vol. 8, nr 3, pp. 1–4. ISSN 2044-6055.
65. HIGGINS, T. L., TERES, D., COPES, W. S., NATHANSON, B. H., STARK, M., KRAMER, A. A. Assessing contemporary intensive care unit outcome: An updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). In: *Critical Care Medicine*. 2007, vol. 35, nr 3, pp. 827–835. ISSN 0090-3493.
66. AL WEST, T., RIVARA, F. P., CUMMINGS, P., JURKOVICH, G. J., MAIER, R. V. Harborview assessment for risk of mortality: An improved measure of injury severity on the basis of ICD-9-CM. In: *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2000, vol. 49, nr 3, pp. 530–541. ISSN 0022-5282.

67. DOMINGUES, C DE A., COIMBRA, R., POGGETTI, R. S., NOGUEIRA, L DE S., R. M. C. DE SOUSA. New Trauma and Injury Severity Score (TRISS) adjustments for survival prediction. In: *World Journal of Emergency Surgery*. 2018, vol. 13, nr 1, pp. 1–6. ISSN 1749-7922.
68. KIM, Y. J. Injury severity scoring systems: A review of application to practice. In: *Nursing in Critical Care*. 2012, vol. 17, nr 3, pp. 138–150. ISSN 1478-5153.
69. RAJ R., et al. Validation of the revised injury severity classification score in patients with moderate-to-severe traumatic brain injury. In: *Injury*. 2015, vol. 46, nr 1, pp. 86–93. ISSN 0020-1383.
70. SKAGA, N. O., EKEN, T., SØVIK, S. Validating performance of TRISS, TARN and NORMIT survival prediction models in a Norwegian trauma population. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2018 vol. 62, nr 2, pp. 253–266. ISSN 0001-5172.
71. TARN: Trauma Audit and Research Network. University of Manchester [online] 2020 [citat 2.12.2020]. Disponibil: <https://www.tarn.ac.uk/Home.aspx>.
72. TARN Calculator: Trauma Audit and Research Network Calculator. University of Manchester [online] 2020 [citat 2.12.2020]. Disponibil: <https://www.tarn.ac.uk/Content.aspx?c=3521>.
73. HUBER-WAGNER S. et al. The sequential trauma score - A new instrument for the sequential mortality prediction in major trauma. In: *European Journal of Medical Research*. 2010, vol. 15, nr. 5, pp. 185–195. ISSN 0949-2321.
74. LAYTIN A. D. et al. Comparing traditional and novel injury scoring systems in a US level-I trauma center: an opportunity for improved injury surveillance in low- and middle-income countries. In: *Journal of Surgical Research*. 2017, vol. 215, pp. 60–66. ISSN 0022-4804.
75. TAN, J.H., CHOR, H., TAN, L., NOH, N. A., MOHAMAD, Y., ALWI, R. I. Validation of the trauma mortality prediction scores from a Malaysian population. In: *Burns Trauma*. 2017, vol. 37, nr.5, pp. 1–6. ISSN 2321-3876.
76. CHEN, W. S., LEE, S. W. H., JAMALUDDIN, S., WONG, C. P. Comparison of Trauma and Injury Severity Score model with alternative approach in outcome prediction in trauma using National Trauma Database in Malaysia. In: *Trauma (United Kingdom)*. 2017, vol. 19, nr 2, pp. 103–112. ISSN 1460-4086.
77. CHAN, C. K. O., YAU, K. K. W., CHEUNG, M. T. Trauma survival prediction in Asian population: A modification of TRISS to improve accuracy. In: *The Journal of Emergency Medicine*. 2014, vol. 31, nr 2, pp. 126–133. ISSN 0736-4679.

78. NASSAR, A. P., et al. Caution when using prognostic models: A prospective comparison of 3 recent prognostic models. In: *Journal of Critical Care*. 2012, vol. 27, nr 4, pp. 423.e1-423.e7. ISSN 0883-9441.
79. SMITH, B. P., GOLDBERG, A. J., GAUGHAN, J. P., SEAMON, M. J. A comparison of Injury Severity Score and New Injury Severity Score after penetrating trauma: A prospective analysis. In: *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015, vol. 79, nr 2, pp. 269–274. ISSN 2163-0755.
80. ROY, N. et al. Validation of international trauma scoring systems in urban trauma centres in India. In: *Injury*. 2016 vol. 47, nr 11, pp. 2459–2464. ISSN 0020-1383.
81. COLLINS, G. S., REITSMA, J. B., ALTMAN, D. G., MOONS, K. G. M. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis ( TRIPOD ): The TRIPOD statement. In: *British Journal of Cancer*. 2015, vol. 112, nr 2, pp. 251–259. ISSN 0007-0920.
82. MACASKILL, P., STEYERBERG, E. W., VICKERS, A. J., RANSOHOFF, D. F., COLLINS, G. S. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis ( TRIPOD ): Explanation and Elaboration. In: *European Journal of Clinical Investigation*. 2015, vol. 2, nr. 32. ISSN 0014-2972.
83. ARNAUT, O., GRABOVSKI, I. Albumina ca factor de prognostic în evoluția ards cauzat de politraumatism. In: *Culegerea de rezumate a Conferinței științifice naționale cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și inovare”*, 7-8 noiembrie 2019, Chișinău, Moldova, pp 40-43. ISBN 978-9975-149-46-4.
84. ARNAUT, O., BALTAGA, R., ROJNOVEANU, G., SHANDRU, S. Is a2-macroglobulin a new biomarker for ards occurrence in polytrauma patients? In: *Abstracts for the 19th European Congress of Trauma and Emergency Surgery*, May, 6-8, 2018, Valencia, Spain, p 321. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0934-7>.
85. ARNAUT O., SANDRU S., SAULEA A., GRABOVSKI I., ROJNOVEANU G. The Cathepsin D as a Potential Biomarker for Survival Rate in Polytrauma. Pilot Research. In: *Tiginyanu I., Sontea V., Railean S. (eds) 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings*, 2019, vol 77, p213. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6\\_124](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_124). ISBN 978-3-030-31865-9.
86. LORD JM, L. R., MIDWINTER, MJ, CHEN, YF, BELLI A, BROHI, K, KOVACS, EJ, KOENDERMAN, L, KUBES, P. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. In: *Lancet*. 2014, vol. 384, nr 9952, pp. 1455–1465. ISSN 0140-6736.

87. OSUKA, A., OGURA, H., UEYAMA, M., SHIMAZU, T., LEDERER, J. A. Immune response to traumatic injury: harmony and discordance of immune system homeostasis. In: *Acute medicine and surgery*. 2014, vol , nr. 2, pp. 63–69. ISSN 2052-8817.
88. BORTOLOTTI, P., FAURE, E., KIPNIS, E. Inflammasomes in Tissue Damages and Immune Disorders After Trauma. In: *Frontiers in Immunology*. 2018, vol. 9, nr August, pp. 1–17. ISSN 1664-3224.
89. ACEVEDO, JENNIFER, M. C., SRINIVASAN, MARIA, PONCE, MARIO, ROSERO, SAMUEL, AMELINCKX, ADRIANA, WHITNEY, PHILIP, CAMPOS, MICHAEL. Protease-antiprotease imbalance in airway secretions in subjects with acute respiratory failure. In: *European Respiratory Journal*. 2012, vol. 40, pp. 7–8. ISSN 0903-1936.
90. LAI, W. H. et al. Post-traumatic acute kidney injury: A cross-sectional study of trauma patients. In: *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. Med.* 2016, vol. 24, nr 1, pp. 1–7. ISSN 1757-7241.
91. SHASHI, RAMAIAH, H. J. K. Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Acute Inflammatory. In: *Toxicologic Pathology*. 2007, vol. 35, pp. 757–766. ISSN: 0192-6233.
92. GANDO, S., OTOMO, Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. In: *Critical Care*. 2015, vol. 19, nr. 1, pp. 1–11. ISSN 1364-8535.
93. TURINO, G. M. The origins of a concept: The protease-antiprotease imbalance hypothesis. In: *Chest*. 2002, vol. 122, nr. 3, pp. 1058–1060. ISSN 0012-3692.
94. LOMAS, D. A. Does protease-antiprotease imbalance explain Chronic obstructive pulmonary disease?. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2016, vol. 13, nr. April, pp. S130–S137. ISSN 1535-4970.
95. ELDER, A. S. F., SACCONI, G. T. P., DIXON, D. L. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms underlying augmented secondary injury. In: *Pancreatology*. 2012, vol. 12, nr. 1, pp. 49–56. ISSN 1424-3903.
96. BIANCHI, M. E. et al. Plasma Neutrophil Elastase and Elafin as Prognostic Biomarker for Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Survival and Longitudinal Prospective Observation Study. In: *Journal of Infection*. 2017, vol. 44, nr. 10, pp. 1584–1797. ISSN 0163-4453.
97. BRUSSELLE, G. G., VAN BRAECKEL, E. Sputum neutrophil elastase as a biomarker for disease activity in bronchiectasis, In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017, vol. 195, nr. 10, pp. 1289–1291. ISSN 1535-4970.

98. LEE W. L., DOWNEY, G. P. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Sep. 2001, vol. 164, nr. 5, pp. 896–904. ISSN 1535-4970.
99. ARNAUT, O. *Politraumatism complicat cu sindrom de detresă respiratorie acută. Modelare experimentală și predictivă*. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina”, 2019. ISBN 978-9975-82-121-6.
100. BARRETT, C. D, et al. Human neutrophil elastase mediates fibrinolysis shutdown through competitive degradation of plasminogen and generation of angiostatin. In: *The journal of trauma and acute care surgery*. 2017, vol. 83, nr. 6, pp. 1053–1061. ISSN 2163-0755.
101. TATI R. et al. Neutrophil Protease Cleavage of Von Willebrand Factor in Glomeruli – An Anti-thrombotic Mechanism in the Kidney. In: *EBioMedicine*. 2017, vol. 16, pp. 302–311. ISSN 2352-3964.
102. DONNELLY, S. C. et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. In: *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995, vol. 151, nr. 5, pp. 1428–1433. ISSN 1535-4970.
103. BANK, U., REINHOLD, D., SCHNEEMILCH, C., KUNZ, D., SYNOWITZ, H. J., ANSORGE, S. Selective proteolytic cleavage of IL-2 receptor and IL-6 receptor ligand binding chains by neutrophil-derived serine proteases at foci of inflammation. In: *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 1999, vol. 19, nr. 11, pp. 1277–1287. ISSN 1079-9907
104. YANG, Z. W., MENG, X. X., & XU, P. (2015). Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. In: *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015, vol. 19, nr. 11, pp. 2513–2520. ISSN 1582-1838
105. SHAH, D., MITAL, K. The Role of Trypsin:Chymotrypsin in Tissue Repair. In: *Advances in Therapy*. 2018, vol. 35, nr. 1, pp. 31–42. ISSN 1865-8652.
106. MILLER, R. R., DE YOUNG, D. V., PAXINOS, J. Enzymes for trauma. In: *Postgraduate Medical Journal*. 1970, vol. 46, nr. 533, pp. 154–156. ISSN 0032-5473.
107. KORKMAZ, B., MARSHALL S. H., , DIETER, E. J., GAUTHIER, F. Neutrophil Elastase, Proteinase 3, and Cathepsin G as Therapeutic Targets in Human Disease. In: *Pharmacological Reviews*. 2010, vol. 62, nr. 4, pp. 726–759. ISSN 0031-6997.
108. GREENE, C. M., MCELVANEY, N. G. Proteases and antiproteases in chronic neutrophilic lung disease - Relevance to drug discovery. In: *British Journal of Pharmacology*. 2009, vol. 158, nr. 4, pp. 1048–1058. ISSN 0007-1188.

109. XIONG, L. SUN, S. LIU, X. ZHU, Z. TENG, J. YAN. The Protective Roles of Urinary Trypsin Inhibitor in Brain Injury Following Fat Embolism Syndrome in a Rat Model. In: *Cell Transplantation*. 2019, vol. 28, nr. 6, pp. 704–712. ISSN 0963-6897
110. GAO, S., ZHU, H., ZUO, X., LUO, H. Cathepsin g and its role in inflammation and autoimmune diseases. In: *The Archives of Rheumatology*. 2018, vol. 33, nr. 4, pp. 748–749. ISSN 2148-5046.
111. GALE, A. J., ROZENSHTEYN, D. Cathepsin G, a leukocyte protease, activates coagulation factor VIII. In: *Thrombosis and haemostasis*. 2008, vol. 99, nr. 1, pp. 44–51. ISSN 0340-6245.
112. FARADAY, N. et al. Cathepsin G-Dependent Modulation of Platelet Thrombus Formation In Vivo by Blood Neutrophils. In: *PLOS One*. 2013, vol. 8, nr. 8. ISSN 1932-6203.
113. CAMPANELLI, D., DETMERS, P. A., NATHAN, C. F., CABAY, J. E. Azurocidin and a homologous serine protease from neutrophils. Differential antimicrobial and proteolytic properties. In: *Journal of Clinical Investigation*. 1990, vol. 85, nr. 3, pp. 904–915. ISSN 0021-9738.
114. BURGNER, S. S., LEBORGNE, N.G.F., SNIPAS, S. J., SALVESEN, G. S., BIRD, P. I., BENARAF, C. Cathepsin G Inhibition by Serpinb1 and Serpinb6 Prevents Programmed Necrosis in Neutrophils and Monocytes and Reduces GSDMD-Driven Inflammation. In: *Cell Reports*. 2019, vol. 27, nr. 12, pp. 3646-3656.e5. ISSN 2211-1247.
115. HANNILA, S. S. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI): Emerging Roles in CNS Trauma and Repair. In: *The Neuroscientist*. 2015, vol. 21, nr 6, pp. 630–636. ISSN 1073-8584
116. MAHMOOD, N., MIHALCIOIU, C., RABBANI, S. A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): Diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. In: *Frontiers in Oncology*. 2018, vol. 8, nr. FEB. ISSN 2234-9438.
117. KOMISSAROV, A., STANKOWSKA, D., KRUPA, A., FUDALA, R., FLOROVA, G., FLORENCE, J. M., FOL, M., ALLEN, T. C., IDELL, S., MATTHAY, M. A., KURDOWSKA, A. K. Novel aspects of urokinase function in the injured lung: role of  $\alpha$ 2-macroglobulin. In: *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012, vol. 303, nr 12, pp. 1037–1045. ISSN 1040-0605.
118. DE GARAVILLA, L., HELLMAN, L. L. Extended cleavage specificity of the mast cell chymase from the crab-eating macaque ( *Macaca fascicularis* ): an interesting animal model for the analysis of the function of the human mast cell chymase. In: *International Immunology*. 2012, vol. 24, nr. 12, pp. 771–782. ISSN 0953-8178.

119. HYUN, S. W. et al. The NEU1-selective sialidase inhibitor, C9-butyl-amide-DANA, blocks sialidase activity and NEU1-mediated bioactivities in human lung in vitro and murine lung in vivo. In: *Glycobiology*, 2016, vol. 26, nr. 8, pp. 834–849. ISSN 1460-2423.
120. PETRERA, A. et al. Proteomic Profiling of Cardiomyocyte-Specific Cathepsin A Overexpression Links Cathepsin A to the Oxidative Stress Response. In: *Journal of Proteome Research*. 2016, vol. 15, nr. 9, pp. 3188–3195. ISSN 1535-3893.
121. HUBER-LANG, M. et al. Cathepsin D is released after severe tissue trauma in vivo and is capable of generating C5a in vitro. In: *Molecular Immunology*. 2012, vol. 50, nr. 1–2, pp. 60–65. ISSN 0161-5890.
122. HOOK, G., J. S. JACOBSEN, J. S., GRABSTEIN, K., M. KINDY, M., HOOK, V. Cathepsin B is a new drug target for traumatic brain injury therapeutics: Evidence for E64d as a promising lead drug candidate. In: *Frontiers in Neurology*. 2015, vol. 6, nr. SEP, pp. 1–27. ISSN 1664-2295.
123. LIU, Q. et al. Cathepsin C promotes microglia M1 polarization and aggravates neuroinflammation via activation of Ca<sup>2+</sup>-dependent PKC/p38MAPK/NF-κB pathway. In: *Journal of Neuroinflammation*. 2019, vol. 16, nr. 1, pp. 1–18. ISSN 1742-2094.
124. FARGES, M. C et al. Increased muscle proteolysis after local trauma mainly reflects macrophage-associated lysosomal proteolysis. In: *American journal of physiology - endocrinology and metabolism*. 2002, vol. 282, nr. 2 45-2, pp. 326–335. Print ISSN 0193-1849.
125. KIRSCHKE, H. Cathepsin H. In: *Handbook of Proteolytic Enzymes.*, 2013, vol. 2, nr. Chapter 406, pp. 1795–1800. ISBN 9780120793716.
126. TURK, B., TURK, D., SALVESEN, G. S. Regulating cysteine protease activity: essential role of protease inhibitors as guardians and regulators. In: *Current Pharmaceutical Design*. 2002, vol. 8, nr. 18, pp. 1623–1637. ISSN 1381-6128.
127. FRÖHLICH, E., SCHLAGENHAUFF, B., MÖHRLE, M., WEBER, E., KLESSEN, C., RASSNER, G. Activity, expression, and transcription rate of the cathepsins B, D, H, and L in cutaneous malignant melanoma. In: *The Cancer Journal*. Mar 2001, vol. 91, nr. 5, pp. 972–982. ISSN 1528-9117.
128. CAI, J. et al. Cathepsin L promotes vascular intimal hyperplasia after arterial injury. In: *Molecular Medicine*. 2017, vol. 23, pp. 92–100. ISSN 1528-3658.
129. LENG Y. P. et al. l-Homocysteine-induced cathepsin V mediates the vascular endothelial inflammation in hyperhomocysteinaemia. In: *British Journal of Pharmacology*. 2018, vol. 175, nr. 8, pp. 1157–1172. ISSN 0007-1188.



130. CASERMAN, S., KENIG, S., SLOANE, B. F., LAH, T. T. Cathepsin L splice variants in human breast cell lines. In: *Biological Chemistry*. May 2006, vol. 387, nr. 5, pp. 629–634. ISSN 1431-6730.
131. FRADE, R., ROUSSELET, N., JEAN, D. Intratumoral gene delivery of anti-cathepsin L single-chain variable fragment by lentiviral vector inhibits tumor progression induced by human melanoma cells. In: *Cancer Gene Therapy*. Sep 2008, vol. 15, nr. 9, pp. 591–604. ISSN 0929-1903.
132. SEVENICH, L., HAGEMANN, S., STOECKLE, C., TOLOSA, E., PETERS, C., REINHECKEL, T. Expression of human cathepsin L or human cathepsin V in mouse thymus mediates positive selection of T helper cells in cathepsin L knock-out mice. In: *Biochimie*. Nov 2010, vol. 92, nr. 11, pp. 1674–1680. ISSN 0300-9084.
133. KANBAK G. et al. The neuroprotective effect of acute moderate alcohol consumption on caspase-3 mediated neuroapoptosis in traumatic brain injury: The role of lysosomal cathepsin L and nitric oxide. In: *Gene*. 2013, vol. 512, nr. 2, pp. 492–495. ISSN 0378-1119.
134. DANA D., PATHAK, S. K. *A review of small molecule inhibitors and functional probes of human cathepsin L*. 2020. In: *Molecules*. Vol. 25, nr. 3. ISSN 1420-3049.
135. ZHOU Y., ET AL. Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) Expression in Rat Spinal Cord Injury Model. In: *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2014, vol. 34, nr. 8, pp. 1151–1163. ISSN 0272-4340.
136. HAO, W., ZHANG, M. LI, Y., ZHANG, C., XUE, Y. Expressions of MMP-12, TIMP-4, and neutrophil elastase in PBMCs and exhaled breath condensate in patients with COPD and their relationships with disease severity and acute exacerbations. In: *Journal of Immunology Research*. 2019, vol. 2019. ISSN 2314-8861.
137. GIOIA, M. et al. The Collagen Binding Domain of Gelatinase A Modulates Degradation of Collagen IV by Gelatinase B. In: *Journal of Molecular Biology*. 2009 vol. 386, nr. 2, pp. 419–434. ISSN 0022-2836.
138. GROSSETETE, M., PHELPS, J., ARKO, L., YONAS, H., ROSENBERG, G. A. Elevation of matrix metalloproteinases 3 and 9 in cerebrospinal fluid and blood in patients with severe traumatic brain injury. In: *Neurosurgery*, 2009, vol. 65, nr. 4, pp. 702–708. ISSN 1524-4040.
139. HÄSTBACKA, J. et al. Matrix metalloproteinases -8 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in burn patients. A prospective observational study. In: *PLoS One*. 2015, vol. 10, nr. 5, pp. 1–18. ISSN 1932-6203.

140. SHARMA, R., ROSENBERG, A., BENNETT, E. R., LASKOWITZ, D. T., ACHESON, S. K. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury. In: *PLOS One*, 2017, vol. 12, nr. 3, pp. 1–18. ISSN 2049-3630.
141. MARTURANO A. et al. Development of anti-matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) nanobodies as potential therapeutic and diagnostic tools,” *Nanomedicine Nanotechnology*. In: *Biology and Medicine*. 2020, vol. 24, no. xxxx, p. 102103. ISSN 0974-8369.
142. ZHANG S. et al. Distinct roles for metalloproteinases during traumatic brain injury. In: *Neurochemistry International*. 2016, vol. 96, pp. 46–55. ISSN 0197-0186.
143. YU, T. S., LI, Z., ZHAO, R., ZHANG, Y., ZHANG, Z. H., GUAN, D. W. Time-dependent Expression of MMP-2 and TIMP-2 after Rats Skeletal Muscle Contusion and Their Application to Determine Wound Age. In: *Journal of Forensic Sciences*. 2016, vol. 61, nr. 2, pp. 527–533. Online ISSN 1556-4029.
144. MOMI, S., et al. Loss of matrix metalloproteinase 2 in platelets reduces arterial thrombosis in vivo, In: *Journal of Experimental Medicine*. 2009, vol. 206, nr. 11, pp. 2365–2379. ISSN: 0022-1007.
145. MOGHADDAM, A. et al. Exploratory study to suggest the possibility of MMP-8 and MMP-9 serum levels as early markers for remission after traumatic spinal cord injury. In: *Spinal Cord*. 2017, vol. 55, nr. 1, pp. 8–15. ISSN 1476-5624.
146. DAVEY, A., MCAULEY, D. F. O’KANE, C. M. Matrix metalloproteinases in acute lung injury: Mediators of injury and drivers of repair. In: *European Respiratory Journal*. 2011, vol. 38,
147. WIGGINS-DOHLVIK K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits burn-induced derangements and hyperpermeability in microvascular endothelial cells Presented as poster presentation at the American Pediatric Surgical Association 45th Annual Meeting, May 29 to June 1, 2014. In: *The American Journal of Surgery*. 2016, vol. 211, nr. 1, pp. 197–205. ISSN 0002-9610.
148. NAGY, B. et al. Dynamic changes of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 after burn injury. In: *Journal of Critical Care*. 2015, vol. 30, nr. 1, pp. 162–166. ISSN: 0883-9441.
149. BUSS, A. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in human traumatic spinal cord injury. In: *BMC Neurology*. 2007, vol. 7, pp. 1–12. ISSN 1471-2377.
150. LORENTE, L. et al. Persistently high circulating tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels in non-survivor brain trauma injury patients. In: *Journal of Critical Care*. 2019, vol. 51, pp. 117–121. ISSN 0883-9441.

151. NERUSU, K. C., WARNER, R. L., BHAGAVATHULA, N., SHANNON, D., JOHNSON, K. J., VARANI, J. Matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) in acute inflammatory tissue injury. In: *Experimental and Molecular Pathology*. 2007, vol. 83, nr. 2, pp. 169–176. ISSN 0014-4800.
152. LI, Y., ZHAO, M., XIAO, W. KLF15 Regulates the Expression of MMP-3 in Human Chondrocytes, In: *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2018, vol. 38, nr. 8, pp. 356–362. ISSN 1079-9907.
153. KONTTINEN Y. T. et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: Different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999, vol. 58, nr. 11, pp. 691–697. ISSN 0003-4967.
154. CRAIG, V. J., ZHANG, L., HAGOOD, J. S., OWEN, C. A. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for idiopathic pulmonary fibrosis, In: *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015, vol. 53, nr. 5, pp. 585–600. ISSN 1044-1549.
155. NAVARRO-OVIEDO M. et al. MMP10 Promotes Efficient Thrombolysis After Ischemic Stroke in Mice with Induced Diabetes. In: *Transl. Stroke Res*. 2019, vol. 10, nr. 4, pp. 389–401. ISSN 1868-4483.
156. MCMAHAN RS, P. W., BIRKLAND, TP, SMIGIEL, KS, VANDIVORT, TC, ROHANI, MG, MANICONE, AM, MCGUIRE, JK, GHARIB, SA. Stromelysin-2 (MMP10) Moderates Inflammation by Controlling Macrophage Activation. In: *Journal of Immunology*. 2016, vol. 197, nr. 3, pp. 899–909. ISSN 1550-6606.
157. GUILFOYLE, M. R., CARPENTER, K. L. H., HELMY, A., PICKARD, J. D., MENON, D. K., HUTCHINSON, P. J. A. Matrix metalloproteinase expression in contusional traumatic brain injury: A paired microdialysis study. *Journal of Neurotrauma*. 2015, vol. 32, nr. 20, pp. 1553–1559. ISSN 0897-7151.
158. GUÉRIN, E., LUDWIG, M.G., BASSET, P., ANGLARD, P. Stromelysin-3 induction and interstitial collagenase repression by retinoic acid: Therapeutical implication of receptor-selective retinoids dissociating transactivation and AP-1-mediated transrepression. In: *Journal of Biological Chemistry*. 1997, vol. 272, nr. 17, pp. 11088–11095. ISSN 0021-9258.
159. LIJNEN, H. R., VAN HOEF, B., VANLINTHOUT, I., VERSTREKEN, M., RIO, M.C., COLLEN, D. Accelerated neointima formation after vascular injury in mice with stromelysin-3 (MMP-11) gene inactivation. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999, vol. 19, nr. 12, pp. 2863–2870. ISSN 1079-5642.
160. ANDERSON, I. C. et al. Stromelysin-3 Is Overexpressed by Stromal Elements in Primary Non-Small Cell Lung Cancers and Regulated by Retinoic Acid in Pulmonary Fibroblasts. *Cancer Research*. 1995, vol. 55, nr. 18, pp. 4120–4126. ISSN 1538-7445.

161. ASTROM, P. *Regulatory mechanisms mediating matrix metalloproteinase-8 effects in oral tissue repair and tongue cancer*. 2014. ISSN 0355-3221.
162. HALPERT, I. et al. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996, vol. 93, nr. 18, pp. 9748–9753. ISSN 0027-8424.
163. ARISTORENA, M. et al. MMP-12, secreted by pro-inflammatory macrophages, targets endoglin in human macrophages and endothelial cells. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, vol. 20, nr. 12. ISSN 1661-6596.
164. CHAPMAN, K. R., CHOROSTOWSKA-WYNIMKO, J., KOCZULLA, A. R., FERRAROTTI, I., MCELVANEY, N. G. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: Recent developments and clinical implications. In: *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018, vol. 13, pp. 419–432. ISSN 1176-9106.
165. CHIUCHIOLO, M. J., CRYSTAL, R. G. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency lung disease. In: *Annals of the American Thoracic Society*, vol. 13, nr. August, pp. S352–S369. ISSN 1943-5665.
166. SARABHAI, T. et al. Serum  $\alpha$ -1 Antitrypsin (AAT) antagonizes intrinsic apoptosis induction in neutrophils from patients with systemic inflammatory response syndrome. In: *PLOS One*. 2017, vol. 12, nr. 5, pp. 1–18. ISSN 2049-3630.
167. HAUSMANN, R., BETZ, P. Course of glial immunoreactivity for vimentin, tenascin and  $\alpha$ 1-antichymotrypsin after traumatic injury to human brain. In: *International Journal of Legal Medicine*. 2001, vol. 114, nr. 6, pp. 338–342. ISSN 0937-9827.
168. BERGMAN, D. et al. Synthesis of  $\alpha$ 1-antichymotrypsin and  $\alpha$ 1-antitrypsin by human trophoblast. In: *Pediatric Research*. 1993, vol. 34, nr. 3, pp. 312–317. ISSN 0031-3998.
169. REHMAN, A. A., AHSAN, H. Alpha-2-Macroglobulin: a physiological guardian. In: *Journal of Cellular Physiology*, vol. 228, nr. 8, 19 October 2012. ISSN 0021-9541
170. HONORÉ, S. et al. Beneficial effect of an inhibitor of leukocyte elastase (EPI-hNE-4) in presence of repeated lung injuries. In: *Shock*. 2004, vol. 22, nr. 2, pp. 131–136. ISSN 1073-2322.
171. ZHANG, S., YU, R., ZHANG, Y., CHEN, K. Cytoprotective effects of urinary trypsin inhibitor on astrocytes injured by sustained compression. In: *Molecular Biology Reports*. 2014, vol. 41, nr. 3, pp. 1311–1316. ISSN 0301-4851.

172. WILLIAMS, S. E., BROWN, T. I., ROGHANIAN, A., SALLENAVE, J. M. SLPI and elafin: One glove, many fingers. In: *Clinical Science*. 2006, vol. 110, nr. 1, pp. 21–35. ISSN 0143-5221.
173. TEJERA, P. et al. Functional characterization of polymorphisms in the peptidase inhibitor 3 (Elafin) gene and validation of their contribution to risk of acute respiratory distress syndrome. In: *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2014, vol. 51, nr. 2, pp. 262–272. ISSN 1044-1549.
174. WANG, Z. et al. Plasma neutrophil elastase and elafin imbalance is associated with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) development. In: *PLOS One*, 2009, vol. 4, nr. 2, pp. 1–10. ISSN 2049-3630.
175. BELKOWSKI, S. M., J. MASUCCI, A. MAHAN, J. KERVINEN, L. DE GARAVILLA, ANDREA, R. D. *Cleaved SLPI , a novel biomarker of chymase activity*. In: *Biological Chemistry*. 2008, vol. 389, nr. September, pp. 1219–1224. ISSN 1437-4315.
176. HENDRICKSON, C. M. et al. Elevated plasma levels of TIMP-3 are associated with a higher risk of acute respiratory distress syndrome and death following severe isolated traumatic brain injury. In: *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2018, vol. 3, nr. 1, pp. 1–8. ISSN 2397-5776.
177. RADOMSKI, A. et al. Identification, regulation and role of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) in human platelets. In: *British Journal of Pharmacology*. 2002, vol. 137, nr. 8, pp. 1330–1338. ISSN 1476-5381.
178. KAWABATA, K., HAGIO, T., MATSUOKA, S. The role of neutrophil elastase in acute lung injury. In: *European Journal of Pharmacology*. Sep 2002, vol. 451, nr. 1, pp. 1–10. ISSN 0014-2999.
179. ZEIHNER, B. G., et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. In: *Critical Care Medicine*. Aug. 2004, vol. 32, nr. 8, pp. 1695–1702. ISSN: 0090-3493.
180. PU, S. et al. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *BMC Pulmonary Medicine*. 2017 vol. 17, nr. 1, pp. 1–9. ISSN 1471-2466.
181. ARNAUT, O., ROJNOVEANU, Gh., ȘANDRU, S. *Validarea new injury severity score în traumatismele severe în cadrul sistemului medical autohton*. Arta Medica, vol. 72, nr. 3, 2019. ISSN 1810-1852.
182. PASCARI, V. Evaluarea intraspitalicească și unele acțiuni terapeutice urgente la pacienții cu fracturi multiple de locomotor. In: *Moldovan Medical Journal*. 2009, vol. 310, nr. 4, pp. 23–29. ISSN 2537-6373.

183. TĂZLĂVAN, T. Delirul în terapia intensivă. In: *Moldovan Medical Journal*. 2011, vol. 324, nr. 6, pp. 72–74. ISSN 2537-6373.
184. LEFERING, R., HUBER-WAGNER, S., NIENABER, U., MAEGELE, M. BOUILLON, B. Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGUTM: The Revised Injury Severity Classification, version II. In: *Critical Care*. 2014, vol. 18, nr. 5, pp. 1–12. ISSN 1364-8535.
185. FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A. G., BUCHNER, A. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. In: *Behavior Research Methods*. 2007, vol. 39, nr. 2, pp. 175–191. ISSN 1554-3528.
186. СОРОКИН, А. С. Углубленные методы статистического анализа данных с использованием IBM SPSS Statistics: учебно-методический комплекс. 2012, 284 с.
187. GUDUMAC, V. et al Investigatii Biochimice. Elaborarea metodică. Chișinău, ed Tipografia ElenaVI, 2010. ISBN 978-9975-9643-8-8.
188. ARNAUT, O. et al. Modelul animal de ALI/ARDS cauzat de politraumatism. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2012, vol 47, supliment 4, pp. 126–132. ISSN 1584-9244.
189. AIS2015: The Abbreviated Injury Scale - 2015 Revision, [online], *Association for the Advancement of Automotive Medicine* 2020. [citat 02.12.2020]. Disponibil: <https://www.aaam.org/abbreviated-injury-scale-ais/>

## ANEXE

Anexa 1. Ratele brute de deces în perioadă 2009-2019 după cauzele de deces (<https://statbank.statistica.md/>, vizitat 01.07.2020)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Total</b>										
<b>Tumori, %</b>	13.58	13.06	14.53	14.69	15.46	15.12	15.32	16.17	16.72	16.58
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	56.12	56.18	57.45	57.73	58.15	57.86	57.73	56.97	58.44	58.07
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	5.48	5.58	4.85	4.39	4.50	4.32	4.60	4.42	4.39	4.21
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	9.77	9.95	9.09	9.28	8.84	9.16	9.44	9.61	8.39	9.10
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	8.21	8.46	7.82	7.80	7.46	7.68	6.87	7.03	6.18	6.10
<b>Altele, %</b>	6.85	6.77	6.27	6.12	5.60	5.85	6.04	5.81	5.88	5.94
<b>Barbati</b>										
<b>Tumori, %</b>	14.63	14.08	15.64	16.42	17.17	16.67	16.92	17.82	18.87	18.60
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	48.80	48.45	49.75	49.94	50.28	49.78	49.87	49.65	50.68	50.31
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	6.90	6.98	6.14	5.94	5.99	5.75	6.15	5.81	5.76	5.57
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	9.52	10.10	9.31	9.39	8.93	9.04	9.56	9.81	8.59	9.45
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	12.02	12.37	11.86	11.30	11.08	11.60	10.27	10.34	9.43	9.25
<b>Altele, %</b>	8.13	8.01	7.30	7.01	6.55	7.16	7.23	6.57	6.66	6.82
<b>Femei</b>										
<b>Tumori, %</b>	12.40	11.91	13.30	12.76	13.59	13.43	13.56	14.32	14.37	14.30
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	64.30	64.90	65.93	66.34	66.74	66.68	66.42	65.23	66.95	66.83
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	3.89	4.00	3.42	2.68	2.87	2.77	2.87	2.84	2.88	2.67
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	10.05	9.78	8.84	9.16	8.74	9.29	9.31	9.38	8.17	8.71
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	3.95	4.04	3.38	3.92	3.50	3.41	3.11	3.28	2.61	2.55
<b>Altele, %</b>	5.41	5.37	5.14	5.14	4.57	4.43	4.73	4.95	5.02	4.94

Anexa 2. Ratele standartizate de deces în perioadă 2009-2019 după cauzele de deces (<https://statbank.statistica.md/>, vizitat 01.07.2020). Standartizarea a fost efectuată după vârsta și genul biologic

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Total Standartizat</b>										
<b>Tumori, %</b>	13.58	13.68	13.99	14.11	14.29	14.28	14.20	14.18	14.11	14.00
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	56.12	55.77	56.17	56.06	56.36	56.11	56.20	56.75	57.21	57.50
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	5.48	5.48	5.56	5.56	5.60	5.57	5.55	5.56	5.54	5.51
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	9.77	9.83	10.03	10.09	10.19	10.15	10.06	10.01	9.92	9.81
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	8.21	8.25	8.39	8.41	8.44	8.36	8.21	8.09	7.94	7.77
<b>Altele, %</b>	6.85	7.00	5.90	5.81	5.15	5.56	5.79	5.39	5.22	5.33
<b>Barbati Standartizat</b>										
<b>Tumori, %</b>	14.63	14.73	15.09	15.22	15.41	15.34	15.29	15.37	15.34	15.22
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	48.80	48.45	49.01	49.00	49.32	48.94	49.13	49.86	50.39	50.64
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	6.90	6.90	7.02	7.03	7.08	7.02	7.01	7.05	7.05	7.00
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	9.52	9.55	9.74	9.79	9.85	9.77	9.69	9.68	9.62	9.51
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	12.02	12.06	12.30	12.31	12.35	12.18	11.99	11.88	11.70	11.45
<b>Altele, %</b>	8.13	8.31	6.84	6.65	5.99	6.74	6.90	6.15	5.90	6.17
<b>Femei Standartizat</b>										
<b>Tumori, %</b>	12.40	12.49	12.73	12.83	13.00	13.04	12.94	12.85	12.75	12.66
<b>Boli ale aparatului circulator, %</b>	64.30	63.98	64.14	63.92	64.22	64.17	64.16	64.44	64.80	65.16
<b>Bolile aparatului respirator, %</b>	3.89	3.88	3.91	3.90	3.92	3.91	3.90	3.90	3.89	3.88
<b>Bolile aparatului digestive, %</b>	10.05	10.15	10.34	10.43	10.56	10.59	10.48	10.38	10.27	10.16
<b>Accidente, intoxicații și traumatisme, %</b>	3.95	3.97	4.03	4.04	4.06	4.04	3.97	3.90	3.82	3.75
<b>Altele, %</b>	5.41	5.53	4.85	4.88	4.23	4.25	4.54	4.53	4.46	4.39



**Anexa 3. Caracteristică generală pacienților traumatizați externai din IMSP IMU (2009-2019)**

Anul externării		Vârsta, ani			Zile/pat, zile			Deces		
		Femei	Bărbați	Total	Femei	Bărbați	Total	Femei	Bărbați	Total
2009	Count	3312	5608	8920				36	138	174
	%	37.1	62.9					1.10	2.52	1.99
	Median (AI)	53 (29)	40 (27)	46 (30)	7 (5)	7 (5)	7 (5)			
2010	Count	3510	5583	9093				56	171	227
	%	38.6	61.4					1.62	3.16	2.56
	Median (AI)	54 (29)	41 (29)	47 (30)	8 (6)	7 (5)	7 (6)			
2011	Count	3133	5267	8400				56	162	218
	%	37.3	62.7					1.82	3.17	2.66
	Median (AI)	55 (31)	40 (28)	46 (31)	8 (6)	7 (6)	8 (5)			
2012	Count	3188	4964	8152				59	174	233
	%	39.1	60.9					1.89	3.63	2.94
	Median (AI)	56 (30)	41 (27)	47 (31)	8 (6)	8 (6)	8 (7)			
2013	Count	2860	4629	7489				55	141	196
	%	38.2	61.8					1.96	3.14	2.69
	Median (AI)	57 (28)	42 (27)	48 (30)	8 (6)	7 (6)	8 (6)			
2014	Count	3024	4700	7724				53	159	212
	%	39.2	60.8					1.78	3.50	2.82
	Median (AI)	57 (28)	43 (29)	49 (30)	8 (7)	7 (6)	7 (6)			
2015	Count	2905	4693	7598				65	157	222
	%	38.2	61.8					2.29	3.46	3.01
	Median (AI)	58 (27)	43 (29)	50 (31)	8 (7)	7 (7)	7 (6)			
2016	Count	3187	4754	7941				58	173	231
	%	40.1	59.9					1.78	3.50	2.82
	Median (AI)	59 (27)	43 (29)	51 (31)	7 (6)	6 (6)	6 (6)			
2017	Count	2724	4357	7081				53	125	178
	%	38.5	61.5					1.98	2.95	2.58
	Median (AI)	60 (27)	44 (28)	51 (31)	7 (7)	6 (7)	6 (7)			
2018	Count	2859	4191	7050				41	131	172
	%	40.6	59.4					1.45	3.23	2.50
	Median (AI)	61 (24)	44 (28)	53 (30)	7 (8)	5 (7)	6 (7)			
2019	Count	2646	4068	6714				48	136	184
	%	39.4	60.6					1.85	3.46	2.82
	Median (AI)	62 (24)	45 (28)	53 (29)	7 (8)	5 (7)	6 (7)			
Total	Count	33348	52814	86162				580	1667	2247
	%	38.7	61.3					1.77	3.26	2.68
	Median (AI)	58 (28)	42 (28)	49 (30)	7 (6)	7 (6)	7 (6)			

**Anexa 4. Componentele Kampala Trauma Score**

Component	Punctaj
<b>Vârsta (ani)</b>	
5–55	2
<5 or >55	1
<b>Presiunea arterială sistolică (mmHg)</b>	
>89	4
50–89	3
1–49	2
Nedetectabil	1
<b>Frecvența respiratorie (resp/min)</b>	
10–29	3
>30	2
<9	1
<b>Statutul neurologic</b>	
Alert	4
Răspunde la stimuli verbali	3
Răspunde la stimuli dureroși	2
Nu răspunde la stimuli	1
<b>Numărul leziunilor severe</b>	
Niciuna	3
1	2
≥2	1

**Anexa 5. Dreptul de autor seria OȘ № 3878 din 05.03.2014. Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze – antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de supraviețuire**



Anexa 5. Dreptul de autor seria OȘ № 3878 din 05.03.2014. Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze – antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de supraviețuire (continuare)

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3878

**Data înregistrării:** 05.03.2014

**Nr. cererii:** 549

**Denumirea:** „Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de supraviețuire”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico - Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

*L.Ș. L. Ștefan* Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexes

AGENCIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 6. Dreptul de autor seria OȘ Nr. 3877 din 05.03.2014. Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze – antiproteaze la pacienții politraumatizați cu ARDS pentru a determina rata lor de supraviețuire



  
REPUBLICA MOLDOVA  
AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

# CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 3877  
DIN 05.03.2014

În temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe  
nr. 139 din 02.07.2010,  
obiectul de pe verso a fost înregistrat  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor  
și drepturile conexe.



CHIȘINĂU

DIRECTOR GENERAL  


Anexa 6. Dreptul de autor seria OȘ № 3877 din 05.03.2014. Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze – antiproteaze la pacienții politraumatizați cu ARDS pentru a determina rata lor de supraviețuire (continuare)

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3877

**Data înregistrării:** 05.03.2014

**Nr. cererii:** 548

**Denumirea:** „Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați cu ALI/ARDS pentru a determina rata lor de supraviețuire”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vove Victor **IDNP:** 0962311019190

LOZOVANU Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

*L.Ș. L. Perșif* Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexe

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

**Anexa 7. Variabilele din modele predictive pentru rata de supraviețuirea în politraumatism complicat cu ARDS**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Modelul 1</b>								
AECD <sub>3ore</sub>	-.201	.073	7.633	1	.006	.818	.709	.943
Constant	3.097	1.091	8.060	1	.005	22.128		
<b>Modelul 2</b>								
AECD <sub>48ore</sub>	-.208	.063	10.716	1	.001	.813	.718	.920
Constant	3.481	1.082	10.352	1	.001	32.482		
<b>Modelul 3</b>								
AECD <sub>48ore</sub>	-.206	.069	8.930	1	.003	.814	.711	.932
AECD <sub>3ore</sub>	-.189	.085	4.931	1	.026	.828	.701	.978
Constant	6.182	1.819	11.543	1	.001	483.738		
<b>Modelul 4</b>								
AECD <sub>6ore</sub>	-.373	.175	4.541	1	.033	.689	.489	.971
AECD <sub>24ore</sub>	.220	.085	6.715	1	.010	1.247	1.055	1.473
AECD <sub>48ore</sub>	-.288	.105	7.498	1	.006	.750	.610	.921
Constant	5.467	2.051	7.107	1	.008	236.783		
<b>Modelul 5</b>								
AECD <sub>6ore</sub>	-.590	.273	4.678	1	.031	.554	.325	.946
AECD <sub>24ore</sub>	.403	.170	5.605	1	.018	1.496	1.072	2.087
AECD <sub>48ore</sub>	-.615	.252	5.974	1	.015	.540	.330	.885
Durata VAP	.197	.100	3.919	1	.048	1.218	1.002	1.481
Constant	8.638	3.531	5.983	1	.014	5640.608		
<b>Modelul 6</b>								
AECH <sub>3ore</sub>	-.435	.161	7.292	1	.007	.648	.472	.888
AECH <sub>6ore</sub>	.216	.101	4.553	1	.033	1.242	1.018	1.515
AECH <sub>12ore</sub>	-.142	.066	4.625	1	.032	.868	.762	.987
Constant	19.992	9.986	4.008	1	.045			
<b>Modelul 7</b>								
AEE <sub>12ore</sub>	-.006	.003	4.765	1	.029	.994	.988	.999
Constant	2.187	.983	4.948	1	.026	8.910		
<b>Modelul 8</b>								
AET <sub>12ore</sub>	20.087	9.926	4.095	1	.043	529335205	1.883	1487950930 47089184
Constant	-2.405	1.282	3.520	1	.061	.090		
<b>Modelul 9</b>								
M <sub>6ore</sub>	6.663	2.431	7.514	1	.006	782.624	6.677	91727.189
Constant	-4.090	1.524	7.198	1	.007	.017		
<b>Modelul 10</b>								
AT <sub>72ore</sub>	-.058	.027	4.587	1	.032	.944	.895	.995
Constant	1.864	.836	4.969	1	.026	6.449		

Notă: Constant - valoarea constantei ecuației, B - coeficienții B, S.E.- erorile standard, Wald – statistica Wald, df – grade de libertate, Sig.- semnificație statistică, Exp (B) - valorile odds ratio (OR), 95% C.I.for EXP(B) - intervalul de încredere pentru odds ratio (raportul șanșelor); AECD – activitatea enzimatică a catepsinei D; M - concentrația serică a a2-macroglobulinei; AECH - activitatea enzimatică a catepsinei H; AEE - activitatea enzimatică a elastazei; AET - activitatea enzimatică a tripsinei; AT - concentrația serică a a1-antitripsinei

Luând în considerație coeficienții estimați, modelele elaborate pentru prezicerea rezultatelor tratamentului în politraumatism complicat cu ARDS au următoarea expresie matematică:

$$\text{Pentru modelul 1: } p = \frac{1}{1+e^{-3.097+0.201*AECD3 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 5})$$

$$\text{Pentru modelul 2: } p = \frac{1}{1+e^{-3.481+0.208*AECD48 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 6})$$

$$\text{Pentru modelul 3: } p = \frac{1}{1+e^{-6.182+0.189*AECD3 \text{ ore}+0.206*AECD48 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 7})$$

$$\text{Pentru modelul 4: } p = \frac{1}{1+e^{-5.467+0.373*AECD6 \text{ ore}-0.220*AECD24 \text{ ore}+0.288*AECD48 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 8})$$

$$\text{Pentru modelul 5: } p = \frac{1}{1+e^{-8.638+0.590*AECD6 \text{ ore}-0.403*AECD24 \text{ ore}+0.615*AECD48 \text{ ore}-0.197*VAP}} \quad (\text{formula 9})$$

$$\text{Pentru modelul 6: } p = \frac{1}{1+e^{-19.992+0.435*AECH3 \text{ ore}-0.216*AECH6 \text{ ore}+0.142*AECH12 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 10})$$

$$\text{Pentru modelul 7: } p = \frac{1}{1+e^{-2.187+0.006*AEE12 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 11})$$

$$\text{Pentru modelul 8: } p = \frac{1}{1+e^{2.405-20.087*AET12 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 12})$$

$$\text{Pentru modelul 9: } p = \frac{1}{1+e^{4.090-6.663*a2M6 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 13})$$

$$\text{Pentru modelul 10: } p = \frac{1}{1+e^{1.864+0.058*a1AT72 \text{ ore}}} \quad (\text{formula 14})$$

unde  $p$  – probabilitatea de supraviețuire în politraumatismele complicate cu ARDS,  $e$  (exponenta) – constantă egală cu 2.71828.



**Anexa 8. "Course Regression Models as Tool in Medical Research", Center for Medical Biometry and Medical Informatics, University of Freiburg, Germania**

**Regression Models  
as a Tool in Medical Research**  
A web based distance learning course  
February 11, 2016 – June 30, 2016

## Course Certificate

We hereby confirm that

**Oleg Amaut**

has successfully participated in the web based  
distance learning course

**"Regression Models as a Tool in Medical Research"**  
(8 ECTS)

in the period February 11, 2016 – June 30, 2016

In particular she/ he has passed the final multiple choice test  
and has successfully delivered a final written exercise.

Freiburg, 07<sup>th</sup> of November 2016

  
Prof. Dr. Werner Vach

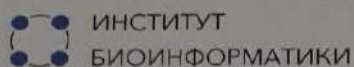
[www.isqr.uni-freiburg.de/reginmed2016.html](http://www.isqr.uni-freiburg.de/reginmed2016.html)



**Анеха 9. Certificat Програма "Эксперт IBM SPSS Statistics", Центр "Специалист" при МГТУ им. Н. Э. Баумана, Moscova, Federația Rusă**



**Анеха 10. Certificat Интенсив по медицинской статистике, Институт  
Биоинформатики, St. Petersburg, Federația Rusă**



ИНСТИТУТ  
БИОИНФОРМАТИКИ

000009

## УДОСТОВЕРЕНИЕ О ПОВЫШЕНИИ КВАЛИФИКАЦИИ

Документ о квалификации

Регистрационный номер **000009** от 30.11.2019

Настоящее удостоверение свидетельствует о том, что

**АРНАУТ ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ**

с 27.11.2019 по 30.11.2019

прошел повышение квалификации в ООО «Институт биоинформатики»  
по программе «**Медицинская статистика**»

Генеральный директор

Куратор образовательной  
программы



Яворская М.В.

Пантелеева А.А.

Санкт-Петербург 2019

**Anexa 11. Dreptul de autor seria OȘ № 3734 din 09.07.2013. Metoda de modelare a leziunii pulmonare acute cauzate de politraumatism**



REPUBLICA MOLDOVA  
AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

# CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ NR. 3734  
DIN 09.07.2013

În temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe  
nr. 139 din 02.07.2010,  
obiectul de pe verso a fost înregistrat  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor  
și drepturile conexe.



DIRECTOR GENERAL

CHIȘINĂU

**Anexa 11. Dreptul de autor seria OȘ № 3734 din 09.07.2013. Metoda de modelare a leziunii pulmonare acute cauzate de politraumatism (continuare)**

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3734

**Data înregistrării:** 09.07.2013

**Nr. cererii:** 2236

**Denumirea:** „Metoda de modelare a leziunii pulmonare acute cauzate de politraumatism”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Munteanu Andrei **IDNP:** 0982805144508

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobilețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

*L.Ș. Șerîș* Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexes

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6350  
DIN 10.06.2019

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**  


CHIȘINĂU

## Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6350

**Data înregistrării:** 24.05.2019

**Numărul cererii:** 1111

**Denumirea obiectului:** „BIOMARKER NOU PENTRU DETERMINAREA RATEI  
DE SUPRAVIEȚUIRE ÎN POLITRAUMATISME”

### **Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîleşchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

### **Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

### **EXTRAS**

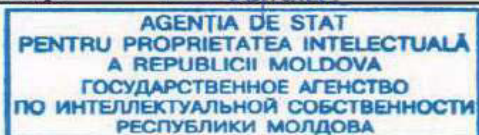
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*R. Dobersca*

**Sef Directie Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

**Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

SERIA O NR. 6351  
DIN 10.06.2019

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU



## Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6351

**Data înregistrării:** 24.05.2019

**Numărul cererii:** 1112

**Denumirea obiectului:** „MODELE PREDICTIVE PENTRU LETALITATEA  
PACIENȚILOR CU TRAUMATISME SEVERE TRANSPORTAȚI  
PE LINIA AVIASAN DIN SPITALELE RAIONALE SPRE  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ”

### **Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

### **Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

### **EXTRAS**

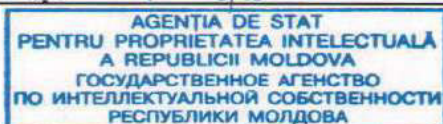
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*R. Popescu*

**Sef Directie Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6352  
DIN 10.06.2019

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

## Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6352

**Data înregistrării:** 24.05.2019

**Numărul cererii:** 1113

**Denumirea obiectului:** „MODELE PREDICTIVE PENTRU LETALITATEA  
INTRASPITALICEASCĂ LA PACIENȚII CU TRAUMATISME.  
EFECTUL VENTILAȚIEI MECANICE PROFILACTICE”

### **Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobilețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

### **Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

### **EXTRAS**

*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S.

*R. Popescu*

**Sef Directie Drept de Autor**

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6666  
DIN 06.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6666

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1440

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE  
LA NIVEL GLOBAL (SAMCRS<sub>TOTAL</sub>) LA 24  
DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*R. Popescu*

**Sef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6667  
DIN 06.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6667

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1441

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL MIOCARDULUI (SAMCRS<sub>MIOCARD</sub>) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

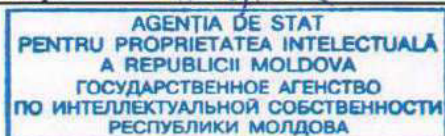
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S.

*R. Popescu*

**Sef Directie Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6668  
DIN 06.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6668

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1442

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE  
LA NIVELUL SPLINEI (SAMCRS<sub>SPLINA</sub>) LA  
24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

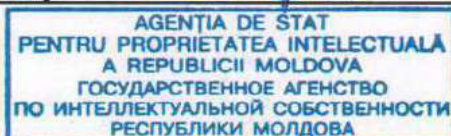
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*


**L.S.**

*R. Popescu*

**Sef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală


**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6669  
DIN 06.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6669

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1443

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE  
LA NIVELUL RENAL (SAMCRS<sub>RINICHI</sub>) LA  
24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

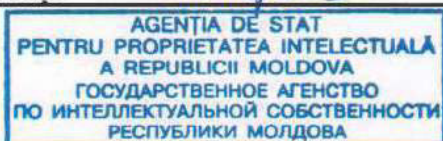
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.Ș.

*Ar. Popescu*

**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6670  
DIN 01.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6670

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1444

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR FUNCȚIONALE  
PULMONARE (PO<sub>2</sub> ARTERIAL) LA 24 DE ORE DUPĂ  
IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"  
**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*R. Popescu*

**Sef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

  
**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agencia de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

**SERIA O NR. 6671**  
**DIN 01.10.2020**

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

  
**Director General**  


**CHIȘINĂU**

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6671

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1445

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA GRADULUI EDEMULUI PULMONAR  
LA 24 DE ORE DUPĂ TRAUMATISM”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

**Sef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

  
**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

**SERIA O NR. 6672**  
**DIN 09.10.2020**

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

  
**Director General**  


**CHIȘINĂU**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6672

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1446

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA GRADULUI CONGESTIEI  
PULMONARE LA 24 DE ORE DUPĂ  
IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

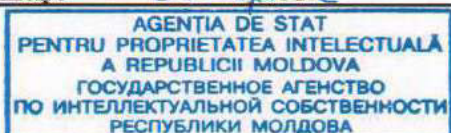
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*Al. Popescu*

**Sef Directie Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6673  
DIN 01.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6673

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1447

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL FICATULUI (SAMCRS<sub>FICAT</sub>) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae

Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

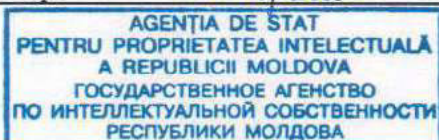
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**

*R. Popescu*

**Sef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6674  
DIN 09.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

**Director General**

*[Signature]*

CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6674

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1448

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA GRADULUI INFILTRAȚIEI  
LEUCOCITARE PULMONARE LA  
24 DE ORE DUPĂ ÎMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

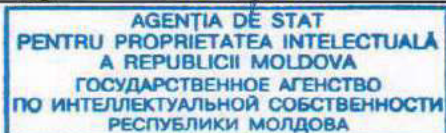
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.Ș.

*R. Popescu*

**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agenția de Stat pentru**  
**Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

**SERIA O NR. 6675**  
**DIN 01.10.2020**

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**  


CHIȘINĂU

## Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6675

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1449

**Denumirea obiectului:** „MODELE PREDICTIVE PENTRU REZULTATELE TRATAMENTULUI (SUPRAVIEȚUIRE/DECES) DIN CADRUL STUDIU CLINIC PILOT BAZATE PE FACTORII EXTRAȘI”

### **Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

### **Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

### **EXTRAS**

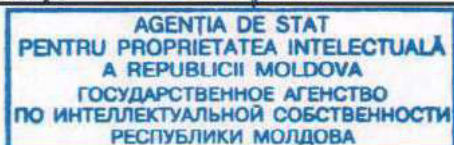
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S.

*R. Popescu*

**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



**REPUBLICA MOLDOVA**

**Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

SERIA O NR. 6676  
DIN 09.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**  


**CHIȘINĂU**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6676

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1450

**Denumirea obiectului:** „TRAUMATISMUL SEVER EXPERIMENTAL.  
COMPLETAREA MODELELOR PREDICTIVE  
PENTRU LEZIUNILE "LA DISTANȚĂ"”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

**IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

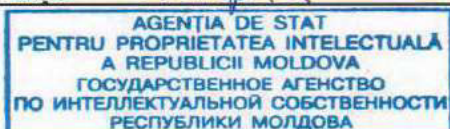
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

L.S.



**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



**REPUBLICA MOLDOVA**  
**Agencia de Stat pentru**  
**Proprietatea Intelectuală**

**CERTIFICAT**  
**DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR**  
**DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE**

**SERIA O NR. 6677**  
**DIN 01.10.2020**

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



**CHIȘINĂU**

## Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6677

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1451

**Denumirea obiectului:** „PREDICȚIA MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE ȘI  
FUNȚIONALE LA NIVELUL PULMONAR  
(SAMCRS PLĂMÎNI) LA 24 DE ORE DUPĂ  
IMPACTUL TRAUMATIC”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Ciocanu Mihail **IDNP:** 0981403013650

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

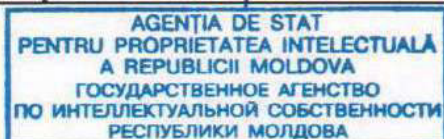
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.Ș.**

*R. Popescu*

**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6678  
DIN 01.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6678

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1452

**Denumirea obiectului:** „REDUCEREA DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE IN MODELUL EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

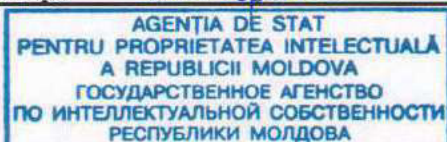
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeleor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.Ș.**

*R. Popescu*

**Șef Direcție Drept de Autor**



**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**CERTIFICAT**  
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6679  
DIN 01.10.2020

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul  
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



**Director General**



CHIȘINĂU

**Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate**

**Seria:** O

**Numărul de înregistrare:** 6679

**Data înregistrării:** 15.09.2020

**Numărul cererii:** 1453

**Denumirea obiectului:** „REDUCEREA DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE DIN CADRUL STUDIU CLINIC PILOT”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:** 0952509899527

Grabovschi Ion **IDNP:** 2005003033439

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

**EXTRAS**

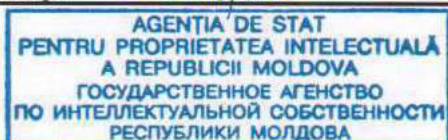
*din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:*

*Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeeleor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.*

**L.S.**



**Sef Directie Drecht de Autor**



Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate



REPUBLICA MOLDOVA  
AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

# CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 3879  
DIN 05.03.2014

În temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe  
nr. 139 din 02.07.2010,  
obiectul de pe verso a fost înregistrat  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor  
și drepturile conexe.



DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU



Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3879

**Data înregistrării:** 05.03.2014

**Nr. cererii:** 550

**Denumirea:** „Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata de apariție ALI/ARDS.”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL  
ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

L.Ș. *L. Șerut* Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexe

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate



REPUBLICA MOLDOVA  
AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

# CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 3878  
DIN 05.03.2014

În temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe  
nr. 139 din 02.07.2010,  
obiectul de pe verso a fost înregistrat  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor  
și drepturile conexe.



DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU

Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3878

**Data înregistrării:** 05.03.2014

**Nr. cererii:** 549

**Denumirea:** „Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de supraviețuire”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico - Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

L.Ș.  Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexes

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate



REPUBLICA MOLDOVA  
AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

# CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR  
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 3877  
DIN 05.03.2014

În temeiul Legii privind dreptul de autor și drepturile conexe  
nr. 139 din 02.07.2010,  
obiectul de pe verso a fost înregistrat  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor  
și drepturile conexe.



DIRECTOR GENERAL



CHIȘINĂU

Anexa 12. Drepturile de autor înregistrate în baza rezultatelor studiilor efectuate

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Nr. de înregistrare:** 3877

**Data înregistrării:** 05.03.2014

**Nr. cererii:** 548

**Denumirea:** „Modelele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați cu ALI/ARDS pentru a determina rata lor de supraviețuire”

**Autori:**

Arnaut Oleg **IDNP:** 0982302463573

Ciobanu Gheorghe **IDNP:** 0972307012414

Saulea Aurel **IDNP:** 0952711897052

Șandru Serghei **IDNP:** 0961406015033

Clim Alexandru **IDNP:** 0961710017448

Cobîlețchi Serghei **IDNP:** 0971009881069

Baltaga Ruslan **IDNP:** 2001038001292

Vovc Victor **IDNP:** 0962311019190

Lozovanu Svetlana **IDNP:** 2001001316848

**Titularii drepturilor patrimoniale:**

Instituția Medico-Sanitară Publică "CENTRUL NAȚIONAL ȘTIINȚIFICO-PRACTIC DE MEDICINĂ URGENTĂ"

**IDNO:** 1003600152606

L.Ș. *L. Șerut* Director Departament Drept de Autor și Drepturi Conexes

AGENȚIA DE STAT  
PENTRU PROPRIETATEA INTELLECTUALĂ  
A REPUBLICII MOLDOVA  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<p>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 52</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)		
<ol style="list-style-type: none"><li><b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR FUNCTIONALE PULMONARE (PO<sub>2</sub> ARTERIAL) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."</li><li><b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, prof.univ., dr.hab.șt.med., GRABOVSCI Ion.</li><li><b>Numărul inovației Nr. 5778 din 10 august 2020.</b></li><li><b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li><b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li><b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametri în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol>		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>	 <b>Mihail CIOCANU</b>	
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>	 <b>Elena RAEVSCHI</b>	

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<p><b>"APROB"</b></p> <p><b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p> <b>Stanislav GROPPA</b> 2020</p> <p><b>ACTUL nr. 54 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico–practic)</p> <p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: “METODA PREDICȚIEI GRADULUI CONGESTIEI PULMONARE LA 24 DE ORE IMPACTUL TRAUMATIC.”</b></p> <p><b>2. Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSKI Ion.</p> <p><b>3. Numărul inovației Nr. 5780 din 11 august 2020.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se referă la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupă de pacienți.</p> <p><b>6. Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utiliza următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <p><b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b></p> <p> <b>Mihail CIOCANU</b></p> <p><b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></p> <p> <b>Elena RAEVSCHI</b></p> <p style="text-align: right;">6</p>		

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6				
<p style="text-align: right;"><b>"APROB"</b> <b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b> <b>Stanislav GROPPA</b> 2020</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 53 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico–practic)</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> <b>“METODA PREDICȚIEI GRADULUI EDEMULUI PULMONAR LA 24 DE ORE DUPA TRAUMATISM.”</b></li><li>2. <b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</li><li>3. <b>Numărul inovației Nr. 5779 din 10 august 2020.</b></li><li>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li>6. <b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%;"><b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b></td><td style="width: 50%; text-align: right;"><b>Mihail CIOCANU</b></td></tr><tr><td><b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b></td><td style="text-align: right;"><b>Elena RAEVSCHI</b></td></tr></table> <p style="text-align: right;">6</p>			<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>	<b>Mihail CIOCANU</b>	<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>	<b>Elena RAEVSCHI</b>
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>	<b>Mihail CIOCANU</b>					
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>	<b>Elena RAEVSCHI</b>					



## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<p>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<p>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</p>		
<p> Stanislav GROPPA 2020</p>		
<b>ACTUL nr. 58</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)		
<p>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL SPLINEI (SAMCRS<sub>SPLINA</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."</p> <p>2. <b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</p> <p>3. <b>Numărul inovației Nr. 5784 din 11 august 2020.</b></p> <p>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</p> <p>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</p> <p>6. <b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p>		
<p><b>Director IMSP IMU</b> prof. univ., dr. hab. șt. med</p>		<p> Mihail CIOCANU</p>
<p><b>Șef departament știință,</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.</p>		<p> Elena RAEVSCHI</p>
6		

### Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 59</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)		
<b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: “METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVEL GLOBAL (SAMCRS<sub>TOTAL</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC.”</b>		
<b>2. Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.		
<b>3. Numărul inovației Nr. 5785 din 11 august 2020.</b>		
<b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghercg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.		
<b>5. Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.		
<b>6. Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizati este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>		<b>Mihail CIOCANU</b>
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		<b>Elena RAEVSCHI</b>
6		

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p>	Pag. 8 / 8
<p><b>"APROB"</b> Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2020</p>		
<p><b>ACTUL nr. 60 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)</p>		
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> "METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE IN MODELUL EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER."</li><li>2. <b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</li><li>3. <b>Numărul inovației Nr. 5786 din 12 august 2020.</b></li><li>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li>6. <b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referința pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol>		
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p>		
<p><b>Director IMSP IMU</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.</p>		<p><b>Mihail CIOCANU</b></p>
<p><b>Șef departament știință,</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.</p>		<p><b>Elena RAEVSCHI</b></p>

### Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 8 / 8
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 61</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico–practic)		
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> "METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE DIN CADRUL STUDIULUI CLINIC PILOT."</li><li>2. <b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCHI Ion.</li><li>3. <b>Numărul inovației Nr. 5787 din 12 august 2020.</b></li><li>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li>6. <b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol>		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>		<b>Mihail CIOCANU</b>
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		<b>Elena RAEVSCHI</b>
8		

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 7 / 7
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 50</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)		
<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>Denumirea ofertei pentru implementare:</b> "METODA PREDICTIEI MODIFICARILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL MIOCARDULUI (SAMCRS<sub>MIOCARD</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."</li><li>2. <b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</li><li>3. <b>Numărul inovației Nr. 5776 din 10 august 2020.</b></li><li>4. <b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li>5. <b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li>6. <b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol>		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.		<b>Mihail CIOCANU</b>
<b>Șef departament știință,</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.		<b>Elena RAEVSCHI</b>
7		

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>  <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 51 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</b>		
<ol style="list-style-type: none"><li><b>Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE SI FUNCȚIONALE LA NIVELUL PULMONAR (SAMCRS<sup>PLĂMÂNI</sup>) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC."</b></li><li><b>Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ.,GRABOVSCI Ion.</li><li><b>Numărul inovației Nr. 5777 din 10 august 2020.</b></li><li><b>Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</li><li><b>Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</li><li><b>Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</li></ol>		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>		<b>Mihail CIOCANU</b>
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		<b>Elena RAEVSCHI</b>

### Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 57 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</b>		
<p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL RENAL (SAMCRS<sub>RINCHI</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."</b></p> <p><b>2. Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</p> <p><b>3. Numărul inovației Nr. 5783 din 11 august 2020.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</p> <p><b>6. Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referința pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</p>		
<i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i>		
<b>Director IMSP IMU prof. univ., dr. hab. șt. med</b>		<b>Mihail CIOCANU</b>
<b>Șef departament știință, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		<b>Elena RAEVSCHI</b>

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<b>"APROB"</b>		
<b>Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</b>		
 _____ <b>Stanislav GROPPA</b> 2020		
<b>ACTUL nr. 56</b>		
<b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b> (în procesul științifico-practic)		
<p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA PREDICȚIEI MODIFICARILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL FICATULUI (SAMCRS<sub>FICAT</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."</b></p> <p><b>2. Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSKI Ion.</p> <p><b>3. Numărul inovației Nr. 5782 din 11 august 2020.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Gherag” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</p> <p><b>6. Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referința pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p>		
<b>Director IMSP IMU</b> prof. univ., dr. hab. șt. med. <b>Mihai CIOCANU</b>		
<b>Șef departament știință,</b> prof. univ., dr. hab. șt. med. <b>Elena RAEVSCHI</b>		
6		



## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator

	<b>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b>	Pag. 6 / 6
<p><b>"APROB"</b> Prorector pentru activitatea de cercetare, IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM Academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.  Stanislav GROPPA 2020</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 55 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico–practic)</b></p> <p><b>1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA PREDICȚIEI GRADULUI INFILTRATIEI LEUCOCITARE PULMONARE LA 24 DE ORE IMPACTUL TRAUMATIC."</b></p> <p><b>2. Autori:</b> ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.</p> <p><b>3. Numărul inovației Nr. 5781 din 11 august 2020.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de Reanimarea și ATI a IMSP IMU.</p> <p><b>5. Eficacitatea implementării:</b> Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.</p> <p><b>6. Rezultatele:</b> Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.</p> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere</i></p> <p><b>Director IMSP IMU</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.  Mihail CIOCANU</p> <p><b>Șef departament știință,</b> prof. univ., dr. hab. șt. med.  Elena RAEVSCHI</p> <p style="text-align: right;">6</p>		

Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator





Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022 23-78-84, fax: 022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

  
Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. medic, prof. univ.  
M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

**1. Denumirea ofertei pentru implementare: "METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE DIN CADRUL STUDIU CLINIC PILOT."**

**2. Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

**3. Numărul inovației:** Nr. 22 din 05 august 2020.

**4. Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

**5. Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

**6. Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referința pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat urmatoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

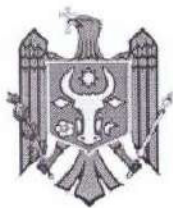
Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

  
SANDRU Serghei

Sef sectiei ATI IMSP IMU

  
COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 22

data 05.08.2020

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE  
SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE DIN CADRUL STUDIU  
CLINIC PILOT.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

**1. Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE IN MODELUL EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER.”

**2. Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

**3. Numărul inovației:** Nr. 21 din 05 august 2020.

**4. Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

**5. Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

**6. Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referința pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizati este necesar de a utilizat urmatoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Sef sectiei ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei



**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 21**

**data 05.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA REDUCERII DIMENSIUNII PENTRU COMPONENTELE  
SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE IN MODELUL  
EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



**Director IMSP IMU**

**dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU**

**mun. Chișinău**

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab.șt.med., prof. univ.  
**M. CIOCANU**



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** **METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVEL GLOBAL (SAMCRS<sub>TOTAL</sub>) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC.”**

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCHI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 20 din 04 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

  
SANDRU Serghei

Șef secției ATI IMSP IMU

  
COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 20

data 04.08.2020

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVEL  
GLOBAL (SAMCRS<sub>TOTAL</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL  
TRAUMATIC.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. **M. CIOCANU**

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab.șt.med., prof. univ.  
M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL SPLINEI (SAMCRS<sub>SPLINA</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCHI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 19 din 04 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Sef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



**CERTIFICAT DE INOVATOR**

**Nr. 19**

**data 04.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRIILOR MORFOLOGICE LA  
NIVELUL SPLINEI (SAMCRS<sub>SPLINA</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL  
TRAUMATIC.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVȘCHI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. **M. CIOCANU**

**mun. Chișinău**

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU

dr. hab.șt.med., prof. univ.

M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL RENAL (SAMCRS RENAL) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC."**

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 18 din 04 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Sef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 18**

**data 04.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA  
NIVELUL RENAL (SAMCRS<sub>RINICHI</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL  
TRAUMATIC.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. **M. CIOCANU**

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

 Director IMSP IMU  
dr.hab.șt.med., prof. univ.  
M. CIOCANU

### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL FICATULUI (SAMCRS<sub>FICAT</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 17 din 04 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizati este necesar de a utilizat urmatoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

 SANDRU Serghei

Sef secției ATI IMSP IMU

 COBILETCHII Serghei



**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 17

data 04.08.2020

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA  
NIVELUL FICATULUI (SAMCRS<sub>FICAT</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL  
TRAUMATIC.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP-IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU

dr.hab.șt.med., prof. univ.

M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODA PREDICȚIEI GRADULUI INFILTRĂȚIEI LEUCOCITARE PULMONARE LA 24 DE ORE ÎN IMPACTUL TRAUMATIC.”

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVȘCHI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 16 din 04 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se referă la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medicală, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în această grupă de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utiliza următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Șef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 16

data 04.08.2020

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI GRADULUI INFILTRATIEI LEUCOCITARE  
PULMONARE LA 24 DE ORE IMPACTUL TRAUMATIC.**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB



Director IMSP IMU  
dr. hab.șt. med., prof. univ.  
M. CIOCANU

### ACT DE IMPLEMENTARE

**1. Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODA PREDICȚIEI GRADULUI CONGESTIEI PULMONARE LA 24 DE ORE IMPACTUL TRAUMATIC.”

**2. Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

**3. Numărul inovației:** Nr. 15 din 04 august 2020.

**4. Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

**5. Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se referă la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

**6. Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utiliza următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Sef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 15**

**data 04.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI GRADULUI CONGESTIEI PULMONARE LA 24  
DE ORE IMPACTUL TRAUMATIC**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVȘCHI Ion**

(coautori)



**Director IMSP IMU**

**dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU**

**mun. Chișinău**

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU

dr. hab.șt. med., prof. univ.

M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA PREDICȚIEI GRADULUI EDEMULUI PULMONAR LA 24 DE ORE DUPA TRAUMATISM."

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 14 din 03 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Șef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 14**

**data 03.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI GRADULUI EDEMULUI PULMONAR LA 24 DE  
ORE DUPA TRAUMATISM**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

**mun. Chișinău**

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ.

M. CIOCANU

### ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **"METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR FUNCȚIONALE PULMONARE ( $pO_2$  ARTERIAL) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC."**

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 13 din 03 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utilizat următoarele parametri în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU..

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Sef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei



**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



**REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1**



## **CERTIFICAT DE INOVATOR**

**Nr. 13**

**data 03.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR FUNCTIONALE  
PULMONARE (pO<sub>2</sub> ARTERIAL) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL  
TRAUMATIC**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
CIOCANU Mihai, GRABOVSCI Ion**

(coautori)



**Director IMSP IMU**

**dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU**

**mun. Chișinău**

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCHI ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.: 022 23-78-84, fax: 022 23-53-09,  
e-mail: anticamera@urgenta.md  
www.urgenta.md

APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
**M. CIOCANU**



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE LA NIVELUL PULMONAR (SAMCRS<sub>PLĂMÂNI</sub>) LA 24 DE ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC."

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr. hab. șt. med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr. hab. șt. med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 12 din 03 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuire în politraumatism și se referă la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitatea de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medicală, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în această grupă de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizați este necesar de a utiliza următoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

  
SANDRU Serghei

Sef sectiei ATI IMSP IMU

  
COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 12**

**data 03.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICȚIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE ȘI  
FUNCȚIONALE LA NIVELUL PULMONAR (SAMCRS<sub>PLĂMÂNI</sub>) LA 24 DE  
ORE DUPĂ IMPACTUL TRAUMATIC**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
CIOCANU Mihai, GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

## Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022 23-78-84, fax:022 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
M. CIOCANU



### ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODA PREDICTIEI MODIFICARILOR MORFOLOGICE LA NIVELUL MIOCARDULUI (SAMCRS<sub>MIOCARD</sub>) LA 24 DE ORE DUPA IMPACTUL TRAUMATIC.”

2. **Autori:** ARNAUT Oleg, dr. med., conf. univ., ROJNOVEANU Gheorghe, dr.hab.șt.med., prof. univ., SANDRU Serghei, dr.hab.șt.med., prof. univ., CIOCANU Mihai, dr.hab.șt.med., prof. univ., GRABOVSCI Ion.

3. **Numărul inovației:** Nr. 11 din 03 august 2020.

4. **Unde și când a fost implementată:** Catedra Anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secție de ATI și Reanimarea a IMSP IMU.

5. **Eficacitatea implementării:** Modelul matematic creat are capacitatea de a determina probabilitatea de supraviețuirea în politraumatism și se refera la medicina, în special, la unitatea de terapie intensivă. Utilizarea acestor modele va permite de a prezice probabilitate de a supraviețui bazându-se pe mecanismele fiziopatologice. Astfel, noi propunem posibilitatea de a monitoriza starea pacientului la diferite etape de îngrijire medical, care, în perspectiva, va permite de a dezvolta metode eficiente de prevenire/tratament fiziopatologic a politraumatismului cu reducerea letalității și duratei tratamentului în aceasta grupa de pacienți.

6. **Rezultatele:** Impactului traumatic prezintă punctul de referință pentru aplicarea modelelor matematice elaborate. Ca rezultat identificarea și fixarea momentului traumei este obligatorie. Modelele sunt aplicabile numai pentru pacienții cu politraumatism. Pentru a determina rata de supraviețuire la pacienții politraumatizati este necesar de a utilizat urmatoarele parametre în diferite momente de timp: la orele 3 și 48 după traumatism valorile AECD și pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cu traumatism sever transportați spre IMU. Metoda este adresată medicilor de profil chirurgical și este utilizată în practica chirurgicală în IMSP IMU.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere*

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful catedrei Anesteziologie  
și Reanimatologie „V. Ghereg”

SANDRU Serghei

Șef secției ATI IMSP IMU

COBILETCHII Serghei

**Anexa 13. Acte de implementare și certificate de inovator**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



## CERTIFICAT DE INOVATOR

**Nr. 11**

**data 03.08.2020**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA PREDICTIEI MODIFICĂRILOR MORFOLOGICE LA  
NIVELUL MIOCARDULUI (SAMCRS<sub>MIOCARD</sub>) LA 24 DE ORE DUPA  
IMPACTUL TRAUMATIC**

(denumirea)

**ARNAUT Oleg, SANDRU Serghei, ROJNOVEANU Gheorghe,  
CIOCANU Mihai, GRABOVSCI Ion**

(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

**mun. Chișinău**

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, Arnaut Oleg, declar pe propria răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Arnaut Oleg

Semnătura

Data: 10 iulie 2020

# CV-ul AUTORULUI



Curriculum vitae

## INFORMAȚII PERSONALE

Oleg Arnaut



📍 Cuza Vodă 19/4 ap. 7, MD2025 Chisinau (Republica Moldova)

📞 +37369148525

✉️ oleg.arnaut@usmf.md

Sexul Masculin | Data nașterii 03/08/1980 | Naționalitatea bulgară

## EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/05/2016–Prezent

### Conferențiar universitar

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemitanu"  
str. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chisinau (Republica Moldova)  
[usmf.md](http://usmf.md)

- activitate științifică - lucrul asupra tezei de doctor habilitat în științe medicale, colaborarea cu catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 "Valeriu Ghereg", conducător științific tezelor de licență, pregătirea studenților pentru cercul științific
- lucrul metodic-didactic - realizarea sarcii didactice, elaborarea recomandărilor metodice, elaborarea prelegărilor și planurilor pentru lecții practice, a setului de teste pentru evaluarea cunoștințelor studenților

Tipul sau sectorul de activitate Învățământ

01/09/2017–Prezent

### Lector, disciplina Biostatistică, Școala de Management în Sănătate Publică

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemitanu"  
str. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chisinau (Republica Moldova)  
[www.usmf.md](http://www.usmf.md)

Tipul sau sectorul de activitate Învățământ

01/03/2016–Prezent

### Lector, disciplina Biostatistică, Școală Doctorală

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemitanu"  
str. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chisinau (Moldova)  
[usmf.md](http://usmf.md)

Tipul sau sectorul de activitate Învățământ

01/09/2009–01/05/2016

### Asistent Universitar

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemitanu"  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chisinau (Republica Moldova)  
[www.usmf.md](http://www.usmf.md)

- activitate științifică - lucrul asupra tezei de doctor în științe medicale în colaborarea cu catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.1 "Valeriu Ghereg", conducător științific tezelor de licență, pregătirea studenților pentru cercul științific
- lucrul metodic-didactic - realizarea sarcii didactice, elaborarea recomandărilor metodice, elaborarea prelegărilor și planurilor pentru lecții practice, a setului de teste pentru evaluarea cunoștințelor studenților
- responsabil pentru tehnica securității

Tipul sau sectorul de activitate Învățământ

20/12/2015–20/05/2016

### Postdoctorand (MEDEA Project)

INSERM (Institut national de la sante et de la recherche medicale)

str. rue de Tolbiac, 101, 75654 Toulouse (Franța)

[www.insem.fr](http://www.insem.fr)

- activitatea științifică în domeniul bolilor cardiace și metabolice
- planificarea și efectuarea experimentelor (culture celulare)
- planificarea și realizarea studiilor clinice
- analiza statistică și interpretarea datelor

Tipul sau sectorul de activitate Activități specializate și științifice

01/02/2005–Prezent

### Medic anesteziolog-reanimatolog

IMSP Institutul de Medicină Urgentă,  
str. Toma Ciorba, 1, MD2004 Chisinau (Republica Moldova)

[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)

- activitatea clinică - determinarea și realizarea strategiei de tratament a pacienților în starea critică, efectuarea anesteziilor
- activitatea științifică - planificarea și realizarea cercetărilor clinice în domeniul de anesteziologie și reanimatologie

Tipul sau sectorul de activitate Activități privind sănătatea umană

## EDUCAȚIE ȘI FORMARE

27/11/2019–30/11/2019

### Certificat Интенсив по медицинской статистике

Bioinformatics Institute, St. Petersburg (Russia)

<https://bioinf.me/en>

- Competențe în analiza datelor biomedicale
- Meta-analiza

01/09/2019–Prezent

### Master's Programme 'Data Analysis in Biology and Medicine'

Higher School of Economics National Research University, Moscow (Russia)

<https://www.hse.ru/>

- Competențe în analiza datelor biomedicale
- Bioinformatica

12/02/2015–29/04/2016

### Certificat - "Course Regression Models as Tool in Medical Research"

Center for Medical Biometry and Medical Informatics, University of Freiburg  
Stefan-Meler-Str, 26, 79104 Freiburg (Germania)

[www.isqr.uni-freiburg.de](http://www.isqr.uni-freiburg.de)

- competențe în utilizarea modelelor de regresie pentru analiza datelor în studii medicale

24/02/2014–30/10/2015

### Certificat - Программа "Эксперт IBM SPSS Statistics"

Центр "Специалист" при МГТУ им. Н. Э. Баумана  
Госпитальный переулок, д. 4/6, Moscova (Russia)

[www.specialist.ru](http://www.specialist.ru)

- Уровень 1. Статистические методы анализа данных
- Уровень 2. Углубленные методы анализа
- Уровень 2. Подготовка данных для статистического анализа
- Уровень 2. Представление результатов анализа в таблицах и графиках в SPSS
- Уровень 2. Подготовка и анализ данных выборочных исследований в SPSS



- Уровень 3. Многомерный статистический анализ
- Уровень 3. Анализ выживаемости

- 15/10/2014–08/05/2015 **Certificat Teach the Teachers course, European Society of Anaesthesiology**  
 European Society of Anaesthesiology  
 24 Rue des Comédiens, B-1000 Bruxelles (Belgia)  
<https://www.esahq.org/education/teach-the-teacher-course/>
- 01/03/2007–31/08/2007 **Stagiere la specialitate Anesteziologia (World Federation of Societies of Anesthesiologists)**  
 Spitalul Prof. Octavian Fodor  
 str. Croitorilor 19-21, RO400162 Cluj (România)  
[www.irqh.ro](http://www.irqh.ro)  
 ■ abilități în domeniul de gastroenterologie și hepatologie pentru medici ATI
- 01/11/2009–01/11/2013 **Diploma – doctor în științe medicale**  
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
 bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chișinău (Republica Moldova)  
[www.usmf.md](http://www.usmf.md)  
 „Evaluarea sistemului proteaze–antiproteaze în disfuncțiile pulmonare acute cauzate de politraumatism” (specialitatea 312.01 - Fiziologie și fiziopatologie)
- 01/12/2004–16/09/2008 **Diploma de licență - specializarea Anesteziologie și Reanimatologie**  
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
 bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chișinău (Republica Moldova)  
[www.usmf.md](http://www.usmf.md)  
 ■ specialist în domeniul de anesteziologie - reanimatologie
- 01/09/1998–26/06/2004 **Diploma-Medic , facultatea de Medicină**  
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
 bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD2004 Chișinău (Republica Moldova)  
[www.usmf.md](http://www.usmf.md)  
 ■ medic de profil general

**COMPETENȚE PERSONALE**

Limba(i) maternă(e) bulgară, rusă, română

Limbile străine

engleză

ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
B2	B2	B2	B2	B2

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat  
 Cadru european comun de referință pentru limbi străine

Competențe de comunicare

bune competențe de comunicare dobândite prin experiența proprie de medic și profesor sunt următoarele:

- responsabilitatea,
- obiectivitatea,

Competențe organizaționale/manageriale	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ punctualitate</li> <li>■ amabilitate</li> <li>■ coordonare</li> </ul>
Competențe dobândite la locul de muncă	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ abilitatea de a lucra în echipa (la moment actual sunt responsabil de 2 echipe câte 4 persoane, organizate pentru studii clinice)</li> <li>■ organizarea timpului (aceasta abilitatea a fost formată în cadrul cursului de Time management)</li> </ul>
Competențele digitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>o bună cunoaștere de predare a fiziologiei normale la nivel universitar</li> <li>o bună cunoaștere principiilor de pregătirea prelegerilor pentru fiziologia normală la nivel universitar</li> <li>o bună cunoaștere metodelor de tratament a pacienților în starea critică</li> <li>o bună cunoaștere metodelor de analiza datelor în studii biomedicale</li> <li>o bună cunoaștere metodelor contemporane de predare în anestezologie</li> </ul>
Permis de conducere	B

**INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

Publicații	numărul total - 62, numărul în ultimii 5 ani - 29.
Proiecte	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Proiectul „Эксперт IBM SPSS Statistics” - membrul grupului de lucru</li> <li>■ Proiectul “MEDEA” - studii postdoctorale, INSERM Toulouse, Franța</li> </ul>
Distincții	Diplomă gradul I. Conferința Științifică Anuală, IP USMF „Nicolae Testemițanu” (2008). Diplomă „Valeriu Ghereg”. 3rd International Congress of the Society of Anesthesiology and Reanimatology of the Republic of Moldova (2012). Medalie de aur. Expoziția Europeană a Creativității și Inovării „EUROINVENT” (2014). Medalie de aur. Salonul Internațional De Inventica „PRO INVENT” (2014). Medalie de aur. The XVIII International Exhibition of Research, Innovation, and Tehnological Transfer „INVENTICA” (2014). Medalie de aur. Salonul Internațional De Inventica „PRO INVENT” (2015). Medalie de bronz. Expoziția Europeană a Creativității și Inovării „EUROINVENT” (2015). Medalie de aur The Hamangia Thinker. The XIX International Exhibition of Research, Innovation, and Tehnological Transfer (2015). Medalie de aur cu mențiune specială. Salonul Internațional De Inventica „PRO INVENT” (2015). Medalie de aur. Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT (2019). Medalie de aur. Salonul Internațional De Inventica „PRO INVENT” (2019). Medalie de argint. EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION (2019). Medalie de argint. The 23-th Salon International & Exhibition of Inventics –INVENTICA (2019).