

**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

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2021

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

Consultanți științifici:

Saulea Aurel, dr. hab. șt. med., prof. univ., membru-coresp. AȘM România, Om emerit
Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof.univ.

Referenți oficiali:

Belii Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Cobeț Valeriu, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Gaindric Constantin, dr. hab. șt. fiz.-mat., prof. univ., membru corespondent AȘM
Vișnevschi Anatolie, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Componența Comisiei de susținere publică:

Vovc Victor	președinte, dr. hab. șt. med., prof. univ., Om emerit
Lozovanu Svetlana	secretar științific, dr. șt. med., conf. univ.
Ciobanu Gheorghe	membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Tagadiuc Olga	membru, dr. hab. șt. med., conf. univ.
Crivoi Aurelia	membru, dr. hab. șt. biol., prof. univ.
Grigoraș Ioana	membru, dr. șt. med., prof. univ. (România)
Tarabrin Oleg	membru, dr. hab. șt. med., prof. univ. (Ucraina)
Vorotânțev Serghei	membru, dr. hab. șt. med., conf. univ. (Ucraina)
Todiraș Mihail	membru, dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Suștinerea va avea loc 21 ianuarie 2021, ora 14:00 în ședința Comisiei de susținere publică formată în baza Deciziei Senatului nr. 11/15 din 04.12.2020 al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, MD-2004, Chișinău).

Teza de doctor habilitat și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la 15 decembrie 2020.

Secretar științific al Comisiei de susținere publică:

Lozovanu Svetlana, dr. șt. med., conf.univ.

Consultanți științifici:

Saulea Aurel, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

membru-corespondent AȘM România, Om emerit

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

Autor

Arnaut Oleg

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	5
1. TRAUMATISME SEVERE. MODELE DE PREDICȚIE.....	11
2. MATERIALE ȘI METODOLOGII DE ORGANIZARE A CERCETĂRII.....	11
2.1.Elaborarea modelelor predictive pentru evoluția și rezultatele tratamentului în traumatisme din cadrul studiilor clinice.....	12
2.1.1. <i>Studiul clinic de cohortă (retro-prospectiv) de tip analitic.....</i>	12
2.1.2. <i>Estimarea potențialului distructiv/protectiv al sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții cu politraumatisme. Evaluare comparativă ..</i>	13
2.2.Metodele de determinare a activității proteazelor, a enzimelor asociate și a concentrației antiproteazelor	13
2.3.Elaborarea modelelor predictive pentru leziunile „la distanță” din cadrul traumatismului sever (studiul experimental).....	13
2.3.1. <i>Reproducerea condițiilor pentru traumatismele severe în experiment.....</i>	13
2.3.2. <i>Indicii (parametrii) monitorizați.....</i>	14
3. IDENTIFICAREA VARIABILELOR „EFICIENTE” PENTRU MODELAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE.....	15
4. VALIDAREA MODELELOR PREDICTIVE UZUALE PENTRU REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN TRAUMATISMELE SEVERE.....	21
4.3. Validarea scorurilor predictive mixte pentru pacienții cu traumatisme severe	21
4.4. Evaluarea comparativă a modelelor validate	23
5. ELABORAREA MODELELOR PREDICTIVE ALTERNATIVE PENTRU PACIENȚII CU TRAUMATISME SEVERE	24
5.1. Elaborarea modelelor predictive alternative pentru prezicerea rezultatelor tratamentului unui pacient cu traumatism sever	24
5.3. Evaluarea comparativă a modelelor alternative și scorul standard NTRISS	27
6. PREDICȚIA MODIFICĂRILOR „LA DISTANȚĂ” DIN CADRUL MODELULUI EXPERIMENTAL DE TRAUMATISM SEVER ÎN BAZA COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE.....	28
7. MODELAREA EVOLUȚIEI ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI TRAUMATISMELOR SEVERE ÎN BAZA REDUCERII DIMENISUNII COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE.....	32
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI.....	36
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	41
ADNOTARE	47
PEȚIOME	48
ANNOTATION.....	49

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
Me	– media
Mn	– mediana
AS	– abaterea standard
AI	– abaterea întecvartilă
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

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei abordate. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, anual, zeci de milioane de persoane sunt traumatizate, dintre care 5 milioane decedează (9% din toate decesele înregistrate), iar 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”. 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 prezintă un potențial pentru îmbunătățirea prognosticului traumatizaților 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 ≥ 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].

Mai mult decât atât, toate încercările de a găsi un scor universal având caracteristici optime pentru toate populațiile/sistemele medicale existente, după 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 a 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 descrie forma relațiilor între covariate și variabila de interes, fiind corecți 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, eliberați de către celulele imunocompetente chiar la nivelul țesuturilor intacte, producând leziuni „la distanță”, antiproteazele fiind factorii protectivi care contrabalansează efectele negative ale proteazelor. Important de menționat că problema elaborării 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, rămâne deschisă. 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 traumatismele severe 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 a scorurilor propuse.
10. Formularea principiilor de creare a Registrului Național 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 politraumatisme, 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 pO₂ 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.

Noutatea științifică. În premieră, pentru populația pacienților cu traumatisme severe din cadrul sistemului medical autohton au fost validate scorurile traumatiche 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 prelungit. 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.

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”.

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/distruktiv 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 obținuți 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 în cadrul studiului dat. Modelele predictive alternative, având caracteristici mai bune față de scorurile uzuale, vor 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.

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”, USMF „Nicolae Testemițanu”.

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 XIIIth 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 domeniul 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 4th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (Chișinău, Republica Moldova, 2019); The 31th 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 20th European Society for Trauma & Emergency Surgery Congress (Prague, Czech Republic, 2019); al V-lea Congres internațional „Black Sea Pearl” (Odesa, Ucraina, 2018); The 30th National Conference of Physiology. Integrative Physiology, from Fundamental Mechanisms to Biomedical Application (Cluj-Napoca, România, 2018); The 19th 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 12th National Congress of the Romanian Society of Physiology (Craiova, România, 2016); The 27th National Conference of Physiology of the Romanian Physiological Society (București, România, 2014).

De asemenea, rezultatele au fost prezentate la următoarele saloane de inventică, lucrările fiind menționate cu distincții (medalii): Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii Proinvent (Cluj-Napoca, România 2020 – medalie de aur); The 12th 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 11th edition of European Exhibition of Creativity and Innovation (Iași, România; 2019 – medalie de aur); The 23th Salon International & Exhibition of Inventics Inventica (Iași, România; 2019 – medalie de aur); The 7th 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; 2015 – medalie de aur); The 19th International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer Inventica (Cluj-Napoca, România; 2015 – medalie de aur); The 18th International Exhibition of Inventics, Research and Technological Transfer Inventica (Cluj-Napoca, România; 2014 – medalie de aur); The 6th 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 „Valeriu 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 (proces verbal nr. 2 din 20 noiembrie 2020).

Publicații la temă. La tema tezei au fost publicate 77 lucrări, dintre care o monografie monoautor „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.

Structura tezei: introducere, șapte capitole, concluzii și recomandări, bibliografia (189 titluri), 249 pagini de text de bază, 83 de figuri, 89 tabele, 41 formule și 13 anexe.

Cuvinte cheie: Traumatism sever, modele predictive, leziuni „la distanță”, sistemul proteaze/antiproteaze.

CONȚINUTUL TEZEI

1. TRAUMATISME SEVERE. MODELE DE PREDICȚIE

Examinarea literaturii de specialitate a permis evidențierea scorurilor pentru predicția evoluției pacienților cu leziuni traumatice care, după validare, pot fi implementate în sistemul medical autohton [4]. În același timp, dezvoltarea modelelor alternative cu caracteristici superioare față de cele existente (uzuale, de „rutină”) necesită identificarea predictorilor noi pentru rezultatul tratamentului sau alte variabile de interes, o direcție de perspectivă fiind utilizarea diferitor indicatori biologici [10], preponderent a celor implicați în procesele fiziopatologice caracteristice traumatismelor severe sau politraumatismelor, precum componentele sistemului proteaze/antiproteaze [11,12]. În plus, au fost discutate mecanismele imune implicate în fiziopatologia traumatismelor severe și apariția leziunilor „la distanță” [9,13–17]. În afară de aceasta, au fost prezentate o serie de modele predictive pentru rezultatele tratamentului în politraumatisme, precum și perspectivele în domeniul dat.

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.

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. În cadrul studiilor clinice au fost soluționate obiectivele 2-6, 9 și 10, 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 la ședința Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 46 din 16.12.2016).

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

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

Sursă 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 externați 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: Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani; pacienți cu traumatisme nepenetrante; pacienți cu leziuni traumatice apreciate la internare cu NISS (New Injury Severity Score) > 15 [18]; pacienții care au fost internați în perioada acută a traumei (primele 72 de ore după impactul traumatic) direct în IMSP IMU; pacienți cu leziuni traumatice apreciate la internare cu NISS ≤ 15 cu risc mare de evoluție nefavorabilă, inclusiv și deces (internați în UTIR); 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: pacienți cu vârsta < 18 ani; pacienți cu traumatisme penetrante; pacienții transferați prin linia AVIASAN; pacienții transferați în UTIR pe motiv de psihoză senilă sau psihoză alcoolică; pacienții cu arsuri; pacienții transferați în alte instituții ale RM sau peste hotare; pacienții internați repetat cu traumatisme severe; pacienții care au necesitat transferul în UTIR pentru recuperare postoperatorie; pacienții cu date incomplete (ex.: Scorul RISC II are la dispoziție doar 25% datele complete) [19]; pacienții care au ajuns la spital fără semne de viață sau au decedat în salonul de stabilizare.

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 (ateroscleroză), 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 totală, g/l; Ureea, mmol/l; Creatinina, $\mu\text{mol/l}$; ALT, U/l; AST, U/l; AST/ALT; Bilirubina, $\mu\text{mol/l}$; Bilirubina conjugată, $\mu\text{mol/l}$; Glucoza, mmol/l; Fibrinogenul, g/l; Protrombina, %; INR);
- ionograma (Na^+ , mmol/l; K^+ , mmol/l; Cl^- , mmol/l) ;
- indicatorii hemoleucogramei (Hb, g/l; Trombocite, n; Leucocite, $10^9/\text{l}$; Metamielocite, %; Mielocite, %; Segmentate, %; Neselementate, %; Neutrofile juvenile, %; Neutrofile juvenile, $>10\%$; Limfocite, %; Monocite, %; Eozinofilie, %; Bazofilie, %).

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 în definiția Berlin care stipulează criteriile menționate în capitolul 1 (leziuni a cel puțin două regiuni ale corpului, apreciate prin AIS ≥ 3 și prezența cel puțin a unuia dintre cei 5 parametri fiziologici alterați (presiunea sistolică ≤ 90 mmHg, GCS ≤ 8 , acidoza, coagulopatia și vârsta ≥ 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, au fost rezultatele tratamentului, variabila supraviețuire/deces, vârsta și sexul.

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

2.2. Metode 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 [21].

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 studiul actual. Cum a fost menționat anterior, traumatismul sever experimental a fost reprodus după metoda elaborată de către O. Arnaut și coautorii în anul 2013 [22].

Înainte de traumă și la a 2-a, a 5-a și a 24-a oră 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 au respirat pe durata experimentului 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 impactul traumatic (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 traumă 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 măsurați următorii indicatori ($n=10$): activitatea enzimatică a elastazei, catepsinelor G, D, L, H, tripsinei, adenozindezaminazei și adenilatdezaminazei, concentrațiile α_2 -macroglobulinei și α_1 -antitripsinei.

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 gazoanalizatorul RADIOMETER ABL 555 Blood Gas Analyzer.

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 a fost constatată leziunea pulmonară acută „la distanță”.

3. Estimarea modificărilor histologice s-a efectuat după scorul SAMCRS (Scala de Apreciere a Modificărilor Calitative cu Reflectare Semicantitativă) [22]. 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, incluzionare 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 (x100 și/sau x200 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, congestie venoasă, infiltrate granulocitare interstițiale, ondularea fibrelor);
- ✓ Țesutul pulmonar (edem pulmonar interstițial, congestie venoasă, infiltrate granulocitară interstițială, imbițiție hemoragică, hemosideroză, hiperplazie ganglionilor limfatici);
- ✓ Țesutul hepatic (hipertrofie celulelor ficatului, distrofie proteică omniprezentă, distrofie hidropică întâlnită, congestie venoasă portală și perilobulară, infiltrarea de către celulele imunocompetente a zonei portale și perilobulare);
- ✓ Țesutul splinei (hiperplazie foliculară, decomplexarea (reorganizarea) structurii foliculare, congestie venoasă, hialinoză, inhibarea hemoragică);
- ✓ Țesutul renal (edem interstițial, edem glomerular, congestie venoasă, distrofie proteică a epitelului tubular, necroză a epitelului tubular și hemoragii interstițiale).

Scorul SAMCRS a fost calculat prin sumarea tuturor scorurilor din cadrul țesuturilor separate, rezultând în $SAMCRS_{miocard}$, $SAMCRS_{plămâni}$, $SAMCRS_{ficat}$, $SAMCRS_{splină}$ și $SAMCRS_{rinichi}$. Suma acestora, la rândul său, fiind bază pentru scorul global al leziunilor „la distanță” ($SAMCRS_{total}$).

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 a puterii predictive a acestora pentru variabila de interes prin analiza univariată. De asemenea, este important de evidențiat interacțiunile între diferite variabile în sensul evitării multicolarității, când două covariate, fiind strâns asociate, reduc capacitatea predictivă a modelului eventual.

O metodă 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 prezicere a rezultatelor tratamentului în traumatismele severe.

În cadrul capitolului dat, în calitate de predictorii, au fost considerate datele biochimiei, ionogramei, indicatorii heumoleucogramei, sexul, vârsta, comorbiditățile (bolile cronice, precum și apariția pneumoniei în cadrul spitalizării în UTIR a IMSP IMU) analizate fără componenta anatomică, care a demonstrat abilitate de prezicere în studiile anterioare [23].

Analiza univariată a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului

Cum a fost menționat în capitolul 2, conform criteriilor de includere/excludere pentru cercetarea actuală numărul total al pacienților eligibili 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 studiată 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 instituțional din datele registrului german de traumă [19]. Desigur, este vorba despre date brute și nu este exclus faptul că standardizarea 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 bărbați – 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 interquartilă fiind 29. Pacienții decedați au prezentat o vârstă mai mare (Mn = 54 (95% IC 54, 57), AI = 26) comparativ cu cei care au supraviețuit (Mn = 43 (95% IC 42, 46), AI = 30), covariata vârstă 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 cu un an. În cadrul studiului de față, vârsta, fiind o variabilă eficientă pentru rezultatul tratamentului, va fi utilizată ca valoare absolută precum și în calitate 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 și incluse în mai multe modele traumatice predictive (RTS, TRISS, ASCOT, NTRISS etc.) după cum urmează. Valoarea GCS (Glasgow Coma Scale) a 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 între valoarea GCS și supraviețuire arată că există riscul pentru relații neuniforme, adică, coeficientul descrie bine situația actuală pentru valorile mari al GCS, informații privind valorile mici – o sursă importantă a letalității fiind nedetaliată. Acesta este un semn că realitatea nu va fi reflectată în cadrul modelelor alternative eventuale 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 într-o variabilă de rang (categorizarea fiind propusă de autorii scorului RTS¹), 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).

¹ Informații detaliate pot fi găsite în capitolul 1 din teză, compartimentul *Scoruri traumatice fiziologice*

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

			Deces, n=794		Supraviețuire, n=1857		Total, n=2651
	OR (95% IC), analiza univariată	n	Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)	n	Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)	n	Mn (95% IC), AI/ % (95% IC)
Vârsta, ani	0.975 (0.971, 0.980)	794	56 (54, 57), 26	1857	43 (42, 46), 30	2651	48 (47, 50), 29
Sex, bărbați	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)
GCS, puncte	1.360 (1.320, 1.401)	794	10 (10, 11), 7	1857	14 (14, 15), 3	2651	13 (13, 14), 5
RR, min	1.037 (1.013, 1.061)	794	18 (18, 19), 4	1857	18 (18, 19), 3	2651	18 (18, 19), 4
SPB, mmHg	1.004 (1.001, 1.007)	794	120 (120, 130), 40	1857	120 (120, 125), 20	2651	120 (120, 125), 30
GCS_{rang}, 3	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)
GCS_{rang}, 4-5	0.026 (0.014, 0.051)		10.9 (8.7, 13.4)		0.7 (0.4, 1.1)		3.6 (2.9, 4.4)
GCS_{rang}, 6-8	0.132 (0.102, 0.171)		28.5 (25.2, 32.0)		8.7 (7.4, 10.1)		14.4 (13.0, 15.9)
GCS_{rang}, 9-12	0.308 (0.242, 0.391)		24.1 (21.0, 27.4)		17.1 (15.3, 18.9)		19.1 (17.6, 20.7)
GCS_{rang}, 13-15	1		31.9 (28.4 -35.4)		73.4 (71.2, 75.5)		61.3 (59.3, 63.3)
RR_{rang}, 0	2.236 * 10 ⁻¹⁰	794	1.4 (0.7, 2.5)	1857	0 (-)	2651	0.4 (0.2, 0.7)
RR_{rang}, 1-5	0.151 (0.053, 0.429)		1.8 (1.0, 3.1)		0.3 (0.1, 0.7)		0.7 (0.4, 1.2)
RR_{rang}, 6-9	0.205 (0.119, 0.353)		5.7 (4.1, 7.7)		1.3 (0.8, 1.9)		2.5 (1.9, 3.2)
RR_{rang}, >30	0.135 (0.036, 0.512)		1.2 (0.6, 2.3)		0.2 (0.1, 0.5)		0.5 (0.3, 0.8)
RR_{rang}, 10-29	1		89.8 (87.3, 92.0)		98.2 (97.5, 98.8)		95.9 (95.0, 96.6)
SPB_{rang}, 0	2,2923* 10 ⁻¹⁰	794	0.7 (0.3, 1.6)	1857	0 (-)	2651	0.2 (0.1, 0.5)
SPB_{rang}, 1-49	0.023 (0.003, 0.175)		2.3 (1.4, 3.6)		0.1 (0, 0.3)		0.7 (0.4, 1.1)
SPB_{rang}, 50-75	0.378 (0.252, 0.567)		7.1 (5.4, 9.2)		3.0 (2.3, 3.9)		4.2 (3.4, 5.1)
SPB_{rang}, 76-89	0.552 (0.376, 0.808)		6.8 (5.1, 8.9)		4.2 (3.3, 5.2)		5.0 (4.1, 5.9)
SPB_{rang}, >90	1		83.1 (80.1, 85.7)		92.8 (91.4, 93.9)		89.9 (88.7, 91.1)
Secție, Reanimare/ Terapie Intensivă	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)
Proteina totală, g/l	1.048 (1.037, 1.058)	794	55 (55, 56), 12	1857	60 (60, 61), 12	2651	58 (58, 59), 13
Ureea, mmol/l	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
Creatinina, μmol/l	0.990 (0.988, 0.993)	794	98 (96, 102), 51	1857	87 (86, 89), 30	2651	90 (89, 92), 35

Tabelul 3.1. Statistici descriptive și rezultatele analizei univariate a predictorilor potențiali pentru modelarea rezultatelor tratamentului (continuare)

ALT, U/l	0.998 (0.997, 0.999)	794	33 (31, 36), 39	1857	29 (28, 31), 35	2651	31 (30, 33), 37
AST, U/l	0.998 (0.997, 0.999)	794	51 (47, 57), 68.5	1857	39 (38,42), 43	2651	42 (41, 44), 51
AST/ALT	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
Bilirubina, μmol/l	0.984 (0.977, 0.991)	794	12 (12, 14), 12	1857	12 (12, 13), 8	2651	12 (12, 13), 9
Bilirubinaconjugată, μmol/l	0.952 (0.935, 0.968)	794	3 (3, 4), 3	1857	2 (2, 3), 2	2651	2 (2, 3), 3
Na⁺, mmol/l	0.938 (0.915, 0.953)	794	146 (146,147.6), 9	1857	144 (144, 145), 6	2651	144 (144, 145), 7
K⁺, mmol/l	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
Cl⁻, mmol/l	0.951 (0.938, 0.966)	794	114 (113, 116), 11	1857	110 (110, 111), 9	2651	111 (111, 112), 10
Glucoza, mmol/l	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
Fibrinogen, g/l	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
Protrombina, %	1.030 (1.023, 1.038)	794	82 (82, 84), 16	1857	87 (87, 88), 15	2651	85 (85, 86), 15
INR	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
Hb, g/l	1.014 (1.011, 1.018)	794	122 (120, 124), 33	1857	129 (128, 131), 29	2651	127 (126, 129), 32
Trombocite, n	1.000 (0.999, 1.001)	794	200 (192, 209),102	1857	198 (194, 204), 100	2651	198 (194, 203), 100
Leucocite, 10⁹/l	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
Metamielocite, %	0.726 (0.676, 0.780)	794	1 (1, 2), 2	1857	0 (-), 1	2651	0 (-), 1
Mielocite, %	0.829 (0.766, 0.898)	794	0 (-), 1	1857	0 (-), 1	2651	0 (-), 0
Segmentate, %	1.018 (1.010, 1.026)	794	67 (66, 68), 16	1857	69 (69, 70), 15	2651	68 (68, 69), 15
Nesegmentate, %	0.968 (0.959, 0.977)	794	13 (12, 15), 12	1857	10 (10, 11), 10	2651	11 (11, 12), 11
NJ, %	0.960 (0.952, 0.969)	794	15 (14, 16), 13	1857	11 (11, 12), 11	2651	12 (12, 13), 12
NJ, >10%	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)
Limfocite, %	1.015 (1.002, 1.028)	794	10 (10, 11), 9	1857	12 (12, 13), 11	2651	11 (11, 12), 10
Monocite, %	1.022 (0.995, 1.049)	794	5 (5, 6), 5	1857	5 (5, 6), 5	2651	5 (5, 6), 5
Eozinofile, %	0.990 (0.943, 1.040)	794	1 (1, 2), 1	1857	1 (1, 2), 2	2651	1 (1, 2), 2
Bazofile, %	1.020 (0.945, 1.101)	794	0 (-), 0	1857	0 (-), 0	2651	0 (-), 0

OR – raportul șanselor, 95% IC - 95% intervalul de încredere, Mn – mediana, AI - abaterea interquartilă, OR – raportul șanselor, GCS - scorul Glasgow, RR - frecvența respiratorie, SPB - presiunea arterială sistolică, AST – aspartataminotransferaza, ALT – alaninaminotransferaza, ALT/AST – relație AST/ALT, NJ – neutrofile juvenile

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. După cum se poate observa, 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 estimați coeficienții pentru fiecare categorie. În afară de aceasta, este important de menționat și aspectul practic care constă în faptul că sunt dificultăți uneori în determinarea valorilor absolute ale GCS, procedura 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 și GCS_{rang} 9-12 având șanse de supraviețuire de 7.6 și 3.2 mai mici respectiv. Valorile RR (rata respiratorie) la internare tinde spre 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 estimate sunt plasate 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 efecte 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. Aceasta, 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 = 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 nesemnificative 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_{rang} 76-89 mmHg, SPB_{rang} 50-75 mmHg, SPB_{rang} 1-49 mmHg și SPB_{rang} 0 mmHg, respectiv, comparativ cu $SPB_{rang} > 90$ mmHg (OR = 1). Important de menționat despre categoriile SPB_{rang} 76-89 mmHg și SPB_{rang} 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. Sunt important de menționat unele

tendințe caracteristice traumatismului sever determinate în cadrul studiului de față. A fost constatată hiperglicemia (Mn = 6.3 (95% IC 6.2, 6.4) AI = 2.9), valorile la pacienții decedați fiind semnificativ mai mari (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 al 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 al 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, după cum arată analiza univariată, prezintă o sursă potențială pentru biomarkeri/predictori ai rezultatelor tratamentului, totalitatea parametrilor arătând semnificații. Ureea (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 conjugată (OR = 0.952 (95% IC 0.935, 0.968)), proteina totală (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⁺ (OR = 0.938 (95% IC 0.915, 0.953)) și concentrația Cl⁻ (OR = 0.951 (95% IC 0.938, 0.966)) au arătat modificări ale probabilității de supraviețuire mai puțin de 10% și pot fi considerate predictori cu potențial redus. În același timp, valoarea aceasta pentru INR, concentrația glucozei și concentrația K⁺ 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 biomarkeri 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 modificați, din aceste considerente rezultatele obținute au valoare orientativă, nu mai mult.

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

Validarea scorurilor (modelelor) traumatice uzuale este o condiție obligatorie pentru aplicarea acestora la o anumită populație sau în cadrul unui sistem medical anumit. Aceasta are ca avantaj corecția coeficienților din ecuația regresiei reieșind din situația actuală și crește considerabil precizia prognosticului. Cum a fost menționat anterior, o asemenea procedură nu a fost realizată pentru populația pacienților din cadrul sistemului medical moldovenesc pentru scorurile traumatice uzuale, 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 traumatisme severe din cadrul Clinicii Anesteziologie Reanimatologie a IMSP IMU – centrului de traumă din Republica Moldova. Pentru validarea 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, a fost efectuată o evaluare comparativă a modelelor validate în sensul de a evidenția un model cel mai potrivit pentru populația studiată, criteriile fiind determinarea, calibrarea și discriminarea. Acest scor în perspectivă va fi recomandat spre utilizare în practica clinică UTIR al IMSP IMU și comparat cu alte modele alternative eventuale, care vor fi propuse în viitor pentru evaluarea stării unui pacient cu traumatism sever.

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 traumatisme severe mai bine decât un model care este bazat doar pe o constantă, ipotezele alternative susținând că scorurile pot prezice rezultatul tratamentului mai bine decât un model care este bazat doar pe o singură constantă.

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 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 eficient rezultatele de-a lungul întregii amplitudini a scorurilor posibile – nu este posibil de a stratifica riscul de deces. Totodată, modelul prezice destul de precis, dacă pacientul va deceda sau nu, 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) fiind

apreciat la nivel de 85.0%. Rezultatele au fost obținute după optimizare prin modificarea punctului critic la 0.6 față de 0.5 standard.

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. 4.1). 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 4.1, secțiunea a).

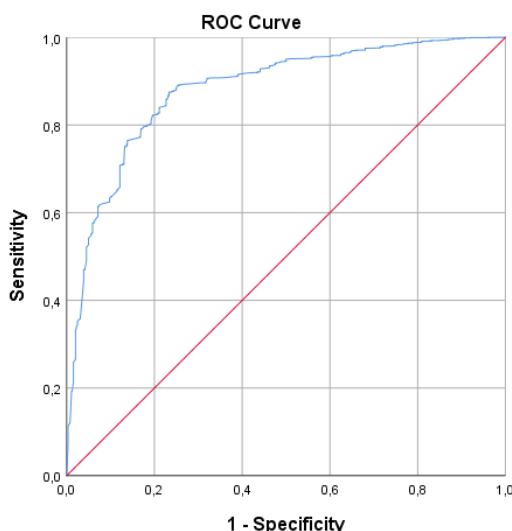


Fig. 4.1. Curba ROC a modelului predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza scorului NTRISS

Tabelul 4.1. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza scorului NTRISS. SPSS 23 output
a. Coeficienții din model

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Vârsta, ≥ 55 ani	-1.496	.128	135.845	1	.000	.224	.174	.288
RTS	.869	.064	187.026	1	.000	2.384	2.105	2.700
NISS, points	-.138	.008	308.408	1	.000	.871	.858	.885
Constant	-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		
Vârsta, ≥ 55 ani	-1.496	-.006	.126	.001	-1.770	-1.259		
RTS	.869	.006	.070	.001	.742	1.012		
NISS, points	-.138	.000	.009	.001	-.157	-.122		
Constant	-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 șanșelor)

Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatismele severe, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane), a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația acestora, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor din fața coeficienților din ecuația regresiei logistice (Tabelul 4.1, secțiunea b).

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

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

p – probabilitatea de supraviețuire în traumatisme severe
 e (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

Componentele scorului NTRISS au arătat următoarele efecte. Valoarea RTS, la fel ca 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 prezentat 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)) – este asociată cu reducerea supraviețuirii de aproximativ de 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.

4.4. Evaluarea comparativă a modelelor validate

Evaluarea comparativă a indicatorilor de determinare, calibrare și discriminare pentru modelele 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 a 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 modelele 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 a 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, cel puțin din cele incluse în analiză.

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

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 (capitolul 3). Acestea au 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, ce crește puterea Ipredictivă a acestora. Totodată, validarea modelelor predictive uzuale pentru traumatisme (capitolul 4) a permis de a identifica neajunsurile acestora în condiții de aplicare pentru pacienții cu traumatisme severe din IMSP IMU și de a evidenția un model standard cu caracteristici optime (NTRISS) pentru populația studiată. Pe lângă asta, va fi efectuată evaluarea comparativă modelelor predictive alternative cu modelul optimal uzual (NTRISS) evidențiat anterior în paralel cu estimarea efectelor dezvoltării pneumoniei și elaborarea unui 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

Modelul 5 alternativ a inclus lnNISS 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}), extremităților ($AIS_{extremitati}$), fiind completat de valoarea absolută a concentrației proteinei totale (g/l). Includerea acestei variabile are ca avantaj estimarea unui indicator biochimic asociat cu rata de supraviețuire, caracteristicile modelelor fiind mai bune.

Modelul 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 că mai mult de 86% din dispersia variabilei de interes a fost explicată/acoperită de către covariatele din *Modelul 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 tot intervalul scorurilor prezise, acestea fiind apropiate de cele reale.

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) a fost apreciat la nivel de 93.5%. Aceste rezultate au fost obținute la nivelul punctului critic 0.70 după echilibrarea relațiilor sensibilitate/specificitate.

Suprafața sub curba ROC pentru *Modelul 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. 5.1).

Modelul a inclus constanta ($B = 31.619$), valoarea \ln NISS ($B = -17.968$), vârsta ($B = -0.031$), proteina totală ($B = 0.065$), GCS_{rang} ($B = 1.070$), SBP_{rang} ($B = 0.876$), $AIS_{cap \text{ și gât}}$ ($B = 3.049$), $AIS_{abdomen}$ ($B = 1.044$), AIS_{torace} ($B = 2.745$) și $AIS_{extremitati}$ ($B = 2.129$), argumentele privind semnele din fața coeficienților pentru *modelul 4 alternativ*, fiind valabile și pentru modelul dat în afară de concentrația proteinei totale. Proteina totală a arătat semnul pozitiv în fața fiind asociată pozitiv cu rata de supraviețuire (Tabelul 5.1, secțiunea a). Explicația posibilă – modificări reduse în cadrul compartimentelor lichidiene. Analiza stabilității prin reeșantionare a modelului alternativ elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatismele severe, metoda bootstrapping (1000 de eșantioane) a arătat că coeficienții sunt stabili, argumentul fiind semnificația covariatelor, amplitudinea mică a intervalelor de încredere și păstrarea semnelor din fața coeficienților din ecuație (Tabelul 5.1, secțiunea b).

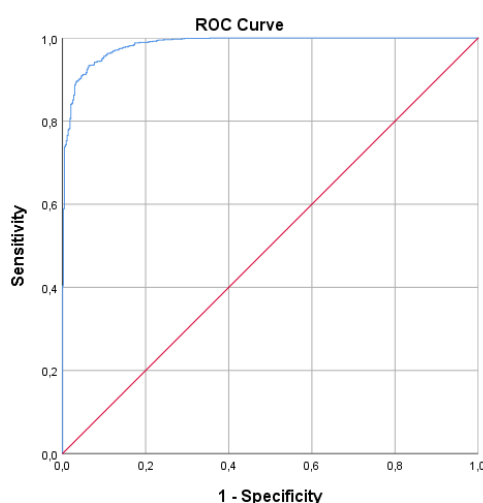


Fig. 5.1. Curba ROC a modelului predictiv pentru modelul predictiv al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza *modelului 5 alternativ*

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

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

p – probabilitatea de supraviețuire în traumatisme severe,
 e (exponenta) – constantă egală cu 2.71828, $b = 31.619 - 17.968 * \ln NISS - 0.031 * Vârsta + 0.065 * proteina\ totală + 1.044 * AIS_{abdomen} + 2.745 * AIS_{torace} + 2.129 * AIS_{extremitati} + 3.049 * AIS_{cap\ \text{și}\ gât} + 1.07 * GCS_{rang} + 0.876 * SBP_{rang}$

Tabelul 5.1. Variabilele din ecuația modelului predictiv final al probabilității de supraviețuire la pacienții cu traumatisme severe în baza modelului 5 alternativ. SPSS 23 output
a. Coeficienții din model

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
lnNISS	-17.698	1.182	224.247	1	.000	2.06*10 ⁻⁸	2.03*10 ⁻⁹	2.09*10 ⁻⁷
Vârsta, ani	-.031	.008	15.549	1	.000	.969	.954	.984
GSSrang	1.070	.152	49.295	1	.000	2.915	2.162	3.930
SBPrang	.867	.249	12.147	1	.000	2.380	1.461	3.875
AISabdomen	1.044	.180	33.805	1	.000	2.840	1.998	4.038
AIStorace	2.745	.197	193.957	1	.000	15.569	10.580	22.912
AISextremitati	2.129	.173	151.936	1	.000	8.405	5.991	11.791
AIScap și gât	3.049	.224	185.121	1	.000	21.087	13.592	32.715
Proteina totală	.065	.014	20.337	1	.000	1.067	1.038	1.098
Constant	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
lnNISS	-17.698	-.524	1.134	.001	-20.417	-16.136
Virsta, ani	-.031	-.001	.009	.001	-.050	-.015
GSSrang	1.070	.039	.162	.001	.818	1.461
SBPrang	.867	.026	.296	.003	.369	1.474
AISabdomen	1.044	.037	.204	.001	.707	1.488
AIStorace	2.745	.083	.197	.001	2.460	3.245
AISextremitati	2.129	.060	.178	.001	1.867	2.579
AIScap și gât	3.049	.090	.234	.001	2.720	3.643
Proteina totală	.065	.002	.017	.001	.035	.101
Constant	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)

Covariatele incluse în Modelul alternativ 5 au arătat următoarele asocieri cu rata de supraviețuire. Valorile lnNISS și vârstei au 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 amplitudine 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 asociată 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 că parametrul acesta reflectă perturbările compartimentelor lichidiene din cadrul traumatismelor severe. AIS_{cap și gât} și AIS_{torace} au prezentat valori maxime, urmate de AIS_{extremități}, AIS_{abdomen} fiind minimal. Mărimea efectelor componentelor anatomice altor decât lnNISS nu s-au modificat după includerea în model a valorii proteinei totale la internare.

5.3. Evaluarea comparativă a modelelor alternative și scorul standard NTRISS

Modelul 1 alternativ comparativ cu modelul NTRISS și-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 de standard, determinat în capitolul precedent.

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 doua 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 o

calibrare adecvată ($\chi^2 = 9.667$, $df = 8$, $p = 0.289$). Evaluarea comparativă după abilitatea de discriminare cu cele 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 acestui model 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 discriminativa 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 ($z = 10.670$ $p < 0.001$).

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 traumatisme severe, 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.

Predicția modificărilor morfologice la nivel pulmonar (SAMCRSplămâni) la 24 de ore după impactul traumatic

La prima etapă, înainte de elaborarea modelului predictiv pentru valoarea SAMCRS_{plămâni}, au fost analizate corelațiile și tendințele spre corelații între SAMCRS_{plămâni} la 24 de ore după impactul traumatic și componentele sistemului proteaze/antiproteaze. SAMCRS_{plămâni} a fost asociată cu AET₀ (r = -0.343, p = 0.075, mărimea efectului 0.12), AET₂ (r = 0.466, p = 0.022, mărimea efectului 0.22), AET₂₄ (r = -0.358, p = 0.066, mărimea efectului 0.13), α₂-macroglobulina₂ (r = -0.401, p = 0.044, mărimea efectului 0.16), AEAMP₂₄ (r = 0.311, p = 0.097, mărimea efectului 0.01), AECG₂ (r = 0.590, p = 0.004, mărimea efectului 0.35), AECG₂₄ (r = -0.317, p = 0.093, mărimea efectului 0.10), AECL₂ (r = 0.441, p = 0.029, mărimea efectului 0.20), AEE₀ (r = -0.479, p = 0.019, mărimea efectului 0.23) și AEE₂₄ (r = -0.342, p = 0.076, mărimea efectului 0.17).

Asociațiile cu semnul negativ între SAMCRS_{plămâni} și concentrația α₂-macroglobulinei₂ 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_{plămâni} la 24 de ore cu valoarea activității enzimatică a elastazei înainte de traumă, precum și tendințele spre asocieri negative cu AET₀, AET₂₄, AECG₂₄, AEE₂₄ pot fi explicate de relațiile polimorfe din cadrul sistemului proteaze/antiproteaze 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.

Tabelul 6.1. Coeficienții pentru regresia liniară și analiza coliniarității pentru predicția valorilor SAMCRS_{plămâni} 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
Constant	9.427	.966		9.763	.000	7.341	11.513		
α₂-macroglobulina₀	-4.053	1.063	-.847	-3.813	.002	-6.350	-1.757	.421	2.373
AEAMP₀	.002	.001	.430	1.937	.075	.000	.004	.423	2.366
AEAMP₂₄	-.006	.002	-1.353	-3.569	.003	-.010	-.002	.145	6.905
AECG₂	.081	.019	1.089	4.306	.001	.040	.122	.325	3.076
AEE₀	-.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

Toate asociațiile constatate au fost luate în considerație pentru elaborarea unui model predictiv care poate estima valoarea scorului SAMCRS_{plămâni} la 24 de ore după traumatism, modelul având următoarele caracteristici. Coeficientul de corelare a rezultatelor precise prin aplicarea modelului elaborat cu valorilor reale ale SAMCRS_{plămâni} 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_{plămâni} la 24 de ore

după traumatism). Ipoteza nulă (nici un parametru din cei incluși în model nu poate prezice valoarea SAMCRS_{plămâni} 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_{plămâni} la 24 de ore după traumatism, din start, au fost incluși următorii parametri: AET₀, AET₂, AET₂₄, α_2 -macroglobulina₂, AEAMP₂₄, AECG₂, AECG₂₄, AECL₂, AEE₀, AEE₂₄. 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 6.1):

- Constanta ($B = 9.427$; 95% IC 7.341, 11.513; $p < 0.001$);
- α_2 -macroglobulina₀ ($B = -4.053$; 95% IC -6.350, -1.757; $p = 0.002$);
- AEAMP₀ ($B = 0.002$; 95% IC 0.000, 0.004; $p = 0.075$);
- AEAMP₂₄ ($B = -0.006$; 95% IC -0.010, -0.002; $p = 0.003$);
- AECG₂ ($B = 0.081$; 95% IC 0.040, 0.122; $p = 0.001$);
- AEE₀ ($B = -0.026$; 95% IC -0.040, -0.011; $p = 0.002$).

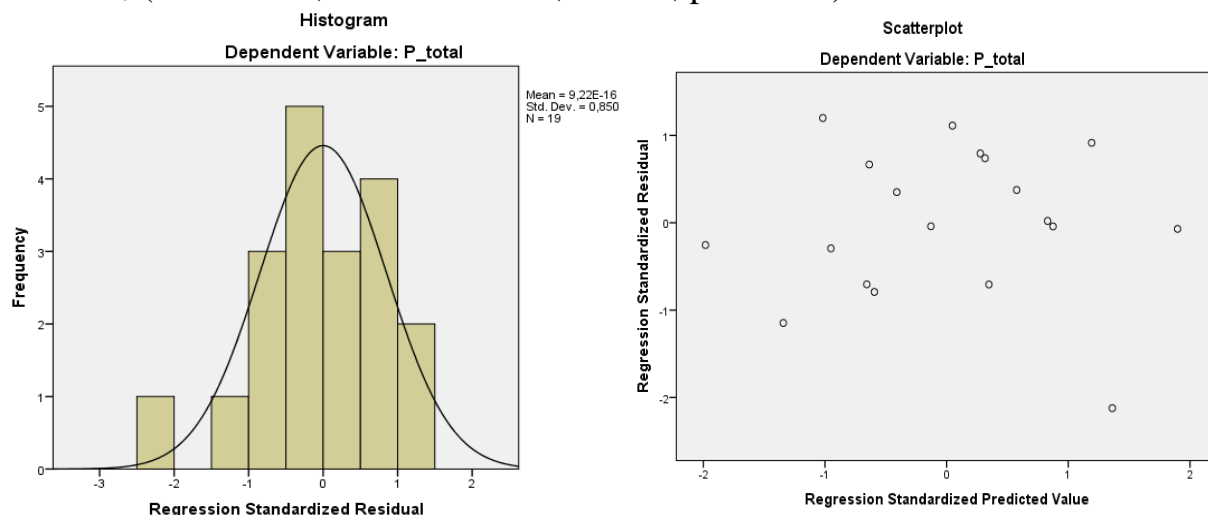


Fig. 6.1. Distribuția reziduurilor (stânga); scatterplot al valorilor predictive standardizate și reziduurilor standardizate (dreapta).

Alți parametri, cum ar fi AET₀, AET₂, AET₂₄, AECG₂₄, AECL₂, AEE₂₄ 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 următoarea expresie matematică:

$$\text{SAMCRS}_{\text{plămâni}} \text{ la 24 de ore} = 9.427 - \alpha_2\text{-macroglobulina}_0 * 4.053 + \text{AEAMP}_0 * 0.002 - \text{AEAMP}_{24} * 0.006 + \text{AECG}_2 * 0.081 - \text{AEE}_0 * 0.026$$

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 $AEAMP_{24}$ asupra $SAMCRS_{plămâni}$ sunt cele mai semnificative (Beta = -1.353), urmat de $AECG_2$ (Beta = 1.089), α_2 -macroglobulina₀ (Beta = -0.847), AEE_0 (Beta = -0.698), $AEAMP_0$ (Beta = 0.430). Conceptul efectelor protective ale antiproteazelor și distructive ale proteazelor este susținut de semnele din față coeficienților de regresie ai α_2 -macroglobulinei₂, $AEAMP_0$ și $AECG_2$ care îi urmează logica. $AEAMP_{24}$ și AEE_0 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.

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. 6.1). Toate acestea împreună permit să considerăm modelul ca fiind unul potrivit.

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 6.2). Modelul și-a arătat stabilitatea, $AECG_2$, $AEAMP_0$ și α_2 -macroglobulina₀ fiind biomarkerii potențiali pentru leziunea pulmonară „la distanță”. Efectele $AEAMP_{24}$ și AEE_0 , chiar și fiind semnificative și stabile, necesită verificarea în studii ulterioare.

Tabelul 6.2. Reeșantionarea prin bootstrapping. Modelul predictiv pentru $SAMCRS_{plămâni}$ la 24 de ore după traumatism. SPSS 23 output

	B	Bias	Std. Error	Sig. (2-tailed)	95% Confidence Interval	
					Lower	Upper
Constant	9.427	.047	1.369	.001	6.683	12.193
$AECG_2$.081	-.003	.026	.009	.022	.129
$AEAMP_0$.002	3.004E-05	.001	.079	.000	.005
$AEAMP_{24}$	-.006	.000	.002	.016	-.011	-.002
AEE_0	-.026	.000	.008	.011	-.039	-.009
α_2 -macroglobulina ₀	-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

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 $SAMCRS_{plămâni}$ la 24 de ore după traumatism a rămas neexplicată. Așadar, modelul predictiv pentru $SAMCRS_{plămâni}$ la 24 de ore după traumatism a inclus $AECG_2$, $AEAMP_0$, α_2 -macroglobulina₀, $AEAMP_{24}$ și AEE_0 , 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.

7. MODELAREA EVOLUȚIEI ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI TRAUMATISMELOR SEVERE ÎN BAZA REDUCERII DIMENSIUNII COMPONENTELOR SISTEMULUI PROTEAZE/ANTIPROTEAZE

Diferite componente ale sistemului proteaze/antiproteaze manifestă diferite efecte în diferite 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 concertate a acestora, care stă la baza proceselor fiziopatologice caracteristice pentru traumatismele severe (abordarea standard, material și metode). Și aceasta necătând la faptul că prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată utilizând metodele multivariate care prezintă potențial de a identifica relațiile complexe. Totuși, strategia menționată a permis de a modela cu succes leziunile „la distanță”, de a identifica biomarkerii potențiali și de a trasa perspectivele cercetării ulterioare din acest domeniu.

Posibilitatea îmbunătățirii rezultatelor obținute prin aplicarea strategiei standard a impus necesitatea utilizării unei abordări alternative. Aceasta presupune procedura reducerii dimensiunii (complexității datelor exprimată prin multicoliniaritatea din cadrul modelelor predictive) prin analiza factorială (analiza componentelor principale) și extragerea factorilor „latenți” (cel mai probabil factorii cu potențial protectiv și factorii cu potențial distructiv). De asemenea, se face posibilă interpretarea componentelor sistemului proteaze/antiproteaze ca fiind elemente din cadrul proceselor fiziopatologice complexe caracteristice traumatismelor severe și completează tabloul general cunoscut la momentul 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 predictorii/biomarkerii pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces).

Modele predictive pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) din cadrul studiului clinic pilot bazate pe factorii extrași

Modelul 4 are capacitatea de a prezice probabilitatea de a supraviețui la un pacient cu politraumatism în baza componentelor sistemului proteaze/antiproteaze la orele 24 după traumatism grupate (exprimate) în formă de factori „latenți”.

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 orele 24 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%).

Indicatorul de calibrare (testul Hosmer-Lemeshow) a demonstrat o valoare practic ideală, $\chi^2 = 1.547$, $df=7$, $p = .981$. 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 81.8% (18 din 22) și 90.7% (39 din 43), respectiv, iar procentul sumar (global) s-a apreciat la nivel de 87.7%. Rezultatele au fost obținute după optimizarea relațiilor supraviețuire/deces după modificarea valorii critice de la 0.5 la 0.054.

Suprafața sub curba ROC pentru modelul propus a fost 0.956, cu 95% interval de încredere între valorile 0.912 și 1.000 și cu diferență semnificativă față de valoarea 0.5 ($p<0.001$) (Fig. 7.1).

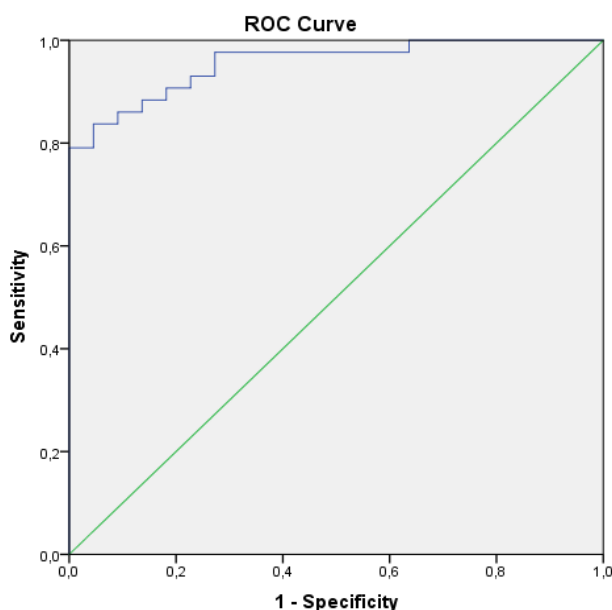


Fig. 7.1. Curba ROC a modelului predictiv pentru probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu politraumatism la 24 ore de la impact

Luând în considerație coeficienții din tabelul 7.1, modelul elaborat are următoarea expresie matematică:

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

p – probabilitatea de supraviețuire în politraumatism,

e (exponenta) – constantă egală cu 2.71828

$b = 7.816 + 4.038 * \text{factor2}_{\text{model2}} - 2.752 * \text{factor3}_{\text{model1}} - 2.623 * \text{factor2}_{\text{model3}} - 1.504 * \text{factor2}_{\text{model4}} - 3.333 * \text{male gender} - 4.731 * \text{ARDS}$

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 orele 3, 6, 12 și 24 nu au prezentat efect semnificativ și desigur, nu au intrat în modelul final (Tabelul 7.1, secțiunea a).

Cel mai important din 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 $2_{\text{model } 3}$ cu valoarea de 7.3% și factorul $2_{\text{model } 4}$ cu 5.5%.

**Tabelul 7.1. Variabilele în ecuația din Modelul final
(politraumatism la 24 de ore după impactul traumatic)
a. Modelul final**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
ARDS	-4.731	1.739	7.397	1	.007	.009	.000	.267
factor $3_{\text{model } 1}$	-2.752	.883	9.723	1	.002	.064	.011	.360
factor $2_{\text{model } 2}$	4.038	1.292	9.767	1	.002	56.693	4.506	713.222
factor $2_{\text{model } 3}$	-2.623	.950	7.617	1	.006	.073	.011	.468
Gender	-3.333	1.513	4.851	1	.028	.036	.002	.693
factor $2_{\text{model } 4}$	-1.504	.751	4.011	1	.045	.222	.051	.968
Constant	7.816	2.555	9.362	1	.002	2480.270		
b. Bootstrapping for Variables in the Equation								
	B	Bias	S.E.	Sig.	95% Confidence Interval for B			
					Lower	Upper		
ARDS	-4.731	-89.957	715.811	.002	-615.579	-2.512		
factor $3_{\text{model } 1}$	-2.752	-45.593	305.169	.003	-389.184	-1.728		
factor $2_{\text{model } 2}$	4.038	86.037	528.509	.002	2.488	671.286		
factor $2_{\text{model } 3}$	-3.333	-62.414	372.735	.006	-562.397	-.793		
Gender	-2.623	-53.494	413.554	.001	-381.894	-1.756		
factor $2_{\text{model } 4}$	-1.504	-22.276	133.442	.004	-143.446	-.403		
Constant	7.816	140.631	1045.749	.001	5.189	1136.440		

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 cadrul modelului elaborat, ARDS, factorul $3_{\text{model } 1}$, factorul $2_{\text{model } 3}$, factorul $2_{\text{model } 4}$ și genul biologic masculin au fost factorii ce diminuează probabilitatea supraviețuirii (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 a supraviețui în traumatismul sever cu OR = 56.693 ori 95% IC fiind 4.506, 713.222 (Tabelul 7.1, secțiunea a). Analiza stabilității prin reeșantionare (bootstrapping, 1000 de eșantioane) a modelului elaborat pentru probabilitatea supraviețuirii în traumatismele severe la 24 de ore după traumă a arătat că coeficienții sunt stabili (Tabelul 7.1, secțiunea b), criteriul

fiind semnificația coeficienților și lipsa inversiilor. Important de menționat este faptul, că între variabilele din ecuație nu au prezentat asocieri strânse (lipsa coliniarității).

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 apropiați de spre etalon, discriminarea fiind asemănătoare, modelul completat reprezentând 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_{modelul 1} produce efecte negative la orele 3, iar la 6 ore, apare un factor de protecție (factorul 2_{modelul 2}), care, cel mai probabil, reduce efectele negative produse la etapa precedentă, după care, la 12 ore, se implică factorul 2_{modelul 3} care declanșează/prezintă/evidențiază o alta verigă patogenetică, diferită de factorul 3_{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). La 24 de ore, se adaugă încă un factor agresiv, nefiind asociat cu cele menționate.

Tabelul 7.2. Evaluarea comparativă a modelelor predictive pentru rata de supraviețuire în politraumatisme elaborate anterior și modelele elaborate în studiul actual

a. Modelele predictive elaborate anterior (metoda standard)				
	Modelul 3	Modelul 4	Modelul 1	Modelul 2
Timing (ore)	3	6	48	48
Calibrarea 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
Determinarea Nagelkerke R Square	0.257	0.437	0.648	0.425
Discriminarea				
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. Modelele predictive elaborate în studiu actual (metoda alternativă)				
	Modelul 1	Modelul 2	Modelul 3	Modelul 4
Timing (ore)	3	6	12	24
Calibrarea 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
Determinarea Nagelkerke R Square	0.487	0.528	0.704	0.759
Discriminarea				
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)

În afară de aceasta, a fost confirmată ipoteza efectelor protective ale factorului 2_{modelul 2} precum și efectele distructive ale factorului 3_{modelul 1}, factorului 2_{modelul 3} și factorului 2_{modelul 4} din cadrul modelului obținut prin reducerea dimensiunii.

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 7.2. 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 impact, 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.

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 standard, ionogramei, indicatorilor hemoleucogramei desfășurate 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 traumatisme severe 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 în condițiile UTIR (coeficientul de determinare 1.5% din dispersia totală) 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 plasmatică 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 precizarea/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 ecuația respectivă), impactul intervenției va fi estimat cu precizie mult mai mare. Spre exemplu, soluționarea problemei necesității traheostomizării pacienților care necesită VAP prelungită, precum și momentul oportun pentru aceasta 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 traumatismele severe în baza parametrilor fiziologici „de rutină” sunt recomandate pentru folosire în condițiile în care scorurile uzuale validate sau modelele alternative nu sunt disponibile. Spre exemplu, avem cazul instituțiilor 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 aplicare 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 a 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 informațional, 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 predictiv 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. Este oportun 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
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 decedaților după cauze deces, medii, sexe și grupe de vârstă*. Biroul Național de Statistică a RM. 2020 Disponibil: https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice_POP_POP040/POP041400.px/
4. ARNAUT, O. et al. 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. et al. Probability of survival scores in different trauma registries: a systematic review. In: *Chirurgia*. 2016, vol. 111, nr 2, pp. 115–119. ISSN 12219118.
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. HEADLY, 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. ARNAUT, O., GRABOVSCI, 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.
11. ARNAUT, O. et al. 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>.
12. ARNAUT O. et al. 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. ICNBME 2019. IFMBE Proceedings*. vol 77, pp. 703-705. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_124. ISBN 978-3-030-31865-9.
13. 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.
14. ACEVEDO, J. et al. 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.
15. LAI, WH et al. Post-traumatic acute kidney injury: a cross-sectional study of trauma patients. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016, vol. 24, nr. 1, p. 136. ISSN 1757-7241.
16. RAMAIAH SK, JAESCHKE H. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory. In: *Toxicologic Pathology*. 2007, vol. 35, pp. 757–766. ISSN 0192-6233.
17. 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.
18. ALI ALI, B. et al. Epidemiological comparison between the Navarra Major Trauma Registry and the German Trauma Registry. In: *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2017, vol. 25, nr 1, pp. 1–12. ISSN 1757-7241.
19. LEFERING, R. et al. 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.
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 and Acute Care Surgery*. 2014, vol. 77, nr 5, pp. 780–786. ISSN 2163-0755.
21. GUDUMAC, V. et al. Investigatii Biochimice. Elaborarea metodică. Chișinău, ed. Tipografia ElenaVI, 2010. ISBN 978-9975-9643-8-8.
22. 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 PRINT 1584-9244.

23. 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.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. Monografii

1.1. monografii monoautor

1.1.1 ARNAUT, Oleg. *Politraumatism complicat cu sindrom de detresă respiratorie acută. Modelare experimentală și predictivă*. Chișinău: Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*, 2019. 277 p. ISBN 987-9975-82-121-6.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

2.1.1 ARNAUT, O., GRABOVSCI, I., ROJNOVEANU, Gh. Traumatic scores validation for intensive care unit population from moldavian trauma center. In: *Journal Of Surgery*. 2020; 16 (3), pp. 185-194. ISSN: 1584-9341 (IF = 1.84)

2.1.2 ARNAUT, O. et al. Proteases and antiproteases new potential biomarkers/variables for polytrauma survival modeling? A pilot research. In: *International Journal of Current Research*. August 2020; 12 (08), pp. 12933-12939. ISSN: 0975-833X. <https://doi.org/10.24941/ijcr.38685.08.2020> (IF = 1.532)

2.1.3 ARNAUT, O. et. al. The Cathepsin D as a Potential Biomarker for Survival Rate in Polytrauma. Pilot Research. In: *IFMBE. Proceedings of ICNBME-2019*. 2020, vol. 77, pp. 703-705. Series Online ISSN 14433-9277. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31866-6_124. (IF=0.17)

2.1.4 TIMOTIN, A. et al. Differential protein profiling as a potential multi-marker approach for obese patients with heart failure: A retrospective study. In: *Scientific Reports*. 2018, nr. 8, Article number: 7894. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-26118-9>. (IF 4.609)

2.1.5 ARNAUT, O. et al. Modelul animal de ALI/ARDS cauzată de politraumatism. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2012, vol 47 (Supplement 4), pp. 131-137. ISSN 1584-9244.

2.2. în reviste din străinătate recunoscute

2.2.1. ARNAUT, O. et al. TRISS, NTRISS and ASCOT validation in severe trauma population admitted in Moldovian trauma center. In: *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. Odesa, 2020, № 2 (16), pp. 8-21. ISSN 2411-9164 (Online). DOI 10.31379/2411.2616.16.2.2.

2.2.2. BALTAGA, R. et al. Safety of regional anesthesia: paresthesia technique versus ultrasound-guided anesthesia in patients with limb trauma. A pilot study. In: *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. Odesa, 2020, № 1 (15), pp. 12-24. ISSN 2411-9164 (Online). DOI 10.31379/2411.2616.15.1.2

2.2.3. SANDRU, S. et al. Reliability of ASA anesthetic risk in clinical practice as an independent predictor of medical complications and intra- and postoperative mortality. In: *Clinical Anesthesiology & Intensive Care*. Odesa, 2019, № 2 (14), pp. 35-40. ISSN 2411-9164 (Online). DOI 10.31379/2411.2616.14.2.4

2.2.4. ГИДИРИМ, Г., АРНАУТ, О., ШАНДРУ, С. Прогностическая модель пациентов с политравмой. Пилотный проект. В: *Медицинский вестник МВД*. Москва, 2019, № 5 (102), стр. 21-24. ISSN 2073-8080.

2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei -categoria B

- 2.3.1 ARNAUT, O., GRABOVSCI, I. Survival predictive model for severe trauma patients using proteases/antiproteases system components. In: *Moldovan Medical Journal*. August 2020; 63(3) pp. 38-42. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: 10.5281/zenodo.3958553.
- 2.3.2 BALTAGA, R. et al. Respiratory support in critical COVID-19 patient. In: *Moldovan Journal of Health Science*. August 2020; 23(1) pp. 122-135. ISSN 2345-1467
- 2.3.3 ARNAUT, O. The validation of New Injury Severity Score for severe and critical trauma patients. In: *Moldovan Medical Journal*. June 2020; 63(2) pp. 18-24. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: 10.5281/zenodo.3865986.
- 2.3.4 ARNAUT, O. et al. Trauma scoring systems. In: *Moldovan Medical Journal*. March 2020; 63(1) pp. 64-74. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: 10.5281/zenodo.3685673.
- 2.3.5 ARNAUT, O. Survival predictive models in severe trauma patients' transportation within Moldovan medical system. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2019; 62(4) pp. 39-44. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: 10.5281/zenodo.3556496.
- 2.3.6 ARNAUT, O. Sindromul de detresă respiratorie acută. Revista literaturii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, nr. 3 (39) pp. 185-190. ISSN 1857-0011.

-categoria C

- 2.3.7 ARNAUT, O. et. al. Validation of New Injury Severity Score in severe trauma from autochthonous medical system. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2019, nr. 3 (72), pp. 8–9. ISSN 1810-1852.
- 2.3.8 CORETCHI E., ARNAUT, O. Albumina în disfuncții pulmonare acute (ALI/ARDS) cauzate de politraumatism. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2012, vol. 4, pp. 183-186. ISSN 1857-1719.
- 2.3.9 LAZARI, V. ș. a. Politraumatisme la gravide. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2012, vol. 4, pp. 117-121. ISSN 1857-1719.
- 2.3.10 BRUNCHI, L. ș. a. Sindromul emboliei lipidice. Revista literaturii. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2010, vol. 4, pp. 215-222. ISSN 1857-1719.

3. Articole în culegeri științifice

3.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 3.1.1 АРНАУТ, О. и др. Механизмы врожденного иммунного ответа при политравме. В: *Сборник Трудов. Высокие технологии. Фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии*, 23-26 ноября, Санкт-Петербург, Россия, 2010, том 3, с. 25-26. ISBN: 978-5-7422-2834-9.

3.2 în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

- 3.2.1 ARNAUT, O. Proteases/antiproteases system in ALI/ARDS caused by polytrauma (experimental study). In: *2nd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Proceedings*, 18-20 April, Chișinău, Moldova, 2013, pp. 524-527. ISBN 978-9975-62-343-8.

3.3 în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- 3.3.1. ARNAUT, O., GRABOVSCI, I. Albumina ca factor de prognostic în evoluția ARDS cauzat de politraumatism. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională. Integrare prin cercetare și inovare. Științe ale naturii și exacte, 7-8 noiembrie 2019*. Chișinău: CEP USM, 2019, pp. 40-43. ISBN 978-9975-149-47-1.
- 3.3.2. GRABOVSCI, I., ARNAUT, O. Utilizarea glucocorticoizilor în perioada acută a traumatismului ca factor de risc pentru pacienții politraumatizați. In: *Conferința științifică*

națională cu participare internațională. Integrare prin cercetare și inovare. Științe ale naturii și exacte, 7-8 2019. Chișinău: CEP USM, 2019, pp. 37-39. ISBN 978-9975-149-47-1.

4. Teze în culegeri științifice

4.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

4.1.1 ARNAUT, O. et al. The validation and evaluation of trauma scoring systems for severe injury. The experience of one trauma center. În: *Volum de rezumate științifice. Al 46-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă*. București, România, 2020, p. 54.

4.1.2 ARNAUT, O., GRABOVSCI, I. Prediction of the degree of pulmonary leukocyte infiltration at 24 hours after the trauma. In: *Abstracts. The XIII National Congress of the Romanian Society of Physiology*. Târgu Mureș, România, 2020, p. 8.

4.1.3 GRABOVSCI, I., ARNAUT, O. Prediction of the degree of pulmonary congestion at 24 hours traumatic impact. In: *Abstracts. The XIII National Congress of the Romanian Society of Physiology*. Târgu Mureș, România, 2020, p. 26.

4.1.4 ARNAUT, O. et al. Validation of new injury severity score in severe trauma patients from moldavian medical system. A retrospective research. In: *Eur J Trauma Emerg Surg* (2020) 46(Suppl 1): PR 241. ISSN 1863-9933. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01343-y> (IF=1.781)

4.1.5 BALTAGA, R. et al. Is ultrasound-guided regional anesthesia safer than landmark technique? One-hospital experience. In: *Eur J Trauma Emerg Surg* (2020) 46(Suppl 1): PR 116. ISSN 1863-9933. <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01343-y> (IF=1.781)

4.1.6 ARNAUT, O. et al. Potential biomarker for indirect injury intensity in experimental polytrauma. In: *Physiology. The 31th National Conference of Physiology. Physiology Today: Innovation, Integration, Translation*. România, 2019. Supplement No. 1, O29. ISSN 1223-2076.

4.1.7 ARNAUT, O. et al. Cathepsin D plasmatic activity as biomarker for survive prediction in polytrauma: Pilot research. In: *Eur J Trauma Emerg Surg* (2019) 45(Suppl 1): 1. ISSN 1863-9933. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01109-1>. (IF=1.781)

4.1.8 ARNAUT, O. et al. MPMoIII as criteria for interhospital transportation of polytrauma patients. A pilot study. In: *Clujul Medical. The 30th National Conference of Physiology – Integrative Physiology, from Fundamental Mechanisms to Biomedical Application*. Cluj-Napoca, România, 2018. vol. 91 Supplement nr. 6, S37. e-ISSN 2066-8872 (IF=0.17)

4.1.9 ARNAUT, O. et al. Is a2-macroglobulin a new biomarker for ARDS occurrence in polytrauma patients ? In: *Eur J Trauma Emerg Surg* (2018) 44(Suppl 2): 273. ISSN 1863-9933. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0934-7> (IF=1.781)

4.1.10 GRABOVSCI, I., ARNAUT, O., SAULEA, A. Cathepsin D, Elastase and α 1-antitrypsin evaluation in ARDS caused by polytrauma. Experimental model. In: *Physiology. The 12th National Congress of the Romanian Society of Physiology*. România. Craiova, 2016, p. 45.

4.1.11 ARNAUT, O. et al. The enzymatic activity of cathepsin D in ALI/ARDS caused by polytrauma. In: *Physiology. The XXVII national conference of Physiology of the Romanian Physiological Society*. România:, 2014, p. 17. ISSN 1223-2076.

4.1.12 ȘANDRU, S. et. al. Particularitățile hemodinamicii centrale și periferice la pacienții în vârstă. In: *Rom J Anaesth Int Care*, Sinaia, România, 2013, 20 (1) p.18. ISSN 2392-7518. (IF 0,08).

4.1.13 SAULEA, A., SANDRU, S., ARNAUT, O. Elastase and α 2-macroglobulin as markers of ALI/ARDS in polytrauma. In: *Physiology. Physiology. The 11th National congress of the Romanian Society of Physiological Sciences*, România, 2012. p. 62. ISSN 1223-2076.

4.2 în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

4.2.1 ARNAUT, O. Predictive model of treatment result in polytraumatism. In: *Abstract Book. Congresul consacrat amiversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2020, p. 32.

4.2.2 GRABOVSKI, I, BALTAGA, R., ARNAUT, O. Predictive power of RTS, ASCOT, NISS, ISS and TRISS scores in severe trauma patients from Republic of Moldova. Preliminary data. In: *Abstract Book. Congresul consacrat amiversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2020, p. 37.

4.2.3 ARNAUT, O. Indirect lung injury predictive model in experimental trauma. In: *Abstract Book. Congresul consacrat amiversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2020, p. 58.

4.2.4 AFANAS, M., ARNAUT, O. Predictive scores in trauma. Controversy. In: *Abstract Book. 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chisinau, 2020, pp. 255-256. ISBN 978-9975-151-11-5

4.2.5 BALTAGA, R. et al. The impact of the WHO surgical safety checklist on systematic communication in the operating room. În: *Arta Medica*. Chișinău, 2019, nr. 3 (72), pp. 8–9. ISSN 1810-1852.

4.2.6 ARNAUT, O. The mathematical model for survival probability of ALI/ARDS polytrauma patients. In: *Archives of the Balkan Medical Union*. 2013, vol 48 (Supplement 3), pp. 45-46. ISSN 1584-9244.

4.2.7 OLEINEAC, E., ARNAUT, O., BALTAGA, R. Time of admission as a prognostical factor for trauma patients. In: *Abstract Book. 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chisinau, 2010, pp. 61-62. ISBN 978-9975-915-39-0.

6. Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

-Drepturi de autor:

6.1 ARNAUT, O. et al. Predicția gradului congestiei pulmonare la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6672 din 09.10.2020.

6.2 ARNAUT, O. et al. Traumatismul sever experimental. Completarea modelelor predictive pentru leziunile "la distanță". Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6676 din 09.10.2020.

6.3 ARNAUT, O. et al. Predicția gradului infiltrației leucocitare pulmonare la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6674 din 09.10.2020.

6.4 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice la nivel global (SAMCRS_{total}) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6666 din 06.10.2020.

6.5 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice la nivelul miocardului (SAMCRS_{miocard}) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6667 din 06.10.2020.

6.6 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice la nivelul splinei (SAMCRS_{splinei}) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6668 din 06.10.2020.

6.7 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice la nivelul renal (SAMCRS_{rinichi}) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6669 din 06.10.2020.

- 6.8 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor funcționale pulmonare (pO_2 arterial) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6670 din 01.10.2020.
- 6.9 ARNAUT, O. et al. Predicția gradului edemului pulmonar la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6671 din 01.10.2020.
- 6.10 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice la nivelul ficatului ($SAMCRS_{\text{ficat}}$) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6673 din 01.10.2020.
- 6.11 ARNAUT, O. et al. Modele predictive pentru rezultatele tratamentului (supraviețuire/deces) din cadrul stusului clinic pilot bazate pe factorii extrași. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6675 din 01.10.2020.
- 6.12 ARNAUT, O. et al. Predicția modificărilor morfologice și funcționale la nivelul pulmonar ($SAMCRS_{\text{plămâni}}$) ($SAMCRS_{\text{ficat}}$) la 24 de ore după impactul traumatic. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6677 din 01.10.2020.
- 6.13 ARNAUT, O. et al. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze în modelul experimental de traumatism sever. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6678 din 01.10.2020.
- 6.14 ARNAUT, O. et al. Reducerea dimensiunii pentru componentele sistemului proteaze/antiproteaze din cadrul studiu clinic pilot. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6678 din 01.10.2020.
- 6.15 ARNAUT, O. et al. Modele predictive pentru letalitatea intraspitalicească la pacienții cu traumatisme. Efectul ventilației mecanice profilactice. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6352 din 10.06.2019.
- 6.16 ARNAUT, O. et al. Biomarker nou pentru determinarea ratei de supraviețuirea în politraumatism. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6350 din 10.06.2019.
- 6.17 ARNAUT, O. et al. Modele predictive pentru letalitatea pacienților cu traumatisme severe transportați pe linia AVIASAN din spitalele raionale spre Institutul de Medicină Urgentă. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria O Nr. 6351 din 10.06.2019.
- 6.18 ARNAUT, O. et al. Metoda de evaluare cantitativă in vivo ale apoptozei, angiogenezei și inflamației la pacienții cu insuficiența cardiacă cronică. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria OȘ Nr. 5901 din 28.03.2018.
- 6.19 ARNAUT, O. et al. Modele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați cu ALI/ARDS pentru a determina rata lor de supraviețuire. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria OȘ Nr. 3877 din 05.03.2014.
- 6.20 ARNAUT, O. et al. Modele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de supraviețuire. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria OȘ Nr. 3878 din 05.03.2014.
- 6.21 ARNAUT, O. et al. Modele matematice bazate pe componentele sistemului proteaze/antiproteaze la pacienții politraumatizați pentru a determina rata lor de apariția ALI/ARDS. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria OȘ Nr. 3879 din 05.03.2014.

6.22 ARNAUT, O. et al. Metoda de modelare a leziunii pulmonare acute cauzate de politraumatism. Certificat AGEPI de înregistrarea obiectelor drept de autor seria OȘ Nr. 3734 din 09.07.2013.

-Medalii la saloane de inventica internaționale:

6.23 ARNAUT, O. et al. Predictive models for the lethality of patients with severe trauma transported on the Aviasan line from district hospitals to the institute of emergency medicine. In: *Catalogue of Proceedings of the 12th ed. of European Exhibition of Creativity and Innovation*. 2020, p. 193. ISSN print 2601-4564.

6.24 ARNAUT, O. et al. New biomarker for determining survival rate in polytrauma. In: *Catalogue of Proceedings of the 12th ed. of European Exhibition of Creativity and Innovation*. 2020, pp. 193-194. ISSN print 2601-4564.

6.25 ARNAUT, O. et al. Predictive models for hospital lethality in patients with trauma/polytrauma. The effect of prophylactic mechanical ventilation. In: *Catalogue of Proceedings of the 12th ed. of European Exhibition of Creativity and Innovation*. 2020, p. 194. ISSN print 2601-4564.

6.26 ARNAUT, O. ș. a. Biomarker nou pentru determinarea ratei de supraviețuire în politraumatism. În: *Catalog Oficial Expoziția Internațională Specializată, ed. XVI-a, INFOINVENT*. 2019, p. 197.

6.27 ARNAUT, O. et al. The method of quantitative evaluation in vivo of apoptosis, angiogenesis and inflammation in chronic heart failure patients. În: *Catalog oficial al Salonului Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii, ed. XVII-a, Pro-Invent*. 2019, pp. 58-59. ISBN 978-606-737-356-1.

6.28 ARNAUT, O. et al. The method of quantitative evaluation in vivo of apoptosis, angiogenesis and inflammation in chronic heart failure patients. In: *Catalogue of Proceedings of the 11th ed. of European Exhibition of Creativity and Innovation*. 2019, pp. 207-208. ISSN print 2601-4564.

6.29 ARNAUT, O. et al. The method of quantitative evaluation in vivo of apoptosis, angiogenesis and inflammation in chronic heart failure patients. Certificat AGEPI MD seria OȘ 5901 din 02.03.2018. In: *Catalogue of The 23-th Salon International & Exhibition of Inventions –INVENTICA*. 2019, p. 350. ISSN 1844-7880.

6.30 ARNAUT, O. et al. Three mathematical models based on system components proteases/antiproteases to determine survival rate and the rate of occurrence of ALI/ARDS of trauma patients. In: *Catalogue of Proceedings of the 7th ed. of European Exhibition of Creativity and Innovation*. 2015, pp. 150-151. ISSN print 2601-4564.

6.31 ARNAUT, O. et al. Three mathematical models based on system components proteases/antiproteases to determine survival rate and the rate of occurrence of ALI/ARDS of trauma patients. In: *Catalogue of the 19-th International Exhibition of Inventions, Research and Technological Transfer “Inventica 2015”*. 2015, pp. 351-352. ISSN 1844-7880.

6.32 ARNAUT, O. et al. Three mathematical models based on system components proteases/antiproteases to determine survival rate and the rate of occurrence of ALI/ARDS of trauma patients. În: *Catalog oficial al Salonului Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii, ed. A XIII-a, Pro-Invent 2015*. 2015, p. 67. ISBN 978-606-737-048-5.

6.33 ARNAUT, O. et al. The method of modeling of acute lung injury caused by polytrauma. In: *Catalogue official of the 18-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer “Inventica 2014”*. 2014, pp. 566-568. ISSN 1844 –788.

6.34 ARNAUT, O. et al. The method of modeling of acute lung injury caused by polytrauma. In: *Catalogue - Proceedings of the 6th edition of European exhibition of creativity and innovation*. 2014, p. 126. ISBN: 978-606-714-037-8.

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 intensității 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 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 ТЯЖЕЛАЯ ТРАВМА: ПРЕДИКТИВНЫЕ МОДЕЛИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Арнаут Олег

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 Герге”, 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”.

ARNAUT OLEG

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

312.01. Fiziologie și fiziopatologie

321.19. Anesteziologie și terapie intensivă

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 15.12.2020
Hârtie ofset. Tipar digital.
Coli de tipar.: 4,0

Formatul hârtiei A4
Tiraj 70 ex.
Comanda nr. 48

Tipografia PRINT-CARO

str. Columna, 170

tel.: 022-85-33-86