

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.831-005.4-074/-076(043.2)

COSTRU-TAȘNIC Elena

**STUDIUL POTENȚIALILOR BIOMARKERI DE PREDICȚIE
A TRANSFORMĂRII HEMORAGICE A
INFARCTULUI CEREBRAL**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de neurologie nr. 1 a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Conducător

Gavriliuc Mihail,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

 semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

Lisnic Vitalie,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

 semnătura

Sangheli Marina,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

 semnătura

Manole Elena,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

 semnătura

Susținerea va avea loc la 11 septembrie 2024, ora 14:00, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2024 (*proces verbal nr.36*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

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

 semnătura

Membri:

Gavriliuc Mihail,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

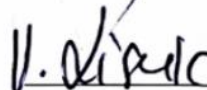
 semnătura

Zota Eremei,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar


 semnătura

Referenți oficiali:

Lisnic Vitalie,
doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

 semnătura


Odobescu Stela,
doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător

 semnătura

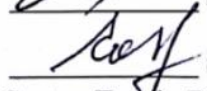
Glavan Iulian,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

 semnătura

Tuță Sorin,
doctor în științe medicale, conferențiar universitar,
Disciplina de neurologie, Universitatea de Medicină și
Farmacie „Carol Davila”, București, România

 semnătura

Autor: Costru-Tașnic Elena

 semnătura

© Costru-Tașnic Elena, 2024

CUPRINS

INTRODUCERE	4
METODOLOGIA CERCETĂRII	6
SINTEZA CAPITOLELOR	8
1. TRANSFORMAREA HEMORAGICĂ A INFARCTELOR CEREBRALE – ACTUALITĂȚI PRIVIND MECANISMELE FIZIOPATOGENETICE ȘI FACTORII DE RISC CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR.....	8
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	8
3. PARAMETRII CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR LA PACIENȚII CU INFARCT CEREBRAL ACUT CU ȘI FĂRĂ TRANSFORMARE HEMORAGICĂ	9
3.1. Particularitățile clinico-imagistice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic din loturile studiate	9
3.2. Aprecierea comparativă a parametrilor de laborator și biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut studiați	13
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE.....	17
CONCLUZII GENERALE	21
RECOMANDĂRI PRACTICE	21
BIBLIOGRAFIE (selectivă)	22
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	24
ADNOTARE	28
ANNOTATION	29
АННОТАЦИЯ	30

INTRODUCERE

Actualitatea temei cercetate. Accidentele vasculare cerebrale (AVC) reprezintă cea de-a doua cauză de mortalitate și a treia cauză de dizabilitate la nivel mondial [1,2]. Incidența AVC în 2018 în Republica Moldova constituia 21.8 la 10 mii populație, fiind principala cauză de dizabilitate în rândul adulților [1,3].

Sensibilitatea țesutului cerebral la ischemie determină o abordare diagnostică și terapeutică promptă, în limitele temporale restrânse ale ferestrei terapeutice. Printre cele mai periculoase reacții adverse ale terapiei trombolitice sunt hemoragiile, atât sistemice, dar mai ales cerebrale, prin transformare hemoragică a AVC ischemice [4,5].

Transformarea hemoragică (TH) a AVC ischemic reprezintă extravazarea elementelor sanguine din patul vascular în teritoriul cerebral ischemizat post-infarct cerebral, fiind o complicație frecventă printre pacienții cu AVC ischemic, cu o incidență ce variază de la 13 până la 70% anual (conform studiilor imagistice și a celor bazate pe necropsii) [6].

În contextul cercetărilor asupra factorilor de risc și predicția a TH, o atenție particulară, conform datelor bibliografice, este acordată markerilor funcționalității barierei hematoencefalice, insuficiența funcțională a căreia s-a dovedit a fi crucială în evoluția spre transformare hemoragică a infarctelor cerebrale și care ar putea servi drept factori de predicție ai acestei complicații.

Metaloproteinazele matriciale – MMP (eng. *matrix metalloproteinase*) pot degrada membrana bazală a barierei hematoencefalice, fiind disponibile numeroase cercetări care evidențiază legătura dintre sporirea expresiei MMP-2 și MMP-9 în caz de TH, cu sau fără tratament trombolitic [7]. Validarea clinică a acestor studii ar putea optimiza managementul pacienților cu infarcte cerebrale în perioada acută a maladiei.

Scopul cercetării: studiul factorilor de risc, al corelațiilor clinico-biochimice și al relevanței unor biomarkeri clinici și paraclinici în prognosticul transformării hemoragice a infarctului cerebral acut.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea factorilor de risc clinici pentru transformarea hemoragică a infarctelor cerebrale și calcularea scorurilor de apreciere a severității bolii: NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), SPAN-100 (*Stroke Prognostication Using Age and NIHSS*), THRIVE (*Totaled Health Risks in Vascular Events*), pentru evidențierea persoanelor cu prognostic negativ și risc sporit pentru transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.
2. Stabilirea rolului scorului ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Scale*) în prognosticul transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice, care ar permite evidențierea timpurie a cazurilor de transformare hemoragică.
3. Determinarea corelațiilor dintre nivelul plasmatic al MMP-2 și MMP-9 la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice și riscul de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.
4. Aprecierea corelației unor parametri de laborator determinați în mod standard la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic (nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite) cu riscul dezvoltării transformării hemoragice a infarctului cerebral.
5. Aprecierea ratei de independență funcțională, conform scalei mRS (*modified Rankin Scale*), a pacienților cu evenimente vasculare cerebrale ischemice, cu și fără transformare hemoragică, la externare și la 3 luni distanță de la debutul bolii.

Noutatea științifică a cercetării. A fost realizat un studiu clinic prospectiv cu o analiză corelațională amplă a multiplilor factori de risc clinici, paraclinici (imagistici și de laborator – specifici/nespecifici), cât și a scorurilor de apreciere a severității clinice (clinici și imagistici), la pacienți cu infarct cerebral acut cu scopul de a stabili relația cu riscul pentru TH, dar și cu evoluția recuperării neurologice la externare și 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral. Au fost studiați biomarkerii afectării integrității barierei hematoencefalice (MMP-2, MMP-9) și corelația acestora cu evoluția pacienților post-AVC (TH, evoluție nefavorabilă).

Astfel, problema științifică soluționată în studiu constă în evidențierea factorilor de risc pentru TH la pacienții cu AVC ischemic acut, ceea ce va permite stratificarea riscului pentru această complicație, determinând altfel optimizarea măsurilor terapeutice și de profilaxie secundară post-stroke. S-au identificat factori de prognostic clinici, imagistici și de laborator al pacienților cu infarct cerebral acut, cu recomandări de management intraspitalicesc și prevenție.

Importanța teoretică a lucrării constă din evaluarea particularităților clinice, imagistice și biochimice la pacienții cu AVC ischemic acut drept factori de risc pentru TH și evoluție clinică nefavorabilă. Studiul a adus informații suplimentare privind aplicarea scorurilor clinice, imagistice și biomarkerilor de laborator în prognosticul complicației prin TH a infarctelor cerebrale acute.

Valoarea aplicativă a temei. Rezultatele studiului încurajează aplicarea sistematică a scorurilor clinice (NIHSS, SPAN-100, THRIVE) și imagistice (ASPECTS) analizate, de comun cu biomarkerii de laborator ai integrității barierei hemato-encefalice, pentru stratificarea pacienților cu infarct cerebral acut cu risc sporit pentru evoluție nefavorabilă, inclusiv pentru TH, ceea ce va determina monitorizarea mai activă a acestora și limita complicațiile post-stroke.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral acut, transformare hemoragică, factori de risc, biomarkeri, scoruri de predicție, integritatea barierei hematoencefalice, metaloproteinaze matriceale, prognosticul recuperării neurologice.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Studiul preconizat a fost organizat sub forma unei cercetări observațional-analitice, studiu prospectiv de cohortă, în cadrul căreia au fost observați pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice în perspectiva înregistrării cazurilor de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale.

Volumul eșantionului de cercetare a fost calculat în baza formulei de estimare a eșantioanelor de cercetare observațional-analitice, tip studiu de cohortă.

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

P_0 = Proporția pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cu transformare hemoragică. Conform datelor bibliografice cota pacienților la care se determină acest fenomen în mediu este de 45,0% ($P_0=0,45$).

P_1 = Proporția pacienților cu accidente vasculare cerebrale ischemice cu transformare hemoragică în lotul de cercetare. Presupunem, că cota acestora va constitui 80,0% ($P_1 =0,80$)

$$P = (P_0 + P_1)/2=0,625$$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1.96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.65$

f = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.65)^2 \times 0.625 \times 0.375}{(0.45 - 0.8)^2} = 55.39$$

Pentru cercetare au fost proiectate două loturi: Lotul de cercetare L_A care necesita includerea a nu mai puțin de 55 de pacienți cu infarcte cerebrale cu transformare hemoragică; și Lotul de control L_B care urma să includă nu mai puțin de 55 de pacienți cu infarcte cerebrale fără transformare hemoragică.

Astfel, în studiu urmau a fi incluși cel puțin 110 pacienți adulți cu accident vascular cerebral ischemic acut, în perioada supra-acute a bolii conform design-ului cercetării (figura 1).

Drept **criterii de includere** în cercetare au servit:

1. Semnarea acordului de acceptare pentru participare la cercetare.
2. Vârsta adultă (mai mare sau egal cu 18 ani).
3. Istoricul bolii și manifestările clinice sugestive pentru accident vascular cerebral acut, perioada supra-acute a bolii (primele 24h de la debutul primelor semne clinice).
4. Prezența manifestărilor precoce de infarct cerebral pe tomografia computerizată nativă primară și/sau lipsa semnelor de sângerare intracerebrală.

Criterii de excludere din cercetare au fost:

1. Lipsa acordului de participare la cercetare.
2. Minorii cu vârsta mai mică de 18 ani.
3. Prezența semnelor de sângerare intracerebrală pe tomografia computerizată nativă primară.

DESIGNUL STUDIULUI

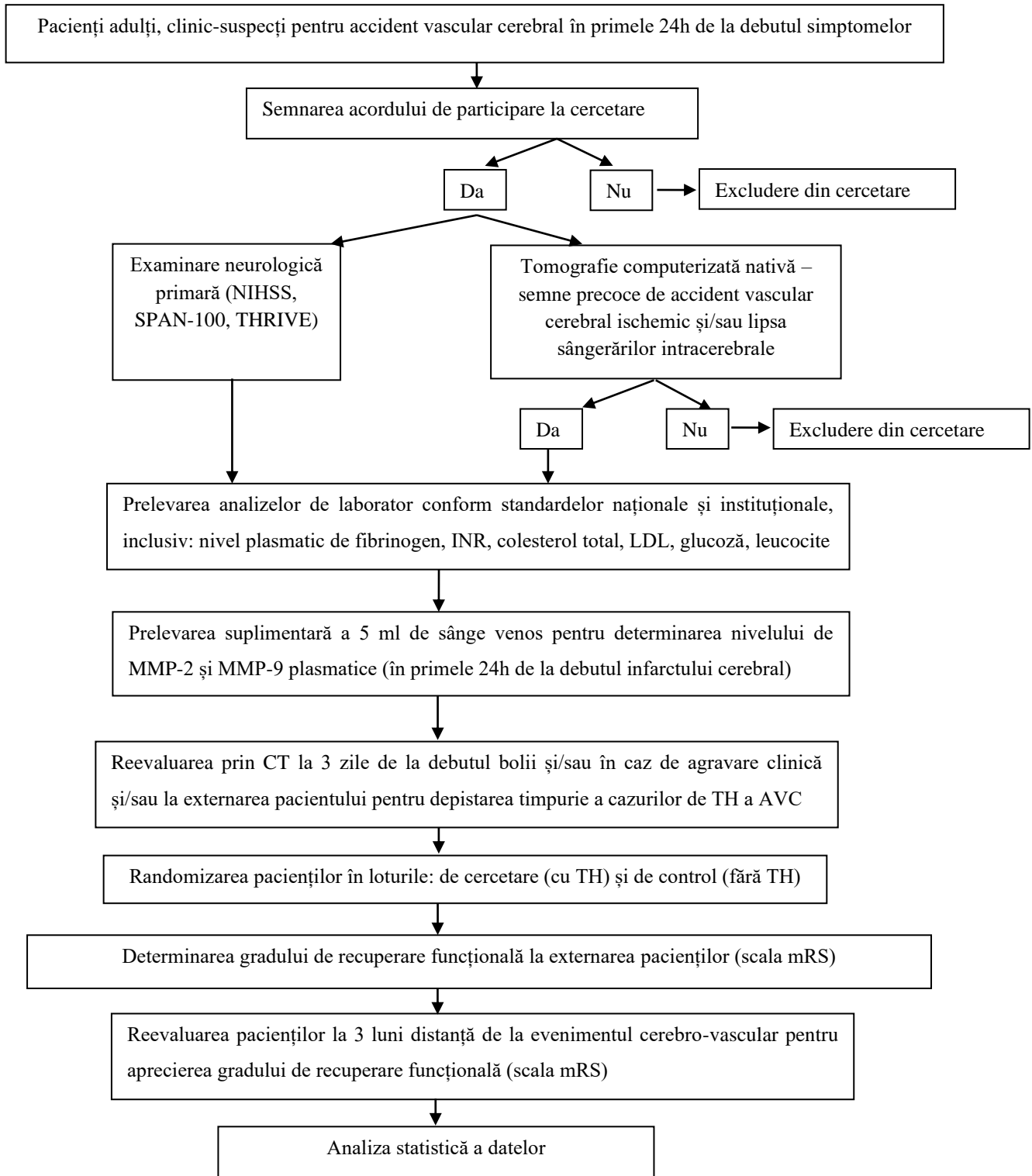


Figura 1. Designul studiului.

Notă: NIHSS – eng. National Institute of Health Stroke Scale, SPAN-100- eng. stroke prognostication using age and NIHSS, THRIVE – eng. Total Health Risks in Vascular Events, INR - Raportul Internațional Normalizat (eng. International Normalised Ratio), LDL - Lipoproteine cu densitatea joasă (eng. Low Density Lipoproteins), MMP-2 - metaloproteinaza matricială 2, MMP-9 - metaloproteinaza matricială, TC – tomografie computerizată, AVC – accident vascular cerebral, scala mRS – scala Rankin modificată (eng. modified Rankin Scale).

SINTEZA CAPITOLELOR

CAPITOLUL 1 („TRANSFORMAREA HEMORAGICĂ A INFARCTELOR CEREBRALE – ACTUALITĂȚI PRIVIND MECANISMELE FIZIOPATOGENETICE ȘI FACTORII DE RISC CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR”), include analiza bibliografică detaliată a caracteristicilor clinico-temporale ale transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale, a mecanismelor fiziopatogenetice ale transformării hemoragice post-infarct cerebral și a factorilor de risc și de predicție pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral.

În subcapitolul dedicat mecanismelor fiziopatogenetice ale TH, sunt analizate elementele structurale importante ale barierei hematoencefalice, lezarea cărora poate induce complicația hemoragică; mecanismele neuroinflamatorii și moleculele asociate cu TH, dar și grupul enzimatic specific – metaloproteinazele matriciale, în mod particular MMP-2 și MMP-9, care, pornind de la sursele bibliografice, au un rol important în remodelarea membranei bazale a barierei hemato-encefalice, activitatea proteolitică sporită a acestora fiind asociată cu o rată mai mare de transformare hemoragică post-infarct cerebral [4].

Compartimentul dedicat analizei bibliografice a factorilor de risc și de predicție pentru transformarea hemoragică a infarctului cerebral include evaluarea datelor din literatura de specialitate privind: parametrii clinici asociați cu risc sporit de TH a AVC-ului ischemic acut [8], inclusiv maladiile concomitente și medicația pre-stroke; modificările imagistice cerebrale ce sporesc rata complicației prin TH a infarctelor cerebrale [6], dar și biomarkerii plasmatici asociați cu risc majorat de TH după accident vascular cerebral ischemic, inclusiv parametri non-specifici și specifici (de afectare a integrității barierei hemato-encefalice) [7].

CAPITOLUL 2 („MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE”) descrie amplu metodologia cercetării științifice desfășurate la tema tezei cu prezentarea caracteristicii generale a studiului (lotul de cercetare, etapele și designul cercetării), a metodelor de investigație aplicate (evaluare clinică, investigații de laborator, metode instrumentale).

Datele obținute în urma evaluării subiecților incluși în cercetare au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză descriptivă, dispersională și corelațională, cu utilizarea programului R, versiunea 4.1.1. Pentru a stabili dacă diferența dintre eșantioane este statistic semnificativă a fost aplicat testul t pentru eșantioane independente în cazul datelor neparametrice și *one-way* ANOVA (testul ANOVA unidirecționat sau ANOVA simplă) în cazul datelor parametrice. Valorile $p < 0.05$ au fost considerate semnificative.

Pentru aprecierea valorii predictive a parametrilor cercetați în prognosticul transformării hemoragice, dar și a evoluției clinice nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni distanță de la accidentul vascular cerebral ischemic (cuantificată prin valoarea scalei mRS), a fost realizată analiza ROC (eng. *Receiver-Operating Characteristic*) cu reprezentare grafică sub formă de curbe ROC și calculată aria/suprafața mai jos de nivelul curbei ROC - AUC (eng. *Area Under the Curve*). De asemenea, pentru fiecare parametru inclus în analiza ROC a fost stabilită valoarea prag de predicție.

CAPITOLUL 3 („PARAMETRII CLINICI, IMAGISTICI ȘI DE LABORATOR LA PACIENȚII CU INFARCT CEREBRAL ACUT CU ȘI FĂRĂ TRANSFORMARE HEMORAGICĂ”) este constituit din 2 subcapitole, primul vizând particularitățile clinico-

imagistice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic din loturile studiate și în cel de-al doilea fiind expusă aprecierea comparativă a parametrilor de laborator și biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut studiați.

3.1. Particularitățile clinico-imagistice ale pacienților cu accident vascular cerebral ischemic din loturile studiate

Studiul efectuat a inclus 150 de persoane, inclusiv 55 de pacienți în cohorta de cercetare (Lot A) – pacienți la care a fost depistată transformarea hemoragică a infarctului cerebral pe durata spitalizării, și 95 de pacienți în cohorta de control (Lot B) – pacienți cu AVC ischemic care nu s-a complicat prin TH pe durata aflării în staționar.

Vârsta medie a pacienților din lotul general este de 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 96 de ani), în lotul A fiind de 70 de ani (minim 43 de ani, maxim 96 de ani), iar în lotul B – 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 94 de ani), fără diferențe statistic semnificative, $p > 0.05$.

Analiza conform genului indică o repartizare aproximativ egală în lotul general (54% gen feminin = 81 pacienți, 46% gen masculin = 69 pacienți), cu rezultate similare în lotul de control (49% gen feminin = 47 pacienți, 51 % gen masculin = 48 pacienți) și ușoară predominare a femeilor în grupul de cercetare (62% gen feminin = 34 pacienți, 38% gen masculin = 21 pacienți), statistic ne semnificativ.

Clasificarea etiopatogenică TOAST (eng. *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, 1993*) a AVC ischemice a evidențiat o predominare a tipului 2 de infarct cerebral, determinat de embolia vaselor cerebrale de origine cardiacă (figura 2).

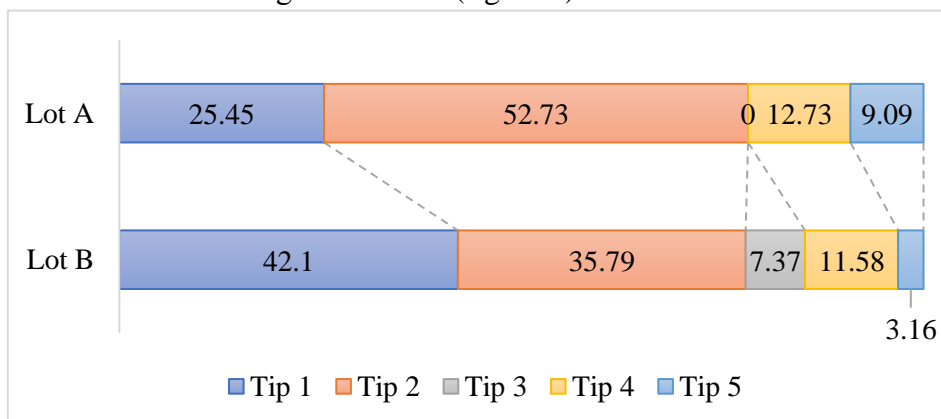


Figura 2. Repartizarea pacienților după tipul etiopatogenic al AVC-ului ischemic conform clasificării TOAST (%). Lot A = lotul de cercetare, Lot B = lotul de control.

Atunci când am analizat comparativ loturile de cercetare am obținut următoarele rezultate: în cohorta de control predomină tipul 1 de AVC – aterotrombotic (42.1%), fiind urmat la diferență mică de tipul 2 de infarct cerebral – cardioembolic (35.79%).

În lotul de cercetare, domină în mod cert pacienții cu infarct cerebral cardioembolic – 52.73%, urmați de pacienții cu AVC aterotrombotic cu o pondere de 2 ori mai mică – 25.45%.

După analiza parametrilor imagistici, în cadrul studiului efectuat, 55 de pacienți (36,66%) au prezentat TH a infarctelor cerebrale, majoritatea fiind cu tipul I de TH, și anume infarct hemoragic (IH) de tip 1 – 23 pacienți, fiind urmată de un număr aproximativ egal de cazuri pentru TH de tip IH de tip 2 (11 pacienți) și hematom parenchimos (HP) de tip 1 (12 pacienți). Cele mai puține cazuri s-au înregistrat pentru hematoamele parenchimotoase de tip 2 (9 pacienți).

Din cei 55 de pacienți cu TH incluși în studiu, 17 (30.9% din cazurile de TH și 11.33% din numărul total de pacienți) au prezentat agravare a stării clinice cu necesitatea reexaminării prin imagistică cerebrală unde s-au depistat semne de sângerare intracerebrală pe fundal de leziuni ischemice formate – transformare hemoragică simptomatică. În mediu, s-a înregistrat o majorare cu 5.12 ± 0.98 puncte conform scalei NIHSS (minim 1 punct, maxim 14 puncte). Dihotomizarea rezultatelor în 2 categorii: majorare cu 1-3 puncte, echivalent al unei TH simptomatice minore și ≥ 4 puncte (TH simptomatică majoră), a evidențiat că 8 pacienți cu o agravare neurologică minoră (5.33% din cohorta generală), iar 9 cu agravare majoră (6% din cohorta generală).

Ne-am propus să analizăm dacă există o *corelație dintre tipul etiopatogenetic al infarctului cerebral și riscul pentru transformare hemoragică* în cohorta activă de lucru. Utilizând metoda de regresie logistică, s-a constatat faptul că TH este semnificativ mai frecventă la pacienții cu AVC cardioembolic față de cel aterotrombotic ($p=0.026$) și la pacienții cu AVC criptogen față de pacienții cu AVC determinat de ateroscleroza arterelor de calibru mediu și mare ($p=0.049$).

Analiza spectrului și frecvenței factorilor de risc pentru infarct cerebral, la pacienții studiați, a evidențiat faptul că hipertensiunea arterială (HTA) a fost cel mai prevalent factor de risc pentru dezvoltarea unui AVC, fiind prezentat la 97% din cazurile studiate (146/150 pacienți). Analiza comparativă a frecvenței factorilor de risc în loturile studiate (cu și fără TH ulterioară a infarctului cerebral) a evidențiat diferențe statistic semnificative doar în cazul fibrilației atriale: 73% în grupul de cercetare versus 47% în grupul de control, $p = 0.003$.

Conform datelor bibliografice, există *corelație între tratamentele primite anterior accidentului vascular cerebral ischemic și riscul pentru transformare hemoragică* în caz de infarct cerebral. În acest context, am analizat ce medicamente primeau pacienții până la dezvoltarea evenimentului ischemic cerebral, per ansamblu și în mod comparativ, la pacienții cu (lot A) și fără TH (lot B) ulterioară.

Terapia antiagregantă și anticoagulantă prezintă un interes aparte în studiile privind riscul pentru transformare hemoragică, motiv pentru care ne-am propus să cercetăm acest aspect la pacienții din studiul nostru. Rezultatele obținute nu au prezentat diferențe statistic semnificative între loturi.

De asemenea, am înregistrat pacienții ce au beneficiat de *terapie de revascularizare cerebrală medicamentoasă (tromboliză) și/sau chirurgicală (trombectomie)* la internarea în staționar. Din numărul total de 150 de pacienți, 21 au primit un astfel de tratament (14%), dintre care 13 (24%) în lotul de cercetare și 8 (8.4%) în lotul de control, diferența fiind una statistic semnificativă cu $p = 0.01$.

Pentru a evidenția posibii factori care influențează rata de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale la pacienții incluși în studiu, am comparat metodele de tratament specific de revascularizare cerebrală aplicate în cele 2 loturi de cercetare. Astfel, am stabilit că toți cei 8 pacienți din lotul de control au primit tratament prin tromboliză medicamentoasă cu rtPA, iar în lotul de cercetare – 5 pacienți au primit tratament cu alteplază, 5 – au fost supuși intervenției de trombectomie mecanică și 3 au primit inițial rtPA (alteplază), care a fost urmată de procedura chirurgicală de trombextractie, dată fiind lipsa ameliorării clinice pe fundal de terapie medicamentoasă.

Severitatea infarctului cerebral, din punct de vedere clinic, a fost cuantificată cu ajutorul câtorva scoruri clinice, inclusiv scala NIHSS (eng. *National Institutes of Health Stroke Scale*), indicele SPAN-100 (eng. *Stroke Prognostication by Using Age and NIHSS score - SPAN-100 index*) și scorul THRIVE (eng. *The totaled health risks in vascular events*).

La internare, în mediu, în lotul total de pacienți, punctajul a fost de 13 puncte (minimum 2 puncte, maximum 30 de puncte), iar la externare de 9 puncte (minimum 0 puncte, maximum 24 de puncte). Atunci când am analizat în mod comparativ evoluția scalei NIHSS pe loturile de studiu, am obținut diferențe statistice semnificative ($p < 0.001$) atât la internare, cât și la externare. Rezultatele sunt reprezentate în figura 3a și 3b.

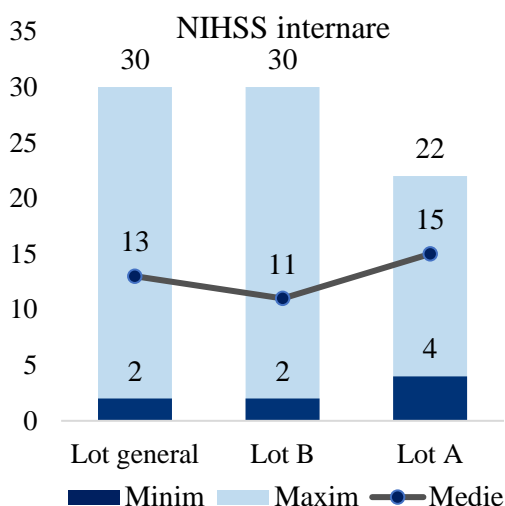


Figura 3a. Analiza comparativă a loturilor de studiu conform punctajului acumulat cu scala NIHSS la internare (valori medii, minime, maxime - puncte), cu diferență statistic semnificativă între loturile A și B (* $p < 0.001$).

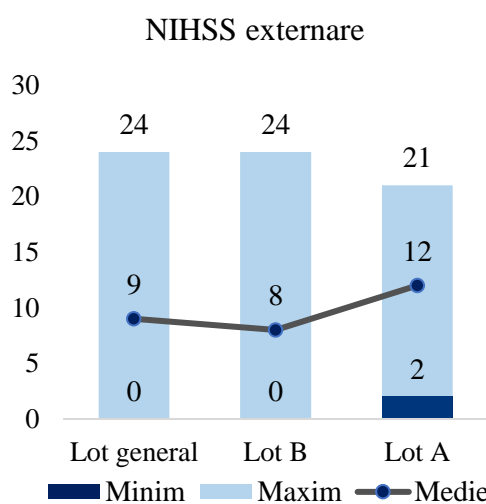


Figura 3b. Analiza comparativă a loturilor de studiu conform punctajului acumulat cu scala NIHSS la externare (valori medii, minime, maxime - puncte), cu diferență statistic semnificativă între loturile A și B (* $p < 0.001$).

Un alt indicator de severitate și prognostic al evoluției pacienților cu AVC acut este indicele *SPAN-100* (eng. *Stroke Prognostication by Using Age and NIHSS score - SPAN-100 index*), care se obține prin sumarea valorilor scalei NIHSS la internare (puncte) cu vârsta în ani a pacienților cu infarct cerebral. La compararea pacienților din loturile A și B, am obținut rezultate similare, și anume 84 puncte în mediu la pacienții cu TH ulterioară și 83 la cei fără transformare hemoragică, $p = 0.44$.

Analiza valorilor scorului *THRIVE* (eng. *The totaled health risks in vascular events*) la internare, a scos în evidență diferențe statistice semnificative între grupurile de cercetare. Punctajul mediu, conform acestui scor, în lotul de cercetare, a fost de 5 puncte (minim 1 punct, maxim 9 puncte), iar în cel de control - 4 puncte (minim 1 punct, maxim 8 puncte), $p = 0.019$, creșterea punctajului fiind asociată cu majorarea riscurilor cardio- și cerebrovasculare, cât și scăderea ratei de evoluție favorabilă a pacienților cu AVC

Aprecierea gradului de recuperare funcțională post-AVC, conform scalei mRS, a evidențiat că la externare doar 3 pacienți din 150 (2%) au avut o recuperare excelentă (mRS 0-1 puncte). Evoluție favorabilă (mRS 0-2 puncte) au prezentat 16 din 150 de pacienți (10.67%). Cu toate că la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral, se observă o deplasare spre dreapta a punctajelor acumulate de către pacienți, conform scalei mRS, ponderea pacienților cu evoluție excelentă (mRS 0-1 puncte) – 8.1% și evoluție favorabilă (mRS 0-2 puncte) – 24.32% rămâne a fi considerabil mai redusă față de pacienții cu evoluție nefavorabilă (figura 4).

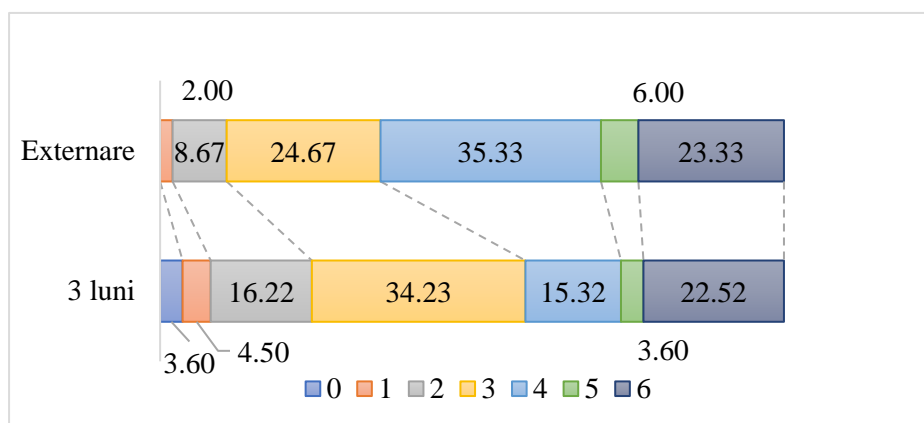


Figura 4. **Evoluția punctajului, conform scalei mRS (0-6 puncte), acumulat de către pacienții analizați (%).**

Analiza separată, pe loturi de studiu, a evidențiat o evoluție mai puțin favorabilă în cohorta de cercetare (cu transformare hemoragică), unde, atât la externare, cât și la 3 luni distanță de la infarctul cerebral, nu au fost înregistrate cazuri de recuperare excelentă neurologică (mRS 0-1 puncte) și doar un pacient din 55 (1.82%) a avut o recuperare favorabilă (mRS 0-2 puncte) la externare. La vizita de urmărire, numărul de pacienți din lotul de cercetare care au prezentat recuperare neurologică funcțională favorabilă (mRS 0-2 puncte) a atins rata de 13.51% (5 din 37 de pacienți). Pacienții din grupul de control au prezentat o structură diferită a punctajului conform scalei mRS. Ponderea pacienților cu recuperare excelentă (mRS 0-1 puncte) a constituit 3.16% la externare (3 din 95 pacienți) și 12.16% (9 din 74 de pacienți) la 3 luni distanță. Atunci când analizăm rata evoluției favorabile (mRS 0-2 puncte) obținem 15.79% (15 din 95 pacienți) la externare și 29.73% (22 din 74 pacienți) la 3 luni distanță.

Studiul imagistic cerebral a permis cuantificarea extinderii modificărilor ischemice cerebrale prin *calcularea scorului ASPECTS*, atât la prima investigație imagistică, cât și la cea repetată, de către un neuroimagist orbit de alți parametri investigați la pacienți.

În studiul nostru, în mediu, la internare, pacienții prezentau un scor ASPECTS de 8.2 ± 0.2 puncte (medie \pm eroare standard), cu valori semnificativ mai mici în cohorta de cercetare unde punctajul acumulat era de 7.44 ± 0.34 puncte versus grupul de lucru cu 8.65 ± 2.33 puncte, $p=0.004$ (figura 5).

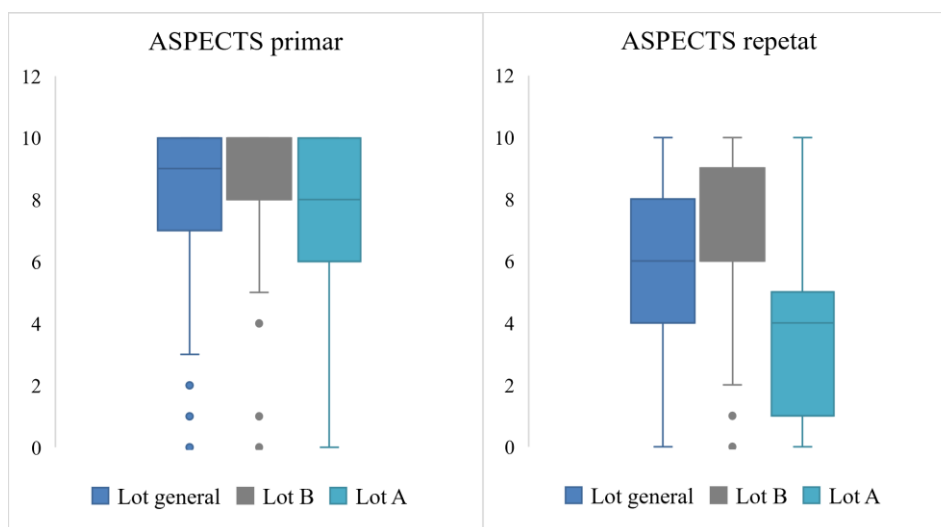


Figura 5. **Distribuirea după percentile în diagrama boxplot a punctajului acumulat de către pacienții studiați, conform scorului ASPECTS la internare și în baza imagisticii cerebrale repetate (puncte).**

Aceeași tendință se observă și la analiza în dinamică a scorului ASPECTS, calculat în baza imagisticii cerebrale repetate. Astfel, per general, pacienții aveau 5.63 ± 0.26 puncte. Pacienții din lotul cu transformare hemoragică prezentau rezultate mult mai mici (3.68 ± 0.37 puncte) față de cei fără TH (6.96 ± 0.27 puncte), $p < 0.001$ (figura 5).

În figura 5 putem observa înclinația cert negativă, spre percentilele inferioare, a valorilor acumulate de către pacienții din lotul de cercetare, atât la internare, dar mai ales la imagistica cerebrală repetată.

3.2. Aprecierea comparativă a parametrilor de laborator și biomarkerilor integrității barierei hematoencefalice la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut studiați

Nivelul mediu al glicemiei la internare la pacienții studiați a fost de 7.6 ± 0.28 mmol/l (minim 2.41 mmol/l, maxim 21.42 mmol/l), cu valori similare în lotul de control – 7.3 ± 0.37 mmol/l (minim 2.41 mmol/l, maxim 21.42 mmol/l) și cifre ușor mai mari, dar statistic ne semnificative ($p = 0.26$), în cohorta de cercetare – 8.0 ± 0.41 mmol/l (minim 3.97 mmol/l, maxim 17.2 mmol/l).

Analiza datelor coagulogramei efectuate la pacienții studiați, a permis includerea în studiu a trei parametri de laborator, și anume: valoare INR, nivelul fibrinogenului plasmatic și nivelul plasmatic al trombocitelor. Astfel, per total, valoarea medie a INR a fost de 1.34 ± 0.02 , a fibrinogenului – 3.75 ± 0.03 g/l și $234 \pm 6.4 \cdot 10^9/l$ pentru trombocite. Din parametrii evaluați, doar pentru valoarea INR s-au înregistrat diferențe statistic semnificative ($p=0.003$) între loturile comparate, cu valori medii de 1.27 ± 0.03 în lotul A și 1.38 ± 0.03 în lotul B.

Studiul parametrilor lipidogramei, la pacienții incluși în cercetare, a evidențiat valori majorate ale: colesterolului total, cu o medie de 5.42 ± 0.1 mmol/l, LDL-colesterolului – 3.3 ± 0.07 mmol/l, trigliceridelor serice – 1.76 ± 0.06 mmol/l; dar și valori ușor scăzute ale HDL-colesterolului – 1.33 ± 0.03 mmol/l, fără diferențe semnificative între loturile analizate.

În cadrul studiului efectuat, ne-am propus să analizăm *parametrii reacției inflamatorii din cadrul hemoleucogramei* efectuate la internarea pacienților în staționar, și anume a numărului total de leucocite plasmatic, a nivelului plasmatic de limfocite, neutrofile, cât și a raportului neutrofile/limfocite (RNL).

În tabelul 1 se regăsesc rezultatele lotului total de pacienți incluși în cercetare, cu indicarea valorilor medii, medianelor, cât și intervalelor în care aceste valori se încadrează (valori minime-valori maxime).

Tabelul 1. Parametrii reacției inflamatorii la pacienții incluși în studiu

Indicatori statistici	Parametri de laborator analizați			
	Leucocite ($10^9/l$)	Neutrofile ($10^9/l$)	Limfocite ($10^9/l$)	RNL
Medie (SD)	9.2 (3.8)	6.7 (3.4)	1.72 (1.08)	5.4 (4.4)
Mediană (IQR)	8.6 (4.3)	6.2 (4.2)	1.50 (0.90)	3.9 (4.3)
Interval (eng. range)	3.5 - 27.2	1.8 - 21.1	0.40 - 6.90	0.3 - 21.7

¹n (%); SD (standard deviation) = deviație standard, IQR (interquartile range) = intervalul de cuartile.
²testul Pearson Chi-pătrat, testul exact Fisher, testul t pentru două eșantioane.
RNL - raport neutrofile/limfocite.

Analiza comparativă a rezultatelor analizelor hemoleucogramei, pe loturi de studiu, relevă faptul că pacienții din lotul de cercetare prezentau cifre mai mari (mediana), atât ale leucocitelor totale în sânge ($9.3 \cdot 10^9/l$ vs $8.5 \cdot 10^9/l$), cât și ale neutrofilelor plasmaticice ($6.7 \cdot 10^9/l$ vs $5.7 \cdot 10^9/l$), fără ca acestea să atingă pragul necesar pentru a deveni statistic semnificative, cu valori ale $p=0.082$ pentru leucocite și $p=0.068$ pentru neutrofile. Numărul mediu de limfocite, de asemenea, a fost ne semnificativ mai mare în lotul de cercetare ($1.76 \pm 0.16 \cdot 10^9/l$) față de pacienții din lotul de control ($1.7 \pm 0.1 \cdot 10^9/l$), $p=0.75$. La calcularea raportului neutrofile/limfocite (RNL) în lotul A de pacienți (cu transformare hemoragică) valoarea medie a fost de 5.7 ± 0.54 , iar în lotul de control – 5.2 ± 0.47 , diferența dintre loturile comparate fiind una ne semnificativă statistic ($p=0.47$). De asemenea, analiza de corelație Pearson nu a identificat o legătură semnificativă negativă dintre acest biomarker și riscul pentru TH ($r(148)=0.05$, $p=0.46$) sau starea pacienților la externare ($r(148)=0.13$, $p=0.09$) și la 3 luni post-AVC ($r(109)=0.09$, $p=0.34$).

Următorii parametri de laborator studiați au fost *metaloproteinazele matriciale 2 și 9* – MMP-2 și MMP-9 (MMP, eng. *matrix metalloproteinases*), acești biomarkeri fiind incluși în cercetare, dată fiind influența lor asupra bunei funcționări a barierei hematoencefalice, integritatea căreia suferă în caz de transformare hemoragică.

La aplicarea testului t pentru două eșantioane independente s-a putut observa că nu există diferențe statistic semnificative ale mediilor între cohortele studiate, atât pentru MMP-2 ($p=0.72$), cât și pentru MMP-9 ($p=0.37$). Astfel, pacienții care au dezvoltat TH pe durata spitalizării nu aveau valori semnificativ mai mari ale MMP-2 și MMP-9, apreciate în primele 24h de la internare, față de persoanele din lotul de control.

De asemenea, pentru a determina dacă există vreo dependență între variabila *valoarea MMP-2 plasmatică* și variabila *transformare hemoragică*, în lotul de cercetare și cel de control, a fost aplicat testul *one-way ANOVA* (testul ANOVA unidirecționat sau ANOVA simplă). Rezultatele testului au demonstrat că relația dintre variabilele menționate nu este statistic semnificativă, fiind obținute următoarele valori: $F(3, 51) = 2.19$, cu $p = 0.1$. Rezultate similare au fost obținute și la aplicarea testului ANOVA simplă pentru analiza dependenței dintre *valoarea MMP-9 plasmatică* și variabila *transformare hemoragică*, unde $F(3, 51) = 0.36$ și $p=0.8$, fiind, de asemenea, statistic ne semnificative.

Aplicând testul t pentru eșantioane independente, în cazul MMP-2, am identificat diferențe statistic semnificative la compararea subgrupurilor de pacienți cu transformare hemoragică de tip infarct hemoragic 1 și 2, observându-se valori mai mari la pacienții cu IH de tip 2, $p = 0.04$. O analiză similară (pe subtipuri de TH) a fost efectuată și pentru MMP-9, nefiind înregistrate diferențe statistic semnificative la compararea subgrupurilor de pacienți cu transformare hemoragică.

Dată fiind multitudinea de factori care ar putea influența/majora riscul de transformare hemoragică la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, am aplicat *metoda analizei de regresie*, care permite stabilirea unei posibile relații dintre mai multe variabile și probabilitatea unui eveniment specific, de ex. riscul pentru transformare hemoragică, în cadrul studiului nostru.

Astfel, am efectuat *analiza de regresie lineară*, pentru a stabili relația și posibilele corelații dintre variabilele individuale analizate și riscul pentru TH la pacienții cu AVC ischemic studiați, datele obținute fiind reprezentate grafic în figura 6.

La pacienții studiați, următorii parametri se asociau cu un risc sporit de a dezvolta TH: scorul NIHSS la internare – OR = 1.11, 95% CI: 1.04-1.2, $p=0.003$; scorul THRIVE la internare

- OR = 1.25, 95% CI: 1.02-1.56, p=0.04; prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 3.51, 95% CI: 1.63-7.94, p=0.002 și aplicarea tratamentului de revascularizare cerebrală medicamentoasă și/sau chirurgicală - OR = 2.76, 95% CI: 1.05-7.62, p=0.04. Doar 2 din parametrii analizați au prezentat o legătură invers-proporțională cu riscul de a dezvolta TH post-infarct cerebral, valorile mari ale acestora asociindu-se cu un risc micșorat pentru TH, și anume: scorul ASPECTS mai mare la internare - OR = 0.77, 95% CI: 0.64-0.91, p=0.003; valoarea INR în analizele primare - OR = 0.11, 95% CI: 0.02-0.54, p=0.01.

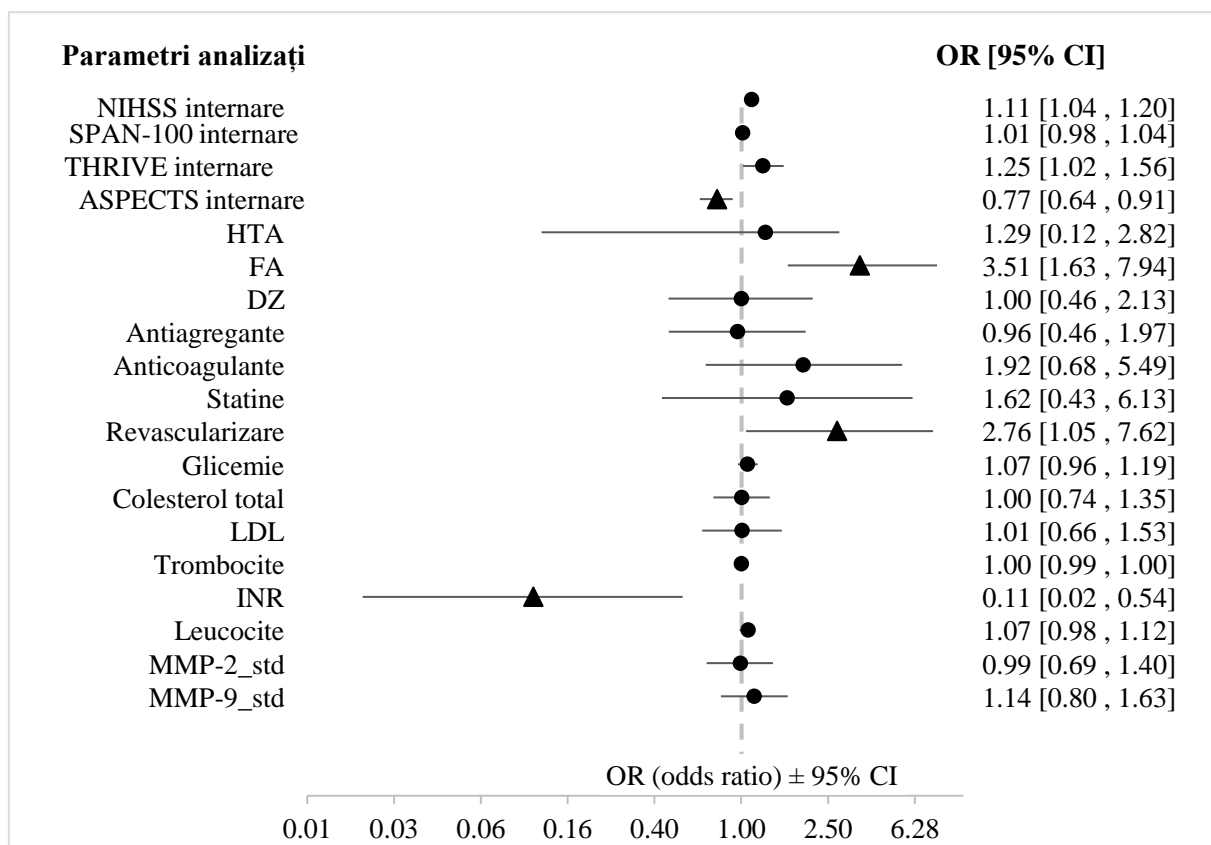


Figura 6. **Diagrama Forest plot a corelațiilor dintre factori de risc studiați și dezvoltarea transformării hemoragice a infarctelor cerebrale la pacienții incluși în cercetare, la analiza de regresie lineară. OR (eng. odds ratio) - rata probabilității, CI (eng. confidence interval) – interval de încredere.**

Respectând aceeași ordine de idei și algoritm de analiză, am cercetat care este legătura dintre factorii selectați și starea neurologică la externare a pacienților cercetați, prin prisma scalei mRS de stabilire a funcționalității și independenței pacienților post-infarct cerebral. În rezultat, conform *analizei de regresie lineară*, parametrii care se asociau cu evoluție nefavorabilă la externare (scor mRS mai mare) includ: scorul NIHSS la internare – OR = 1.3, 95% CI: 1.13-1.56, p=0.001; scorul SPAN-100 la internare - OR = 1.06, 95% CI: 1.01-1.12, p=0.04; scorul THRIVE la internare - OR = 1.9, 95% CI: 1.26-3.13, p=0.005; și prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 4.91, 95% CI: 1.38-23.02, p=0.02. Scorul ASPECTS, și în acest caz, a prezentat o legătură invers-proporțională cu evoluția pacienților, valorile mari ale acestuia asociindu-se cu un status funcțional mai bun la pacienții studiați - OR = 0.52, 95% CI: 0.22-0.87, p=0.05.

Respectând algoritmul de cercetare stabilit inițial, pacienții incluși în studiu urmau a fi evaluați la 3 luni distanță de la debutul simptomelor de accident vascular cerebral pentru a stabili gradul de recuperare și funcționalitate, conform scalei mRS.

Conform datelor obținute la *analiza de regresie lineară*, parametrii care se asociau în mod statistic semnificativ cu o evoluție nefavorabilă la 3 luni după AVC (scor mRS mai mare) includ: scorul NIHSS la internare – OR = 1.17, 95% CI: 1.06-1.3, p=0.004; scorul SPAN-100 la internare - OR = 1.07, 95% CI: 1.02-1.12, p=0.008; scorul THRIVE la internare - OR = 1.62, 95% CI: 1.19-2.3, p=0.004; cât și prezența în anamnezic a fibrilației atriale - OR = 3.68, 95% CI: 1.41-10.21, p=0.009. Scorul ASPECTS, similar cu rezultatele obținute la analiza riscului pentru TH, dar și stării funcționale la externare a pacienților studiați, a prezentat o legătură invers-proporțională cu evoluția pacienților la 3 luni distanță, valorile mari ale acestuia asociindu-se cu un status funcțional mai bun la pacienții studiați - OR = 0.65, 95% CI: 0.42-0.91, fiind statistic semnificative - p=0.03.

La etapa finală de analiză statistică ne-am propus să determinăm valoarea predictivă a parametrilor clinici, imagistici și de laborator cu rezultate semnificative la celelalte etape de analiză statistică, în identificarea pacienților cu risc sporit pentru a dezvolta TH a infarctului cerebral pe durata spitalizării prin aplicarea *analizei ROC* (eng. *Receiver-Operating Characteristic*) *calcularea AUC* (eng. *Area Under the Curve*) – aria/suprafața mai jos de nivelul curbei ROC. Valorile AUC sunt redată procentual pentru interpretare mai sugestivă a datelor.

Conform rezultatelor analizei de regresie multiplă și logistică aplicate în analiza datelor pacienților evaluați în cercetare, 3 parametrii corelau puternic cu riscul pentru TH, și anume: valoarea scorului ASPECTS la internare, prezența fibrilației atriale în maladiile concomitente și aplicarea tratamentului de revascularizare cerebrală (medicamentoasă, endovasculară). Pentru a stabili valoarea predictivă a acestor parametri pentru TH, am efectuat analiza ROC și calculat AUC, obținând cifre de 76.51% (95% CI: 68.16%-84.86%) (figura 7), cu o putere rezonabilă de predicție a TH.

Capacitatea de predicție a unui test diagnostic sau prognostic, conform valorilor suprafeței AUC, variază în felul următor: pentru valori de 0,9-1,0 – capacitate excelentă ; 0,8-0,9 – capacitate bună; 0,7-0,8 – capacitate rezonabilă; 0,6-0,7 – capacitate slabă, 0,5-0,6 – capacitate de predicție/discriminare absentă (rezultatul poate fi considerat a fi întâmplător) [9]. Prin multiplicare la 100, valorile pot fi redată procentual.

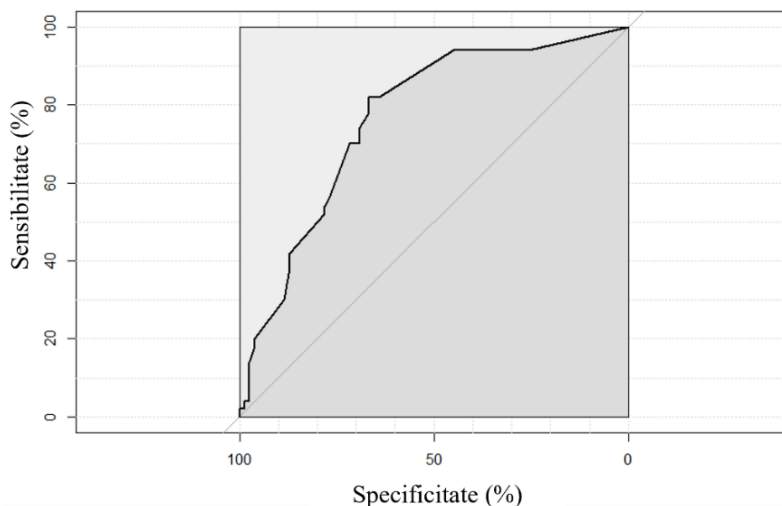


Figura 7. Curba ROC pentru aprecierea valorii predictive în prognosticul TH a scorului ASPECTS la internare, FA și tratamentului de revascularizare cerebrală.

La analiza de regresie multiplă, cea mai puternică valoare corelațională cu riscul de evoluție nefavorabilă (cuantificată prin scorul mRS) la externare și 3 luni distanță post-AVC, a

prezentat scorul NIHSS la internare. Prin urmare, am efectuat analiza ROC și calculat AUC pentru a stabili puterea de predicție a scorului NIHSS pentru evoluția clinică a pacienților, obținând, la externare, valori de 80.68% (95% CI: 67.29%-94.06%) – ceea ce indică la o capacitate înaltă de prognostic, iar la 3 luni distanță - 71.12% (68.16%-84.86%) – capacitate rezonabilă de prognostic.

CAPITOLUL 4 („SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE”) include analiza comparativă a rezultatelor proprii cu cele din literatura de specialitate, cu evidențierea similitudinilor și diferențelor observate.

În cercetarea efectuată, ponderea TH a constituit 36.66% (55/150 pacienți), corespunzând datelor epidemiologice actuale din literatura de specialitate unde frecvența transformării hemoragice a AVC ischemice variază, în studiile clinice, de la 10 la 40% din numărul total de pacienți, indiferent de aplicarea tratamentului trombolitic [6,10] și cifre ușor mai mari atunci când se studiază țintit pacienții revascularizați (41.2% la pacienții tratați prin trombectomie mecanică [11]; și 32% la pacienții supuși terapiei de reperfuzie medicamentoasă cu rtPA [12]).

Ponderea cazurilor de transformare hemoragică simptomatică (THS) - definită drept transformarea hemoragică asociată cu o agravare a stării clinice neurologice, cuantificată printr-o majorare cu minim 4 puncte conform scalei NIHSS [13], în literatura de specialitate este raportată a fi de 6% la pacienții tratați cu rtPA și <1% în grupurile placebo din studiile respective. În studiul realizat, am obținut o pondere de 6% de cazuri de THS (conform definiției ECASS II), date care vin în concordanță cu resursele bibliografice analizate, iar agravarea clinică semnificativă (≥ 4 puncte NIHSS) asociată TH a fost comparabilă cu studiile din publicațiile de referință.

Descrierea pacienților incluși în cercetare a fost efectuată comparativ între cohortele de studiu și a pornit cu analiza vârstei pacienților, rezultatele indicând următoarele trăsături demografice de bază: pacienții cu TH au avut vârsta medie de 70 de ani (minim 43 de ani, maxim 96 de ani), iar cei fără TH – 71 de ani (minim 41 de ani, maxim 94 de ani), fără diferențe statistice semnificative între eșantioane. Datele din literatura de specialitate sunt controversate privind rolul vârstei drept factor de predicție al TH, existând studii în care vârsta nu este factor de predicție, respectiv nu există diferențe de vârstă între pacienții cu și fără TH, similar datelor noastre [14], dar și cercetări în care vârsta mai mare este un factor de risc independent pentru TH [15].

În ce privește distribuția după gen, printre pacienții cu TH, în studiul actual, predomină genul feminin (62%), pe când în lotul de control s-a constatat o repartizare aproximativ egală după gen (49% gen feminin, 51% gen masculin), fără ca aceste diferențe să atingă pragul de semnificație statistică. Rezultatele obținute diferă de cele din literatura de specialitate, unde, în mod constant, printre pacienții cu TH predomină cei de genul masculin, fără ca genul pacienților să fie factor de risc/predicție independent pentru TH [16].

Data fiind prezența unei corelații dintre subtipul etiologic al infarctului cerebral și riscul pentru TH [17], pacienții cu AVC ischemic de tip cardioembolic fiind asociați cu o rată mai mare de TH, conform datelor de literatură [18], am comparat loturile de studiu după acest principiu de analiză. Rezultatele studiului, similar datelor din literatura de specialitate, indică o rată mai mare a tipului cardioembolic de AVC ischemic la pacienții cu TH – 52.73%, față de lotul de control – 35.79%.

În contextul realizării obiectivului cercetării de a evidenția posibili factori clinici de risc și de predicție pentru TH, am analizat profilul factorilor de risc pentru AVC la pacienții studiați,

observând că doar fibrilația atrială a prezentat diferențe statistic semnificative între loturi, fiind mai frecventă la pacienții cu TH ulterioară (73% versus 47%, $p=0.003$). În resursele bibliografice, de asemenea, FA este raportată printre cei mai frecvenți factori de risc asociați cu risc major pentru TH [19]. Este de menționat că la analiza de regresie logistică, aplicată la pacienții incluși în cercetare, s-a evidențiat o creștere a ratei probabilităților de circa 3.5 ori pentru dezvoltarea TH post-stroke la pacienții cu FA (OR=3.5, $p=0.004$).

De asemenea, fibrilația atrială s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă pe durata spitalizării (OR=4.9, 95% CI: 1.38-23.02, $p=0.022$), dar și la 3 luni distanță de la evenimentul ischemic cerebral (OR=3.68, 95% CI: 1.41-10.21, $p=0.009$), corespunzând altor studii publicate, conform cărora FA crește nu doar riscul pentru AVC de circa 5 ori, dare este asociată și cu o dublare a ratei mortalității la acești pacienți [20].

O importanță aparte în evaluarea factorilor de risc pentru TH o poartă terapia specifică de revascularizare cerebrală, inclusiv medicamentoasă și chirurgicală, care, pornind de la datele din literatura de specialitate, se asociază cu o majorare a frecvenței cazurilor de transformare hemoragică [21]. Datele obținute la pacienții incluși în cercetarea dată indică o diferență semnificativă între loturile comparate, din punct de vedere a ratei aplicării terapiei de revascularizare cerebrală (medicamentoasă și mecanică), cu 24% în lotul de cercetare și 8.4% în lotul de control, $p=0.01$.

Pentru a stabili dacă terapia de revascularizare crește riscul de TH, am realizat analiza de regresie, care a stabilit o corelație certă și o rată a probabilităților de OR=4.31, $p=0.07$. În același timp, analiza de regresie multiplă, a stabilit faptul că terapia de revascularizare cerebrală, nu doar că nu a influențat negativ asupra stării pacienților la externare, dar a prezentat o influență favorabilă asupra acesteia (scor mRS mai mic la externare), fără a atinge pragul de semnificație statistică - OR=0.02, 95% CI: 0.00-0.75, $p=0.072$, tendință care a devenit mai evidentă și statistic semnificativă la reevaluarea de la 3 luni post-stroke - OR=0.18, 95% CI: 0.03-0.91, $p=0.05$. Datele obținute corespund datelor actuale din literatură, în special atunci când analizăm studiile cu terapie de tip *bridging* [22].

Studiul comparativ al scalei NIHSS, în cohortele incluse în cercetare, a evidențiat diferențe statistic semnificative ($p<0.001$) atât la internare, cât și la externare, similar datelor bibliografice de specialitate, iar analiza de regresie a identificat o relație direct-proportională dintre valoarea scorului NIHSS la internare și riscul pentru TH, cu o rata a probabilităților statistic semnificativă - OR=1.11, $p=0.003$ (regresie univariată). Corelația dată s-a păstrat și atunci când s-au inclus alți posibili factori de risc pentru TH, în cadrul analizei de regresie multivariate - OR=1.26, $p=0.005$. De asemenea, scorul NIHSS a corelat atât cu starea pacienților la externare, cât și la 3 luni distanță, datele obținute fiind similare cu cele din literatura de specialitate [23].

Analiza resurselor bibliografice prezintă date variabile privind valoarea scorului SPAN-100 în predicția TH [24]. Pacienții din loturile comparate în actuala cercetare au avut rezultate similare inter-grupuri, cu 84 puncte în mediu la pacienții cu TH ulterioară și 83 la cei fără transformare hemoragică, $p=0.44$. Analiza de regresie nu a stabilit o corelație dintre scorul SPAN-100 calculat la internare și riscul pentru TH la subiecții înrolați în studiu, dar s-a observat o relație dintre acest scor și starea pacienților la externare, un scor mai mare fiind asociat cu o evoluție nefavorabilă (OR=1.06, $p=0.035$), relație ce s-a atestat și la evaluarea repetată la 3 luni distanță de la AVC (OR=1.06, $p=0.008$), confirmând datele altor cercetări ce au aplicat acest scor, care are o valoare mai mare în prognosticul evoluției pacienților cu stroke din punct de vedere al recuperării funcționale, decât în predicția riscului pentru TH [24].

Cel de-al treilea scor clinic de apreciere a severității AVC-ului la internare, calculat la pacienții din loturile comparate, a fost scorul THRIVE, iar valoarea acestuia, calculat la internare, a scos în evidență diferențe statistic semnificative între grupurile de studiu, $p=0.019$.

Asemănător datelor prezentate în literatura de specialitate, scorul THRIVE, în studiul actual, a corelat cu riscul pentru TH, la analiza de regresie ($OR=1.25$, $p=0.038$). Relația dintre scorul THRIVE și starea pacienților la externare și ulterior la 3 luni distanță (cuantificată prin scorul mRS), se menține, de asemenea, la analiza de regresie (la externare - $OR=1.9$, $p=0.005$; la 3 luni distanță - $OR=1.62$, $p=0.004$) [25].

Cuantificarea extinderii modificărilor ischemice cerebrale, la pacienții din studiul actual, a fost efectuată prin calcularea scorului ASPECTS. Conform datelor din literatură, scorul ASPECTS corelează cu riscul pentru TH, în mod invers proporțional [26].

În studiul realizat, pacienții aveau un scor ASPECTS la internare cu valori semnificativ mai mici în cohorta de lucru față de cea de control, $p=0.004$, corespunzând datelor obținute în cercetări similare [26]. De asemenea, analiza de regresie a evidențiat relația dintre valorile mai mari ale scorului ASPECTS la internare și reducerea riscului pentru TH ($OR=0.7$, $p=0.001$), dar și cu probabilitatea unei evoluții favorabile la externare ($OR=0.52$, $p=0.05$) și la 90 de zile post-stroke ($OR=0.65$, $p=0.03$).

Un alt obiectiv de cercetare al actualului studiu, a fost analiza unui șir de parametri biochimici de laborator, determinați în mod standard la pacienții cu AVC ischemic, în contextul evaluării acestora drept biomarkeri ai evoluției pacienților incluși în studiu, inclusiv prin rolul în prognosticul complicației prin transformare hemoragică.

Din parametrii coagulogramei, doar pentru valoarea INR s-au înregistrat diferențe statistic semnificative ($p=0.003$) între loturile comparate, cu valori medii mai mici în lotul activ. În mod paradoxal și contrar datelor din literatură [27], pacienții cu TH din studiul nostru aveau un INR mai mic la internare, pe când, în mod obișnuit valori mai mari ale acestui parametru se asociază cu evenimente hemoragice. O posibilă explicație a acestei situații poate fi efectul protrombotic al unui INR cu valori scăzute, cu formarea unor trombi de dimensiuni mai mari și care ar rezulta într-un infarct cerebral sever, care, în mod independent, prezintă un risc major pentru transformare hemoragică.

În contextul evaluării rolului integrității barierei hematoencefalice în evoluția pacienților cu AVC ischemic acut, drept obiectiv de cercetare în actualul studiu, a fost stabilită determinarea nivelului plasmatic al MMP-2 și MMP-9 la pacienții cu accidente vasculare cerebrale ischemice, cu și fără TH, pentru a evalua corelația acestora cu riscul de transformare hemoragică.

În literatura de specialitate sunt publicate numeroase studii asupra rolului MMP în prognosticul evoluției pacienților cu infarct cerebral, inclusiv un studiu efectuat în Republica Moldova de către Ciobanu N. (2020), care au stabilit prezența unei corelații dintre valorile majorate ale MMP și evoluția pacienților cu AVC ischemic acut, inclusiv riscul pentru TH [28].

La pacienții din cohorta de cercetare din actualul studiu însă, nu au fost stabilite diferențe statistic semnificative dintre valorile MMP-2 ($p=0.72$) și MMP-9 ($p=0.37$) la pacienții din lotul A (cu TH) versus cel de control (lotul B). Atunci când am analizat legătura dintre metaloproteinazele matriceale și evoluția pacienților la externare, am observat o creștere a riscului evoluției nefavorabile pe fundal de valori majorate, atât ale MMP-2, cât și ale MMP-9 la internare cu $OR=1.45$, 95% CI: 0.78-2.96, $p=0.28$ (MMP-2) și $OR=1.13$, 95% CI: 0.63-2.13, $p=0.67$ (MMP-9), dar statistic ne semnificative, rezultate ce pot fi explicate inclusiv prin lotul relativ restrâns de pacienți analizați.

La 3 luni distanță după AVC, corelația s-a păstrat doar pentru MMP-9 (OR=1.1, 95% CI: 0.69-1.8, p=0.65), dar cu trecerea liniei lipsei de efect, fiind, prin urmare, statistic nesemnificativă.

Rezultate similare au fost publicate într-un studiu recent (Cui Y. et al., 2022), unde autorii au înregistrat valori mai mici ale MMP-2 care se asociau cu risc majorat de TH, similar datelor medii prezentate, după standardizare, la pacienții analizați de către noi, dar și lipsa unei corelații cu riscul pentru TH pentru MMP-9 [29].

Rolul predictiv al parametrilor studiați pentru dezvoltarea transformării hemoragice și a evoluției clinice nefavorabile

Evoluția pacienților cu AVC ischemic prezintă un grad înalt de incertitudine, de unde și necesitatea unor instrumente clare și fezabile de prognostic, care ar putea servi drept suport în managementul acestor pacienți. Conform datelor de literatură, cele mai promițătoare rezultate în prognosticul evoluției post-stroke, inclusiv al TH, sunt date de scorul NIHSS, în diverse variații (la internare, la 24h, variația diferenței de scor de la zi la zi ș.a.)[30], date similare fiind obținute și în cadrul analizei efectuate în actuala cercetare. Astfel, scorul NIHSS, în mod separat, a demonstrat o valoare predictivă slabă, iar la utilizarea acestuia în combinație cu scorurile clinice SPAN-100, THRIVE și scorul imagistic ASPECTS, valoarea de predicție s-a majorat până la una rezonabilă, care poate fi utilizat drept instrument de prognostic al TH post-AVC ischemic. Rezultate de predicție rezonabilă a TH au fost obținute la combinarea scorului ASPECTS la internare, prezența FA în comorbidități și aplicarea terapiei de revascularizare cerebrală.

Privitor la predicția evoluției clinice nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni distanță post-AVC (scor mRS ≥ 2), scorul NIHSS a prezentat valori de prognostic înalt și respectiv – rezonabil, similar datelor de literatură [31], ceea ce semnifică că poate fi utilizat drept instrument de prognostic al stării neurologice a pacienților la externare și la 3 luni după infarctul cerebral.

Limitele cercetării rezidă în următoarele: colectarea pacienților a fost efectuată în cadrul unui singur centru AVC, fiind necesară, pe viitor, includerea pacienților din mai multe centre de AVC din țară, situație care nu era posibilă la etapa de inițiere a studiului, dar ar putea fi aplicată la moment, când în teritoriu au fost organizate mai multe centre de management al pacienților cu AVC acut. În privința biomarkerilor de laborator, o limită importantă este măsurarea unică a MMP-2 și MMP-9 în primele 24h, pre- revascularizare cerebrală, nefiind posibilă măsurarea secvențială, repetată, pe parcursul spitalizării, ceea ce ar fi sporit gradul de sensibilitate/specificitate a acestora în prognosticul evoluției pacienților cu AVC ischemic acut, inclusiv riscul pentru TH.

CONCLUZII GENERALE

1. La pacienții cu AVC acut, cercetați din punct de vedere clinic, biochimic și imagistic, au fost evidențiați următorii factori clinici de risc și de conduită terapeutică, asociați cu o rată sporită de transformare hemoragică: profilaxia antitrombotică primară insuficientă, fibrilația atrială, scorurile clinice NIHSS și THRIVE majorate la internare (peste media de 15 puncte și 5 puncte respectiv), tratamentul de revascularizare cerebrală (medicamentoasă și/sau chirurgicală), administrarea de anticoagulate orale și parenterale în primele 72h de tratament în staționar.
2. Investigațiile imagistice cerebrale la pacienții analizați, au relevat că scorul ASPECTS, calculat la internare, prezintă relație invers proporțională cu riscul pentru transformare hemoragică post-stroke (OR=0.77, p=0.003).
3. Studiul biochimic a stabilit că nivelele plasmatice ale MMP-9 (metaloproteinaza matricială 9), dar nu și ale MMP-2, determinate în primele 24h de la debutul simptomelor de AVC, corelează pozitiv cu riscul pentru transformare hemoragică.
4. La pacienții analizați, valorile medii ale INR sub 1,27 la internare corelează semnificativ, invers proporțional, cu riscul de transformare hemoragică post-infarct cerebral (OR=0.11, p=0.01). Parametrii biochimici de laborator: nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite nu corelează cu riscul de TH și evoluție clinică nefavorabilă la pacienți cu AVC acut.
5. În cohorta cercetată, scorul mRS și rata mortalității sunt semnificativ mai mari la pacienții cu TH la externare (p=0.038) și la 3 luni distanță (p<0.001) de la AVC, prezența fibrilației atriale în anamnezic și scorurile NIHSS, SPAN-100, THRIVE majorate la internare se asociază cu evoluție nefavorabilă, iar scorul ASPECTS mai mare la internare și terapia de revascularizare cerebrală determină o rată de dizabilitate și mortalitate mai mică la externare și 3 luni post-stroke.
6. Formula de predicție individuală a TH, elaborată pentru pacienții cu AVC ischemic acut, ce include drept variabile scorul ASPECTS la internare, prezența/lipsa fibrilației atriale și prezența/lipsa tratamentului de revascularizare cerebrală, sporește gradul valorii predictive până la 76.51% versus formula combinată, care integrează scorurile clinice (SPAN-100, THRIVE, NIHSS) și cel imagistic (ASPECTS), cu valoare predictivă de 72.58%.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a reduce incidența AVC ischemic acut și rata transformării hemoragice se recomandă profilaxia antiaritmică primară eficientă (menținerea ritmului sinusal) și tratamentul antitrombotic optimal la pacienții cu fibrilație atrială.
2. Este indicată calcularea în mod sistematic a scorului imagistic ASPECTS la toți pacienții cu AVC ischemic acut pentru evidențierea pacienților cu risc sporit pentru evoluție clinică nefavorabilă intraspitalicească și la 3 luni distanță, inclusiv pentru complicația prin TH post-AVC.
3. La pacienții cu AVC ischemic acut se recomandă calcularea în paralel a scorurilor NIHSS, SPAN-100, THRIVE pentru a crește sensibilitatea predicției TH, a evoluției nefavorabile pe durata spitalizării și la 3 luni post-stroke.
4. Pentru determinarea prognosticului pacienților cu infarct cerebral acut și stabilirea riscului sporit pentru TH este indicată aprecierea valorii plasmatice a biomarkerul integrității barierei hematoencefalice MMP-9, în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de AVC.

5. Se recomandă temporizarea inițierii precoce a terapiei anticoagulante orale post-AVC la pacienții cu infarct cerebral moderat (din ziua a 7-a), moderat-sever și sever, cu dimensiuni extinse ale leziunii ischemice pe imagistica cerebrală primară (din ziua a 14-a), dată fiind rata majorată a riscului pentru TH la acești pacienți.
6. Riscul majorat pentru TH nu trebuie să tergiverseze aplicarea tratamentului specific de revascularizare cerebrală la pacienții ce se încadrează în fereastra terapeutică, dată fiind corelația pozitivă cu recuperarea funcțională la externare și 3 luni distanță în loturile comparate.

BIBLIOGRAFIE (selectivă)

1. Groppa S, Zota E, Crivorucica I, Gavriliuc M, Manole EI. Accidentul vascular cerebral. Protocol clinic national. 2020;
2. Manole E, Lisnic V, Groppa S, Costru-Tasnic E, Filioglo A, Odainic O, et al. REGISTRUL RES-Q ÎN REPUBLICA MOLDOVA – PRIMELE REZULTATE NAȚIONALE ÎN CADRUL UNUI PROIECT INTERNAȚIONAL. *Bul Acad Științe, Științe Medicale*. 2017;
3. Groppa S, Zota E, Bodiou A, Gasnas A, Manole E, Ciobanu N. Diagnosis and management of ischemic stroke: time is critical. *Mold Med J*. 2020;63(4):65–74.
4. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol [Internet]*. 2015;52(3):1572–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-014-8952-x>
5. Drago D, Manea MM, Dobri AM, Stoican IC, Enache II, Ghenu MI, Tuta S. Risk factors for the outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke - the prominent role of kidney dysfunction: A retrospective cohort observational study. *Med (United States)*. 2023;102(43):E35688.
6. Costru-Tasnic E, Plescan T, Gavriliuc M, Manole E, Odainic O. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator (Revista literaturii). *Bul Acad Științe, Științe Medicale [Internet]*. 2015;2(47):50–9. Available from: <http://www.crrri.acad.md/administrator/fisiere/editii/f35.pdf>
7. Lakhani SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2013;4 APR(April):1–15.
8. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Vasc Med*. 2021;2021.
9. Hosmer DWJ, Lemeshow S, Sturdivant RX. Assessing the Fit of the Model. In: *Applied Logistic Regression*. 2013. p. 153–225.
10. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, Nedeltchev K, Kahles T, Bonati L, et al. Prior Anticoagulation in Patients with Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2021;89(1):42–53.
11. Tian B, Tian X, Shi Z, Peng W, Zhang X, Yang P, et al. Clinical and Imaging Indicators of Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke after Endovascular Thrombectomy. *Stroke*. 2022;53(5):1674–81.
12. Honig A, Percy J, Sepelhy AA, Gomez AG, Field TS, Benavente OR. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: A Quantitative Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(5):1162.
13. Larrue V, Von Kummer R, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32(2):438–41.

14. Sun J, Lam C, Christie L, Blair C, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023;14.
15. Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(4):203–8.
16. Wen L, Zhang S, Wan K, Zhang H, Zhang X. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis. *Med.* 2020;7(September 2019).
17. Ge WQ, Chen J, Pan H, Chen F, Zhou CY. Analysis of Risk Factors Increased Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet].* 2018;27(12):3587–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.028>
18. Dang H, Ge WQ, Zhou CF, Zhou CY. The Correlation between Atrial Fibrillation and Prognosis and Hemorrhagic Transformation. *Eur Neurol.* 2020;82(1–3):9–14.
19. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, Scheitz JF, Ringleb P, Goganau I, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2023;80(3):233.
20. Jensen M, Schlemm E, Cheng B, Lettow I, Quandt F, Boutitie F, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in the WAKE-UP Trial. *Front Neurol.* 2020;11(August):1–8.
21. Teekaput C, Thiankhaw K, Tanprawate S, Teekaput K, Chai-Adisaksopha C. Outcomes of asymptomatic recombinant tissue plasminogen activator associated intracranial hemorrhage. *PLoS One [Internet].* 2022;17(8 August):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0272257>
22. Wang X, Ye Z, Busse JW, Hill MD, Smith EE, Guyatt GH, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion : a systematic review and meta- - analysis of randomized trials. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;Dec(7(6)):510–7.
23. Yang C, Zhang J, Liu C, Xing Y. Comparison of the risk factors of hemorrhagic transformation between large artery atherosclerosis stroke and cardioembolism after intravenous thrombolysis. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2020;196(3):106032. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106032>
24. de Andrade JBC, Mohr JP, Ahmad M, Lima FO, Barros LCM, Silva GS. Accuracy of predictive scores of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(5):455–61.
25. Flint AC, Faigeles BS, Cullen SP, Kamel H, Rao VA, Gupta R, et al. Thrive score predicts ischemic stroke outcomes and thrombolytic hemorrhage risk in vista. *Stroke.* 2013;44(12):3365–9.
26. Raychev R, Saver JL, Jahan R, Nogueira RG, Goyal M, Pereira VM, et al. The impact of general anesthesia, baseline ASPECTS, time to treatment, and IV tPA on intracranial hemorrhage after neurothrombectomy: Pooled analysis of the SWIFT PRIME, SWIFT, and STAR trials. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(1):2–6.
27. Jiao Y, Li G, Xing Y, Liu X. In fl uencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction. *Clin Neurol Neurosurg [Internet].* 2019;181(February):68–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.04.018>
28. Ciobanu N. Particularitățile patogenice ale accidentului vascular cerebral ischemic la pacienții cu sindrom metabolic. Chisinau: C.Z.U.: [616.831-005/009.86]:616-008.9; 2020. 1–167 p.
29. Hong CT, Chiu WT, Chi NF, Lai LY, Hu CJ, Hu HH, et al. Low-density lipoprotein level

- on admission is not associated with postintravenous thrombolysis intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke. *J Investig Med.* 2019;67(3):659–62.
30. Chen L, Chen N, Lin Y, Ren H, Huang Q, Jiang X, et al. Glucose to Platelet Ratio: A Potential Predictor of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2022;12(9):1–11.
31. Matsumoto K, Nohara Y, Soejima H. Stroke Prognostic Scores and Data-Driven Prediction of Clinical Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(5):1477–83.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI A MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale, cu tema „Studiul potențialilor biomarkeri de predicție a transformării hemoragice a infarctului cerebral”, realizată în cadrul catedrei de neurologie nr.1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, a dnei Costru-Tașnic Elena.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

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

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

1. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Serum biomarkers to predict haemorrhagic transformation and ischemic stroke outcome in a prospective cohort study. In: *Journal of Medicine and Life.* 2023 June; 16(6):908-914. ISSN: 1844-122X (Print), ISSN: 1844-3117 (Online), DOI: 10.25122/jml-2023-0148 (**IF: 2,1**).

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

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

2. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E., The importance of matrix metalloproteinases in the prognosis of acute ischemic stroke patients. In: *Moldovan Medical Journal*, September 2021;64(3):2, ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online), <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-3.21.09>.

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

3. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Arion M., Dacin I. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke – prediction and evaluation with different computed tomography modalities. În: *Curierul Medical.* 2015; (4): 63-73. ISSN 1857-0666.

4. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Gavriiliuc M., Manole E., Odainic O. Complicația prin transformare hemoragică a accidentului vascular cerebral ischemic: factori predictivi clinici, imagistici și de laborator. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2015; (2): 50-59. ISSN 1857-0011.

5. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M. Clinical application of perfusion computed tomography in the early diagnosis of acute ischemic stroke and hemorrhagic transformation prediction. În: *Curierul Medical.* 2015; (5): 24-32. ISSN 1857-0666.

6. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Gavriiliuc P., Odainic O. Reperfuza sectorului masiv al nucleului infarctului cerebral ischemic acut emisferial cu utilizarea tratamentului trombolitic în fereastra terapeutică, confirmată prin perfuzie CT (tomografie computerizată). În:

Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2017; (2): 278-282. ISSN 1857-0011.

7. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriiliuc M., Olesea O. Corelații clinico-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2017; (5): 63-68. ISSN 1857-0011.

8. Manole E., Lisnic V., Groppa S., **Costru-Tasnic E.**, Filioglo A., Odainic O. et al. Registrul RES-Q în Republica Moldova – primele rezultate naționale în cadrul unui proiect internațional. În: *Buletinul Academiei de Științe. Științe Medicale*, 5(57), 2017, pp. 72-77. ISSN 1857-0011.

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

9. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M., Lisnic V., Assessment of risk factors for haemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. In: *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 357, Supplement e393. Published in issue: October 15, 2015. ISSN: 0022-510X (Print), ISSN 1878-5883 (Online), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.1394> (IP: 2.126).

10. Lisnic V., Groppa S., Efremova D., Manole E., **Costru-Tasnic E.** Stroke peculiarities in Moldova's population. Implementation of the ESO-EAST project. In: *Materials of the XIIth Congress of the Society for the Study of Neuroprotection and Neuroplasticity*. Tbilisi, Georgia, 6-9 October 2016, pp.18-19.

11. **Costru-Tasnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O. Computed tomography permeability to predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke. In: *European Journal of Neurology*. 2017; 24(Suppl. 1): p. 706. Online ISSN: 1468-1331 (IF: 4.621).

12. **Costru-Tasnic E.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O., Gavriiliuc P., Filioglo A., Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. In: *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 381, Supplement p. 406. Published in issue: October 15, 2017 (IP: 2.295).

13. **Costru-Tasnic E.**, Biomarkeri plasmatici ai accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În: *Buletinul informativ al Conferinței Naționale cu participare internațională*. Iași, România, 2017, nr. 5, pp. 90-91.

14. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc M. Serum biomarkers of blood brain barrier integrity to predict hemorrhagic transformation of ischemic stroke: a prospective study. In: *European Stroke Journal*, 2018, Vol. 3(1S), p. 514. ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online) (IF: 1.095).

15. Manole E., Groppa S., **Costru-Tasnic E.** et al. In-hospital management of acute stroke in the Republic of Moldova – analysis of first data of the RES-Q as a part of ESO-East Project. In: *European Stroke Journal*, 2018, Vol. 3(1S), pp. 321-322 ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online) (IF: 1.095).

16. **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc P., Plescan T., Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. In: *Abstract book, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, p. 29.

17. Gavriiliuc P., **Costru-Tasnic E.**, Plescan T., Dacin I., Intracerebral hemorrhage in a patient with moyamoya syndrome: case report. In: *Abstract book, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, pp. 29-30.

18. Plescan T., **Costru-Tasnic E.**, Gavriiliuc P., Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. In: *Abstract book, 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, 2018, pp. 55-56.

19. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc P., Manole E., Gavriiliuc M., Arion M. Predicția transformării hemoragice a infarctului cerebral prin perfuzie CT. The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation. In: *The Moldovan Medical Journal*. 2018; 61: 92. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online).
20. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M. Clinical and laboratory biomarkers to predict haemorrhagic transformation of ischemic stroke: first data of a prospective study. In: *Moldovan Medical Journal*. September 2021; 64 (Neuro Congress Issue). ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online).
21. **Costru-Tașnic E.** Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 29(3)/2022, ANEXA 1, p. 260.
22. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Infectious complications correlate with both discharge and 3 months follow-up functional status of ischemic stroke patients with haemorrhagic transformation. In: *European Stroke Journal*. 2023, Vol. 8(2S) 3–669, p. 566. ISSN: 23969873 (Print), eISSN: 23969881 (Online), DOI: <https://doi.org/10.1177/23969873231169660> (IF: 5.894).
23. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Previous statins use and the risk for haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. In: *European Journal of Neurology*, 2023, 30: 330-742, p. 349. ISSN:1468-1331 (Online). DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.15950> (IF: 6.228).
24. **Costru-Tașnic E.**, Tratatamentul cu anticoagulate orale pre-stroke și evoluția post-infarct cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2023, 10(3) / ANEXA 1, p. 353.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

25. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Aplicarea scorurilor clinice NIHSS, SPAN-100 și THRIVE în evidențierea pacienților cu infarct cerebral cu risc majorat pentru transformare hemoragică. Certificat de inovator nr. 6101, 27.06.2023.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

26. **Costru-Tașnic E.** Biomarkerii plasmatici ai accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința Națională de Neuroștiințe cu participare internațională, Congresul reunit de neurologie, Iași-Chișinău 2017, ediția a XV-a*. Iași, România, 19-22 octombrie 2017.

- ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

27. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc P., Pleșcan T., Manole E., Odainic O. Posterior reversible encephalopathy syndrome mimicking stroke in a young woman. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.
28. Pleșcan T., **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc P. Current achievements in reporting brain imaging in ischemic stroke: zones and score ASPECTS. *7th International medical congress for students and young doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.

✓ **naționale**

29. **Costru-Tașnic E.**, Pleșcan T., Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O. Corelații clinic-imagistice la pacienții cu infarct cerebral în circulația posterioară cerebrală. *Congresul al VI-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor din Republica Moldova*. Chișinău, 2-5 octombrie 2017.
30. **Costru-Tașnic E.** Rolul biomarkerilor în managementul accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința Științifică: Actualități în tratamentul patologiilor sistemului nervos, sesiunea I – Actualități în patologia vasculară medulară și cerebrală. Management terapeutic și chirurgical*, Chișinău, 14 Septembrie 2018.
31. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M. Biomarkeri clinici și de laborator de predicție a transformării hemoragice a infarctului cerebral: rezultate preliminare ale unui studiu prospectiv. *Congresul VII al Neurologilor din Republica Moldova*, Chișinău, 16-18 septembrie, 2021.
32. **Costru-Tașnic E.**, Aplicarea scorurilor clinice în predicția transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, Chișinău, 19-21 octombrie 2022.
33. **Costru-Tașnic E.**, Tratatamentul cu anticoagulante orale pre-stroke și evoluția post-infarct cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, Chișinău, 18-20 octombrie 2023.

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

✓ **internaționale**

34. **Costru-Taşnic E.**, Manole E., Gavriiliuc M., Odainic O., Gavriiliuc P., Filioglo A., Stroke registries to improve patient's outcome - first data of institutional stroke registry. *Congresul Mondial de Neurologie*, Kyoto, Japonia, 16-21 septembrie 2017.
35. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M. Serum biomarkers of blood brain barrier integrity to predict hemorrhagic transformation of ischemic stroke: a prospective study. *4th European Stroke Organisation Conference*, Gothenburg, Suedia, 16-18 Mai 2018.
36. Manole E., Groppa S., **Costru-Taşnic E.** et al. In-hospital management of acute stroke in the Republic of Moldova – analysis of first data of the RES-Q as a part of ESO-East Project. *4th European Stroke Organisation Conference*, Gothenburg, Suedia, 16-18 Mai 2018.
37. **Costru-Taşnic E.**, Gavriiliuc M., Cojocar L., Odainic O., Chetrari O., Plescan T., Manole E. Occult malignancy to cause embolic stroke in a young patient – How often can it be? *4th Congress of the European Academy of Neurology*, Lisabona, Portugalia, 16-19 Iunie 2018.
38. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Infectious complications correlate with both discharge and 3 months follow-up functional status of ischemic stroke patients with haemorrhagic transformation. *9th European Stroke Organisation Conference*, Munich, Germany, 24-26 Mai 2023.
39. **Costru-Tașnic E.**, Gavriiliuc M., Manole E. Previous statins use and the risk for haemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *9th Congress of the European Academy of Neurology*, Budapesta, Ungaria, 01-04 Iulie 2023.

ADNOTARE

Costru-Taşnic Elena, „Studiul potenţialilor biomarkeri de predicţie a transformării hemoragice a infarctului cerebral”, teză de doctor în ştiinţe medicale, Chişinău, 2024

Structura tezei: introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obţinute, concluzii generale, recomandări practice, 112 pagini text de bază, un indice bibliografic cu 224 de surse. Materialul ilustrativ include 42 de figuri, 10 tabele şi 5 anexe. Rezultatele obţinute sunt publicate în 24 de lucrări ştiinţifice şi au fost prezentate în cadrul a 14 forumuri ştiinţifice naţionale şi internaţionale

Cuvinte-cheie: accident vascular cerebral acut, transformare hemoragică, factori de risc, biomarkeri, scoruri de predicţie, integritatea barierei hematoencefalice, metaloproteinaze matriceale, prognosticul recuperării neurologice.

Domeniul de studiu al tezei: neurologie.

Scopul lucrării: studiul factorilor de risc, al corelaţiilor clinico-biochimice şi al relevanţei unor biomarkeri clinici şi paraclinici în prognosticul transformării hemoragice a infarctului cerebral acut.

Obiectivele lucrării: 1. Evaluarea factorilor de risc clinici pentru transformarea hemoragică a infarctelor cerebrale şi calcularea scorurilor de apreciere a severităţii bolii: NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), SPAN-100 (*Stroke Prognostication Using Age and NIHSS*), THRIVE (*Totaled Health Risks in Vascular Events*), pentru evidenţierea persoanelor cu prognostic negativ şi risc sporit pentru transformare hemoragică a infarctelor cerebrale; 2. Stabilirea rolului scorului ASPECTS (*Alberta Stroke Programme Early CT Scale*) în prognosticul transformării hemoragice a accidentelor vasculare cerebrale ischemice, care ar permite evidenţierea timpurie a cazurilor de transformare hemoragică; 3. Determinarea corelaţiilor dintre nivelului plasmatic al MMP-2 şi MMP-9 la pacienţii cu accidente vasculare cerebrale ischemice şi riscul de transformare hemoragică a infarctelor cerebrale; 4. Aprecierea corelaţiei unor parametri de laborator determinaţi în mod standard la pacienţii cu accident vascular cerebral ischemic (nivelul plasmatic de fibrinogen, INR, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glucoză, leucocite, neutrofile, limfocite, trombocite) cu riscul dezvoltării transformării hemoragice a infarctului cerebral; 5. Aprecierea ratei de independenţă funcţională, conform scalei mRS (*modified Rankin Scale*), a pacienţilor cu evenimente vasculare cerebrale ischemice, cu şi fără transformare hemoragică, la externare şi la 3 luni distanţă de la debutul bolii.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: a fost realizată o analiză corelaţională amplă a multiplilor factori de risc clinici, paraclinici (imagistici şi de laborator – specifici/nespacifici), cât şi a scorurilor de apreciere a severităţii clinice (clinici şi imagistici), la pacienţi cu infarct cerebral acut cu scopul de a stabili relaţia cu riscul pentru TH, dar şi cu evoluţia recuperării neurologice la externare şi 3 luni distanţă de la evenimentul ischemic cerebral. Au fost studiaţi biomarkerii afectării integrităţii barierei hematoencefalice (MMP-2, MMP-9) şi corelaţia acestora cu evoluţia pacienţilor post-AVC (TH, evoluţie nefavorabilă).

Problema ştiinţifică soluţionată în studiu: evidenţierea factorilor de risc pentru TH la pacienţii cu AVC ischemic acut, ceea ce va permite stratificarea riscului pentru această complicaţie, determinând altfel optimizarea măsurilor terapeutice şi de profilaxie secundară post-stroke. S-au identificat factori de prognostic clinici, imagistici şi de laborator al pacienţilor cu infarct cerebral acut, cu recomandări de management intraspitalicesc şi prevenţie.

Semnificaţia teoretică: evaluarea particularităţilor clinice, imagistice şi biochimice la pacienţii cu AVC ischemic acut drept factori de risc pentru TH şi evoluţie clinică nefavorabilă. Studiul a adus informaţii suplimentare privind aplicarea scorurilor clinice, imagistice şi biomarkerilor de laborator în prognosticul complicaţiei prin TH a infarctelor cerebrale acute.

Valoarea aplicativă: rezultatele studiului încurajează aplicarea sistematică a scorurilor clinice (NIHSS, SPAN-100, THRIVE) şi imagistice (ASPECTS) analizate pentru stratificarea pacienţilor cu infarct cerebral acut cu risc sporit pentru evoluţie nefavorabilă, inclusiv pentru TH, ceea ce va determina monitorizarea mai activă a acestora şi limita complicaţiile post-stroke.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a Institutului de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, secţia Neurourgente, precum şi în activitatea didactică a Catedrei de Neurologie nr.1 a USMF „Nicolae Testemiţanu”.

În baza rezultatelor tezei a fost obţinut un Certificat de inovator, nr. 6101 din 27 iunie 2023, pentru inovaţia cu titlul „Aplicarea scorurilor clinice NIHSS, SPAN-100 şi THRIVE în evidenţierea pacienţilor cu infarct cerebral cu risc majorat pentru transformare hemoragică”.

ANNOTATION

Costru-Tasnic Elena, „Study of potential biomarkers for predicting haemorrhagic transformation of cerebral infarction”, doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024

Thesis structure: introduction, 3 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions, practical recommendations, 112 pages of main text, a bibliography index with 224 sources. Illustrative material includes 42 figures, 10 tables, and 5 annexes. The obtained results were published in 24 scientific papers and have been presented at 14 national and international scientific forums.

Keywords: acute stroke, haemorrhagic transformation, risk factors, biomarkers, prediction scores, blood-brain barrier integrity, matrix metalloproteinases, prognosis of neurological recovery.

Thesis field of study: neurology.

The aim of the research: study of risk factors, clinical-biochemical correlations, and relevance of some clinical and paraclinical biomarkers in the prognosis of haemorrhagic transformation of acute ischemic stroke.

Objectives of the research: 1. Evaluation of clinical risk factors for haemorrhagic transformation of cerebral infarcts and calculation of disease severity scores: *NIHSS* (National Institutes of Health Stroke Scale), *SPAN-100* (Stroke Prognostication Using Age and NIHSS), *THRIVE* (Totalled Health Risks in Vascular Events), to highlight the persons with negative prognosis and increased risk for haemorrhagic transformation of ischemic stroke; 2. Establishing the role of the *ASPECTS* score (Alberta Stroke Program Early CT Scale) in the prognosis of haemorrhagic transformation of cerebral ischemic stroke, which would allow the early identification of haemorrhagic transformation cases; 3. Determination of the correlations between the MMP-2 and MMP-9 plasma levels and the risk of haemorrhagic transformation in ischemic stroke patients; 4. Assessment of the correlation between standard laboratory parameters determined in ischemic stroke patients (plasma level of fibrinogen, INR, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, glucose, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets) and the risk of developing haemorrhagic transformation of cerebral infarction; 5. Evaluation of the ischemic stroke patient's functional independence, according to the *mRS* scale (modified Rankin Scale), at discharge and 3 months after the disease onset.

Scientific novelty and originality of the research: a prospective clinical study was conducted with a comprehensive correlational analysis of multiple clinical and paraclinical risk factors (including imaging and laboratory - specific/nonspecific), as well as clinical severity assessment scores (clinical and imaging), in patients with acute cerebral infarction with the aim of establishing the relationship with the risk for haemorrhagic transformation (HT), as well as with the evolution of neurological recovery at discharge and 3 months after the ischemic cerebrovascular event. Biomarkers of blood-brain barrier integrity impairment (MMP-2, MMP-9) and their correlation with the post-stroke patient evolution (HT, unfavourable evolution) were studied.

Scientific problem solved in the study: the research highlighted the risk factors for HT in patients with acute ischemic stroke, which will allow the stratification of the risk for this complication, otherwise determining the optimization of therapeutic measures and post-stroke secondary prophylaxis. Clinical, imaging, and laboratory prognostic factors of patients with acute cerebral infarction were identified, with recommendations for in-hospital management and prevention.

Theoretical importance: evaluation of clinical, imaging, and biochemical characteristics in patients with acute ischemic stroke as risk factors for haemorrhagic transformation and unfavourable clinical evolution. The study provided additional information regarding the application of clinical, imaging, and laboratory biomarker scores in the prognosis of complications through HT in acute cerebral infarctions.

Applicative value: the results of the study encourage the systematic application of clinical scores (*NIHSS*, *SPAN-100*, *THRIVE*) and imaging scores (*ASPECTS*), along with laboratory biomarkers of blood-brain barrier integrity, for stratifying patients with acute cerebral infarction at increased risk for unfavourable evolution, including HT. This will lead to more active monitoring of these patients and limit post-stroke complications.

Implementation of scientific results: the study results have been implemented in the clinical activity of the „Diomid Gherman” Institute of Neurology and Neurosurgery, Neuroemergency section, as well as in the teaching activity of the Neurology Department nr. 1 of the „Nicolae Testemitanu” SUMPh. Based on the thesis results, an Innovation Certificate, nr. 6101 of June 27, 2023, was obtained for the innovation entitled „Application of clinical scores *NIHSS*, *SPAN-100*, and *THRIVE* in identifying patients with cerebral infarction at increased risk for haemorrhagic transformation”.

АННОТАЦИЯ

Костру-Ташник Елена, „Исследование потенциальных биомаркеров для прогнозирования геморрагической трансформации церебрального инфаркта”, диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации: введение, 3 главы, обработка полученных результатов, общие выводы, практические рекомендации, 112 страниц основного текста, библиографический указатель с 224 источниками. Иллюстративный материал включает 42 рисунка, 10 таблиц и 5 приложений. Полученные результаты опубликованы в 24 научных статьях и были представлены на 14 национальных и международных научных форумах.

Ключевые слова: острый инсульт, геморрагическая трансформация, факторы риска, биомаркеры, факторы прогнозирования, целостность гематоэнцефалического барьера, матричные металлопротеиназы, прогноз неврологического восстановления.

Область исследования: неврология.

Цель: изучение факторов риска, клинико-биохимических корреляций и актуальности клинических и параклинических биомаркеров в прогнозировании геморрагической трансформации острого ишемического инсульта.

Цели исследования: 1. Оценка клинических факторов риска для геморрагической трансформации церебральных инфарктов и расчет оценочных шкал тяжести заболевания: NIHSS, SPAN-100, THRIVE, для выявления лиц с отрицательным прогнозом и повышенным риском для геморрагической трансформации церебральных инфарктов; 2. Установление роли шкалы ASPECTS в прогнозировании геморрагической трансформации ишемических инсультов, что позволит ранее выявлять случаи геморрагической трансформации; 3. Определение корреляций между плазмотическим уровнем MMP-2 и MMP-9 у пациентов с ишемическими инсультами и риском геморрагической трансформации церебральных инфарктов; 4. Оценка корреляции стандартных лабораторных параметров у пациентов с ишемическим инсультом с риском геморрагической трансформации церебрального инфаркта; 5. Оценка уровня функциональной независимости, согласно шкале mRS (модифицированная шкала Рэнкина), у пациентов с ишемическими цереброваскулярными событиями, с и без геморрагической трансформации, при выписке и через 3 месяца заболевания.

Научная новизна и оригинальность: был проведен комплексный корреляционный анализ множественных клинических, параклинических (изображений и лабораторных – специфических / неспецифических) и клинических оценочных шкал тяжести у пациентов с острым церебральным инфарктом для установления связи с риском геморрагической трансформации, а также с неврологическим восстановлением при выписке и через 3 месяца после церебрального ишемического события. Были изучены биомаркеры нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (MMP-2, MMP-9) и их корреляция с результатами пациентов после инсульта (геморрагическая трансформация, неблагоприятный исход).

Решенная научная проблема: выявление факторов риска геморрагической трансформации у пациентов с острым ишемическим инсультом, что позволит стратифицировать риск данного осложнения, оптимизируя тем самым терапевтические мероприятия и вторичную профилактику послеинсультного периода.

Теоретическая значимость: исследование предоставило дополнительную информацию о применении клинических, радиологических и лабораторных биомаркеров для прогнозирования осложнения геморрагической трансформации острого церебрального инфаркта.

Прикладная ценность: результаты исследования стимулируют систематическое применение клинических шкал (NIHSS, SPAN-100, THRIVE) и радиологической шкалы (ASPECTS), анализируемых для стратификации пациентов с острым церебральным инфарктом с повышенным риском неблагоприятного развития, включая геморрагическую трансформацию, что приведет к более активному мониторингу и ограничению осложнений после инсульта.

Реализация результатов: результаты исследования были внедрены в клиническую деятельность Института Неврологии и Нейрохирургии имени Диомида Германа, а также в учебную деятельность Кафедры неврологии № 1 Государственного Университета Медицины и Фармации имени Николая Тестемицану. На основе результатов диссертации было получено Свидетельство об инновации № 6101, 27 июня 2023 года, за инновацию под названием „Применение клинических шкал NIHSS, SPAN-100 и THRIVE для выявления пациентов с церебральным инфарктом с повышенным риском геморрагической трансформации”.

COSTRU-TAȘNIC Elena

**STUDIUL POTENȚIALILOR BIOMARKERI DE PREDICȚIE
A TRANSFORMĂRII HEMORAGICE A
INFARCTULUI CEREBRAL**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 17.06.2024

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Tiraj 50 ex.

Comanda nr. 23

SRL S.C. TIPOGRAFIA NR.1
MD-2001, mun. Chișinău, sect. Centru,
str. 31 August 1989, 46, ap.(of.) 9,
Tel. +373 69104435, +373 79471245