MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: [612.44+611.411]:616.98:578.834.1-06:616.1/.8(043.2)

CEBOTARI ANGHELA

PARTICULARITĂȚILE FIZIOLOGICE ȘI ECO-MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA POST-COVID-19

165.01 – FIZIOLOGIA OMULUI ȘI ANIMALELOR

Teză de doctor în științe biologice

Conducător ştiinţific: **MEREUȚĂ Ion,** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Om Emerit al Republicii Moldova, specialitatea 165.01 - Fiziologia omului și animalelor

Autor: Cebotari

CHIȘINĂU, 2023

© Cebotari Anghela, 2023

CUPRINS

ADNOTARE (în română, rusă, engleză) 6
LISTA TABELELOR 9
LISTA FIGURILOR 11
LISTA ABREVIERILOR 13
INTRODUCERE 15
1. PARTICULARITĂȚILE FIZIOLOGICE ȘI ECO-MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE (REVISTA LITERATURII)……..... 23
1.1. Structura și fiziologia normală ale glandei tiroide..... 23
1.2. Ecografia generală și eco-morfologia glandei tiroide 33
1.3. Schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 ……. 38
1.4. Concluzii la capitolul 1 …… 44
2. MATERIAL ŞI METODE DE CERCETARE 45
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului de cercetare..... 45
2.1.1. Metodologia cercetării 45
2.1.2. Caracteristica eșantionului de studiu 47
2.2. Metode de cercetare a fiziologiei și metabolismului glandei tiroide 48
2.2.1. Metoda de determinare a hormonilor tiroidieni 48
2.2.2. Determinarea indicilor hematologici ai sângelui ……..…….. 49
2.2.3. Determinarea indicilor biochimici ai sângelui ……..….. 49
2.2.4. Determinarea probei cu timol……... 52
2.2.5. Determinarea statutului imun 53
2.2.6. Metode de evaluare a indicilor peroxidării lipidice și activității antioxidante..... 53
2.3. Examenul ultrasonografic al glandei tiroide..... 55
2.4. Metoda de obținere a suplimentului alimentar fitoterapeutic……... 55
2.5. Metode de procesare matematico-statistică și de analiză a rezultatelor obținute 56
2.6. Chestionarele de studiu 57
2.7. Concluzii la capitolul 2 59
3. STRUCTURA ȘI FIZIOLOGIA GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA PRE-COVID-19 60
3.1. Modificările structurale și fiziologice, parametrii și anomaliile glandei tiroide..... 60
3.2. Fiziopatologia și semiologia glandei tiroide..... 63
3.3. Clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare și a altor afecțiuni tiroidiene..... 69

3.4. Modificările patologice ale organelor interne la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide..... 89
3.5. Concluzii la capitolul 3 95
4. PARTICULARITĂŢI ECO-MORFOLOGICE ŞI FIZIOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA POST-COVID-19 96
4.1. Starea fiziologică și eco-morfologică la subiecții neinfectați cu maladia COVID-19. 96
4.2. Particularitățile eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19..... 100
4.3. Particularitățile hormonale ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 105
4.4. Dinamica indicilor biochimici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19..... 108
4.5. Dinamica indicilor hematologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 110
4.6. Dinamica indicilor imunologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 111
4.7. Dinamica indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19..... 113
4.8. Particularitățile psihofiziologice în perioada post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide 115
4.9. Modificările patologice ale organelor interne surprinse ecografic la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide post-COVID-19..... 120
4.10. Afecțiunile glandei tiroide și osteoporoza..... 129
4.10.1. Corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza..... 129
4.10.2. Corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza la subiecții în perioada post-COVID-19..... 132
4.11. Efectele biologice ale suplimentului alimentar fitoterapeutic asupra funcției glandei tiroide..... 133
4.12. Concluzii la capitolul 4 135
CONCLUZII GENERALE 138
RECOMANDĂRI PRACTICE..... 142
BIBLIOGRAFIE..... 143
ANEXE 168
Anexa 1. Modificările ecografice ale tiroidei efectuate la o lună a perioadei post-COVID-19..... 169

Anexa 2. Modificările ecografice ale tiroidei efectuate la 6 luni a perioadei post-COVID-19..... 171
Anexa 3. Modificările ecografice ale tiroidei efectuate la 12 luni a perioadei post-COVID-19..... 173
Anexa 4. Chestionarul Hamilton 176
Anexa 5. Chestionarul Caracterologic (H. Leonard, H. Schmieschek) 179
Anexa 6. Chestionarul Spielberger..... 180
Anexa 7. Forma glandei tiroide în dependență de constituția corpului..... 182
Anexa 8. Tipurile de ecostructură..... 183
Anexa 9. Clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare în perioada pre-COVID-19..
Anexa 10. Osteoporoza la subiecții în perioada pre-COVID-19..... 185
Anexa 11. Avizul Comisiei de Etică a Cecetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie..... 186
Anexa 12. Brevet de invenție de scurtă durată..... 187
Anexa 13. Certificate de inovator..... 188
Anexa 14. Acte de implementare a rezultatelor ştiinţifice…… 193
Anexa 15. Certificate de participare la manifestări științifice și la cursuri de perfecționare..... 199
Declaraţia privind asumarea răspunderii 215
CV-ul candidatului..... 216

ADNOTARE

Cebotari Anghela, „Particularitățile fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19”. Teză de doctor în științe biologice, Chișinău, 2023.

Structura tezei: introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări practice, bibliografie din 273 de titluri, 15 anexe, 142 de pagini de text de bază, 52 figuri, 29 tabele. Rezultatele obţinute sunt publicate în 13 de lucrări ştiinţifice.

Cuvinte-cheie: glanda tiroidă, fiziologie, infecția SARS CoV-2, maladia COVID-19, particularități fiziologice, particularități eco-morfologice, perioadă pre- și post-COVID-19, hormoni tiroidieni, metabolism.

Scopul lucrării: Evaluarea particularităților funcționale și eco-morfologice ale glandei tiroide la pacienții infectați cu SARS CoV-2 în perioada post-COVID-19, precum și a modalității de favorizare a reabilitării fiziologice.

Obiectivele cercetării: 1) Evaluarea statusului hormonal al glandei tiroide în perioada pre- și post-COVID-19. 2) Evidențierea eco-morfologică a glandei tiroide în perioada pre- și post COVID-19. 3) Estimarea unor indici metabolici ce reflectă pericolul dereglării metabolismului, stresului oxidativ și markerului de fibroză (indicele probei cu timol) la pacienții cu afecțiunea post-COVID a glandei tiroide. 4) Studiul dinamicii modificării hematologice în perioada post-COVID-19 la pacienții cu afecțiunea post-COVID a glandei tiroide. 5) Estimarea statusului psihofiziologic al pacienților cu afecțiuni post-COVID-19 ale glandei tiroide. 6) Elaborarea unui supliment alimentar fitoterapeutic, ce ar favoriza reabilitarea fiziologică a glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

Noutatea şi originalitatea ştiinţifică: A fost evaluat statusul hormonal și eco-morfologic pre-COVID al glandei tiroide pe un eșantion de 5705 de persoane ce a permis de a demonstra nu numai dinamica hormonală și eco-morfologică a glandei tiroide în condițiile contemporane de fiecare zi, dar și de a stabili de prima dată dereglarea funcției fiziologice și schimbările eco-morfologice ale glandei tiroide, cauzată de infecția SARS CoV-2. Și mai mult, studiul complex fiziologic, eco-morfologic, biochimic, hematologic și psihofiziologic a demonstrat că infecția SARS CoV-2 influențează și asupra altor organe și sisteme. În premieră a fost elaborat și cercetat efectul suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” bogat în iod patentat de autor asupra restabilirii funcționale și morfologice a glandei tiroide pe perioada post-COVID de 12 luni.

Rezultatul obținut, care contribuie la soluționarea unei probleme științifice importante. Influența COVID-19 asupra organismului, recuperarea stării fiziologice și eco-morfologice în perioada post COVID-19, constă în demonstrarea modificărilor fiziologice și eco-morfologice la subiecții cu consecințe COVID-19 care s-au reflectat și asupra glandei tiroide în perioada post-COVID-19, precum și elaborarea unui supliment alimentar în scopul readaptării fiziologice și eco-morfologice a glandei tiroide și a metabolismului. Schimbările eco-morfologice, fibroza țesutului glandular și hipofuncția glandei tiroide în perioada post-COVID-19, pot fi stopate și îmbunătățite de către acțiunea fitopreparatului elaborat.

Semnificaţia teoretică constă în obținerea noilor date despre influența infecției SARS CoV-2 asupra statusului hormonal și eco-morfologic a glandei tiroide și a altor organe în perioada post-COVID-19 la o lună, 6 și 12 luni, ce prezintă un suport suficient în dezvăluirea mecanismelor dereglării funcției și structurii glandei tirode.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în realizarea unui studiu, ce a permis de a aduce dovezi semnificative practice a participării glandei tiroide în procesul patologic cauzat de COVID-19 și elaborarea unui supliment alimentar, ce recuperează starea fiziologică și eco-morfologică în perioada post-COVID-19.

Implementarea rezultatelor ştiinţifice: Rezultatele cercetărilor se implementează în procesul de cercetare, în programele de readaptare, reabilitare fiziologică și metabolică post-COVID-19, în procesul de diagnosticare ultrasonografică, în entitățile științifice – Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, în Institutul Oncologic, în Universitatea „Ioan Cuza” din Iași, în Centrul Medical de diagnostic și tratament ambulatoriu al Ministerului Justiției din București, în cabinetele consultative endocrinologice publice și private.

АННОТАЦИЯ

Чеботарь Ангела, «Физиологические и экоморфологические особенности щитовидной железы в период после COVID-19». Докторская диссертация по биологическим наукам, Кишинев, 2023.

Структура диссертации: введение, четыре главы, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 273 наименований, 15 приложений, 142 страниц основного текста, 52 рисунка, 29 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 13 научных статьях.

Ключевые слова: щитовидная железа, физиология, инфекция SARS CoV-2, заболевание COVID-19, физиологические особенности, эколого-морфологические особенности, период до и пост-COVID-19, гормоны щитовидной железы, метаболизм.

Цель работы: Оценка функциональных и эко-морфологических особенностей щитовидной железы в посткоронавирусном периоде, а также пути оптимизации физиологической реабилитации.

Задачи исследования: 1) Оценка физиологического статуса щитовидной железы в до- и пост-COVID-19 периоде. 2) Экоморфологическое исследование щитовидной железы в период до и пост-COVID-19. 3) Исследование изменений показателей метаболизма, окислительного стресса и маркера фиброза (индекс тимолового теста) у пациентов с постковидным заболеванием щитовидной железы. 4) Оценка гематологических особенностей, присущих пост-COVID-19 периоду у пациентов с пост-COVID-заболеванием щитовидной железы. 5) Оценка психофизиологического статуса пациентов с посткоронавирусными состояниями щитовидной железы. 6) Обоснование влияния фитотерапевтической пищевой добавки «X» на физиологическую реабилитацию щитовидной железы в посткоронавирусный период.

Научная новизна и оригинальность: На выборке из 5705 человек проведена оценка физиологического и эко-морфологического статуса щитовидной железы до-COVID с целью выделения группы здоровых лиц, у которых в пост-COVID-период наблюдалась опасность для щитовидной железы, а также другая часть — установить морфологические закономерности изменения желез до COVID, чтобы выявить экоморфологические особенности после COVID. В постковидный период было проведено комплексное физиологическое, экоморфологическое, биохимическое, иммунологическое, гематологическое, метаболическое и психофизиологическое исследование с целью определения особенностей изменений гомеостаза, неизбежных при воздействии Sars-Cov-2 на щитовидную железу. здоровые люди до COVID. Впервые исследовано влияние запатентованной автором фитотерапевтической БАД «X», богатой йодом, на функциональное и морфологическое восстановление щитовидной железы в течение 12-месячного постковидного периода.

Полученный результат, способствующий решению важной научной задачи, заключается в определении физиологических и экоморфологических изменений у лиц с изменениями щитовидной железы в пред- и пост-COVID-19 периоде и развитии некоторых механизмы и методы физиологической перестройки метаболизма щитовидной железы в эпоху пост-COVID-19. Экоморфологические изменения, фиброз железистой ткани и гипофункция щитовидной железы в посткоронавирусном периоде могут быть замещены действием фитопрепарата «X».

Теоретическая значимость состоит в определении функциональности щитовидной железы в динамике в посткоронавирусном периоде и определении физиологических и эко-морфологических изменений в посткоронавирусном периоде через один месяц, 6 месяцев и 12 месяцев.

Прикладная ценность работы заключается в получении данных о физиологических и экоморфологических изменениях щитовидной железы в посткоронавирусном периоде и изучении механизмов функциональной и метаболической активности. Результаты используются при обучении персонала, а также в процессе реадаптации и реабилитации после COVID-19.

Внедрение научных результатов: Результаты исследований внедрены в научный процесс, в программы реадаптации, физиологической и метаболической реабилитации после COVID-19, в процесс ультразвуковой диагностики, в научные учреждения - Институт физиологии и санократологии Государственного университета. Молдовы, Государственный медико-фармацевтический университет «Н. Тестемицану», в Онкологическом институте, в Университете «Иоан Куза» в Яссах, в государственных и частных эндокринологических кабинетах.

ANNOTATION

Cebotari Anghela, "Physiological and eco-morphological peculiarities of the thyroid gland in the post-COVID-19 period". Doctoral thesis in biological sciences, Chisinau, 2023.

Structure of the thesis: introduction, four chapters, general conclusions and practical recommendations, bibliography of 273 titles, 15 appendices, 142 pages of basic text, 52 figures, 29 tables. The obtained results are published in 13 scientific papers.

Key words: thyroid gland, physiology, SARS CoV-2 infection, COVID-19 disease, physiological features, eco-morphological features, pre- and post-COVID-19 period, thyroid hormones, metabolism.

The purpose of the work: Evaluation of the functional and eco-morphological peculiarities of the thyroid gland in the post-COVID-19 period, as well as the way to optimize physiological rehabilitation.

Research objectives:

1) Evaluation of the physiological status of the thyroid gland in the pre- and post-COVID-19 period.

2) Eco-morphological research of the thyroid gland in the pre- and post-COVID-19 period.

3) Study of changes in metabolic indices, oxidative stress and fibrosis marker (thymol test index) in patients with post-COVID thyroid gland disease.

4) Appreciation of the hematological peculiarities inherent in the post-COVID-19 period in patients with post-COVID thyroid gland disease.

5) Estimation of the psychophysiological status of patients with post-COVID-19 conditions of the thyroid gland.

6) Validation of the effect of phytotherapeutic food supplement "X" on the physiological rehabilitation of the thyroid gland in the post-COVID-19 period.

Scientific novelty and originality: The pre-COVID physiological and eco-morphological status of the thyroid gland was evaluated on a sample of 5705 people in order to identify a group of healthy subjects, who in the post-COVID period demonstrated thyroid endangerment, and on another part to establish the pre-COVID morphological patterns of gland alteration to detect the post-COVID eco-morphological peculiarities. In the post-COVID period, a complex physiological, eco-morphological, biochemical, immunological, hematological, metabolic and psychophysiological study was carried out to determine the particularities of homeostasis changes imminent to the impact of Sars-Cov-2 on the thyroid gland in healthy pre-COVID people. For the first time, the effect of the phytotherapeutic dietary supplement "X" rich in iodine patented by the author on the functional and morphological restoration of the thyroid gland during the 12-month post-COVID period was investigated.

The result obtained, which contributes to the solution of an important scientific problem, consists in the determination of physiological and eco-morphological changes in subjects with changes in the thyroid gland in the pre- and post-COVID-19 period and the development of some mechanisms and methods of physiological readjustment of the metabolism of the thyroid gland in the post-COVID-19 era. Eco-morphological changes, fibrosis of the glandular tissue and hypofunction of the thyroid gland in the post-COVID-19 period, can be substituted by the action of phytopreparation "X".

The theoretical significance consists in determining the functionality of the thyroid gland in dynamics in the post-COVID-19 period and determining the physiological and eco-morphological changes in the post-COVID-19 period at one month, 6 months and 12 months.

The applicative value of the work consists in obtaining evidence regarding the physiological and eco-morphological changes of the thyroid gland in the post-COVID-19 period and studying the mechanisms of functional and metabolic activity. The results are used in the training of staff, but also in the process of re-adaptation and rehabilitation post-COVID-19.

Implementation of the scientific results: The research results are implemented in the research process, in the readaptation, physiological and metabolic rehabilitation programs post-COVID-19, in the ultrasonographic diagnosis process, in the scientific entities - Institute of Physiology and Sanocratology, State University of Moldova, State University of Medicine and Pharmacy "N. Testemițanu", in the Oncological Institute, in the "Ioan Cuza" University in Iași, in public and private endocrinological consulting rooms.

LISTA TABELELOR

pag.

Tabelul 2.1. Repartizarea bolnavilor examinaţi cu afecţiuni ale glandei tiroide în dependenţă de vârstă și gen 47

Tabelul 2.2. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen și grupa de vârstă 48

Tabelul 2.3. Metode de evaluare a parametrilor POL/SAO utilizate în studiu 54

Tabelul 3.1. Dimensiunile glandei tiroide în normă în dependență de vârstă 62

Tabelul 3.2. Patologii depistate în rezultatul investigațiilor ultrasonografice în dependență de vârstă și sex 65

Tabelul 3.3. Rezultatele examinării afecțiunilor glandei tiroide la bărbaţi şi femei 68

Tabelul 3.4. Gradul de hipertrofie al glandei tiroide 71

Tabelul 3.5. Rezultatele investigației ecografice anatomopatologice a formaţiunilor tumorale confirmate prin biopsie 86

Tabelul 3.6. Rezultatul verificării datelor ecoscopice cu rezultatele biopsiei 87

Tabelul 3.7. Unele criterii ecografice de diferenţiere a maladiilor glandei tiroide 88

Tabelul 4.1. Volumul și hormonii glandei tiroide la subiecții cercetați după sex

Tabelul 4.2. Volumul și hormonii glandei tiroide la subiecții cercetați în dependență de vârstă 96

Tabelul 4.3. Volumul glandei tiroide în dependență de greutatea corporală 98

Tabelul 4.4. Dinamica volumului glandei tiroide la subiecții cercetați în perioada post-COVID-19 în dependență de sex 98

Tabelul 4.5. Conținutul hormonului T3 al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19 99

Tabelul 4.6. Conținutul hormonului T4 al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19 105

Tabelul 4.7. Conținutul hormonului TSH al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19 106

Tabelul 4.8. Conținutul hormonului AT-TG al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19 106

Tabelul 4.9. Depistarea osteoporozei la pacienţii cu maladii tiroidiene 106

Tabelul 4.10. Indicii biochimici ai sângelui la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima

lună 107
Tabelul 4.11. Indicii hematologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima lună 109
Tabelul 4.12. Conținutul indicilor imunologici în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (mg/dl) 111
Tabelul 4.13. Conținutul indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima lună 112
Tabelul 4.14. Media scalelor „Personalităților accentuate" (%)în comparație cu prima lună 114
Tabelul 4.15. Caracteristica dimensiunilor glandei tiroide la subiecții examinați 119
Tabelul 4.16. Depistarea maladiilor tiroidiene la pacienţii cu osteoporoză 131
Tabelul 4.17. Aspectul eco-morfologic al glandei tiroide și rezultatul osteodensitometriei la subiecții în perioada post-COVID-19 la 12 luni 131
Tabelul 4.18. Funcția glandei tiroide (T3 și T4) în perioada post-COVID-19 după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X" 132
Tabelul 4.19. Funcția glandei tiroide (TSH și AT-TG) în perioada post-COVID-19 după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X" 133

LISTA FIGURILOR

		pag.
Fig. 2.1.	Design-ul studiului	46
Fig. 3.1.	Imagine ecografică a glandei tiroide normale	61
Fig. 3.2.	Secţiune longitudinaă a vaselor sangvine în normă	66
Fig. 3.3.	Schimbări patomorfologice ale nodulilor cu dimensiunile până la 10 mm şi mai mult	68
Fig. 3.4.	Guşa difuză (toxică)	70
Fig. 3.5.	Guşa nodulară	72
Fig. 3.6.	Gușă multinodulară	72
Fig. 3.7.	Tiroidita fibroasă	75
Fig. 3.8.	Tiroidita autoimună	75
Fig. 3.9.	Hipotiroidită	78
Fig. 3.10.	Hipotiroidism în urma strumectomiei subtotale	78
Fig. 3.11.	Hipotiroidism în urma strumectomiei totale	79
Fig. 3.12.	Adenom	79
Fig. 3.13.	Adenom cu „halou” periferic	81
Fig. 3.14.	Cancer folicular	82
Fig. 3.15.	Formațiune tumorală voluminoasă a tiroidei cu concreștere în țesuturile adiacente	83
Fig. 3.16.	Cancer anaplazic	83
Fig. 3.17.	Cancer papilar	84
Fig. 3.18.	Formațiune tumorală cu metastaze a lobului stâng al tiroidei	85
Fig. 3.19.	Tumoră tiroidiană voluminoasă	86
Fig. 3.20.	Chist hidatic, hepatic cu vezicule fiice (echinococ)	89
Fig. 3.21.	Imagine hepatică. Formaţiune bine delimitată cu structură de tip solid hiperecogenă (hemangiom hepatic)	89
Fig. 3.22.	Formaţiune tumorală voluminoasă a lobului drept al ficatului	89
Fig. 3.23.	Formaţiuni bine delimitate, structuri transsonice. Metastaze hepatice – neoplasm	90
Fig. 3.24.	Proces expansiv al ficatului	90
Fig. 3.25.	Litiază biliară veziculară	90
Fig. 3.26.	Insuficienţă renală acută (semne de sclerozare a rinichiului)	91

Fig. 3.27.	Litiază renală cu blocare	92
Fig. 3.28.	Formațiuni tumorale a vizicii urinare	92
Fig. 3.29.	Tumoră voluminoasă renală dreaptă. Formaţiune cu contur neregulat, solidă cu dezvoltare extrarenală	93
Fig. 3.30.	Microlitează renală	93
Fig. 3.31.	Fibromiom uterin	93
Fig. 3.32.	Fiboadenom a glandei mamare pe fon de mastopatie	94
Fig. 3.33.	Fibromiom uterin și lipom voluminos în bazinul mic	94
Fig. 4.1.	Prezența edemului și hiperplaziilor la o lună a perioadei post-COVID-19	95
Fig. 4.2.	Prezența vascularizării sporite la o lună a perioadei post-COVID-19	101
Fig. 4.3.	Prezența ecogenității sporite la 6 luni a perioadei post-COVID-19	101
Fig. 4.4.	Început de sclerozare la 6 luni a perioadei post-COVID-19	102
Fig. 4.5.	Prezență de sclerofibrozare la 12 luni a perioadei post-COVID-19	103
Fig. 4.6.	Micșorarea glandei tiroide la 12 luni a perioadei post-COVID-19	103
Fig. 4.7.	Formațiune tumorală a lobului stâng al glandei tiroide	104
Fig. 4.8.	Conținutul indicilor imunologici în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (mg/dl)	105 113
Fig. 4.9.	Dereglări de somn la subiecții în perioada post-COVID-19 (%)în comparație cu prima lună	116
Fig. 4.10.	Repartizarea conform gradului de depresie (%)în comparație cu prima lună	117
Fig. 4.11.	Nivelul anxietăţii la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (%)în comparație cu prima lună	118
Fig. 4.12.	Aspect eco-morfologic al ficatului post-COVID-19 (în primele zile)	124
Fig. 4.13.	Modificări eco-morfologice ale ficatului post-COVID-19 (după o lună)	125
Fig. 4.14.	Modificări eco-morfologice ale ficatului post-COVID-19 (după 6 luni)	126
Fig. 4.15.	Modificări eco-morfologice ale ficatului post-COVID-19 (după 12 luni)	126
Fig. 4.16.	Modificări eco-morfologice ale rinichilor post-COVID-19	127
Fig. 4.17.	Colecții de lichid liber în spațiile pleurale	128
Fig. 4.18.	Eco-morfologia glandei tiroide după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic	135

LISTA ABREVIERILOR

AAT hexan.	activitate antioxidantă totală în faza hexanică
AAT izopr.	activitate antioxidantă totală în faza izopropanolică
ACE2	enzima de conversie a angiotenzinei 2
ALB	albumina
ALT	alanil aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
ATD	medicamente antitiroidiene
ATP	adenozintrifosfat
CHOL	colesterolul
CREAP	creatinina
D – BIL	bilirubina directă
DAM	dialdehida malonică
GGTP	gama glutamiltranspeptidaza
GLUHK	glucoza
GR	glutationreductaza
GT	glanda tiroidă
HT	hormoni tiroidieni
HPL-inter.-hexan.	hidroperoxizi intermediari în faza hexanică (triene conjugate în faza hexanică)
HPL-inter.-izopr.	hidroperoxizi intermediari în faza izopropanolică (triene conjugate în faza izopropa-nolică)
HPL-tardivi-hexan.	hidroperoxizi tardivi în faza hexanică (baze SCHIFF în faza hexanică)
HPL-tardivi-izopr.	hidroperoxizi tardivi în faza izopropanolică (baze SCHIFF în faza izopropanolică)
HPL-timp-hexan.	hidroperoxizi timpurii în faza hexanică (diene conjugate în faza hexanică)
HPL-timp-izopr.	hidroperoxizi timpurii în faza izopropanolică (diene conjugate în faza izopropanolică)
LDH	lactatdehidrogenaza
POL	peroxidare lipidică
PBI	protein - bound Iodine
SAO	sistem antioxidant

TMPRSS2	serin-proteaza transmembranară 2
SNC	Sistemul Nervos Central
SOD	superoxiddismutaza
T – BIL	bilirubina totală
TD	disfuncție tiroidiană
T.PROT	proteine totale
T3	triiodtironina
T4	tiroxina
TBG	Thyroid hormone Binding Globuline
TBPA	hydroxine binding prealbumine
Th	limfocite T helper
TRF	thyrotropin releasing factor
TRH	tireoliberina (thyrotropin releasing hormon)
TRIG	trigliceride
Ts	limfocite T supresor
TSH	hormonul tireostimulant, tireotropina
UREA	ureea
US	ultrasunete

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Glanda tiroidă influențează toate funcțiile organismului uman și asigură din punct de vedere funcțional toate țesuturile organismului, inclusiv efectele majore asupra consumului de oxigen, dar și a metabolismului bazal. Ea acționează prin intermediul hormonilor tiroidieni asupra tuturor sistemelor și organelor: cordului, ficatului, sistemului nervos, a dezvoltării cerebrale, uterului și în perioada neonatală, a imunității etc.

Maladia COVID-19 este pandemia noului mileniu. Ea poate provoca inflamație sistemică, determinând potențial disfuncția multiplă de organe. Clinicienii ar trebui să fie conștienți de potențialele complicații sistemice și de managementul acestora atunci când tratează o boală care ar putea fi redenumită mai corect sindromul de disfuncție a mai multor organe asociat cu virusul SARS-CoV-2. Este nevoie urgentă de cercetări care să clarifice mecanismele, caracteristicile clinice și managementul acestei boli. Datele despre corelația dintre COVID-19 și glanda tiroidă au apărut și au crescut rapid din martie 2020.

Din studiile efectuate în prima linie, s-a observat că pacienții nu mureau de infecție, dar de complicațiile acesteia la diferite sisteme si organe.

Lucrarea este una interdisciplinară, din care motiv au fost implicate toate sursele care aveau tangență cu glanda tiroidă și maladia COVID-19.

Se știe că glanda tiroidă este prima care răspunde la stress, intoxicatii și infecții. În cazul infecției SARS-CoV-2 reacționează cu procese inflamatorii imune utilizând ACE2 combinat cu serin-proteaza transmembranară 2 (TMPRSS2) ca complex molecular cheie pentru a infecta celulele gazdă. Interesant că, nivelurile de expresie ACE2 și TMPRSS2 sunt sporite în glanda tiroidă și mai mult decât în plămâni [98].

În timpul pandemiei bolii COVID-19, mai multe lucrări au raportat maladiile endocrine și schimbările metabolice care pot fi considerate factori de risc pentru dobândirea noului coronavirus (SARS-CoV-2) [206]. Dimpotrivă, lipsesc studiile care investighează dacă SARS-CoV-2 poate ataca direct glandele endocrine, provocând tulburări care înrăutățesc prognosticul pacienților afectați.

Medicii știu că mai mulți viruși pot provoca o tiroidită subacută (tiroidită de Quervain) și au fost raportate cazuri de această boală în timpul focarelor de infecție virală [82]. Se crede că tiroidita De Quervain are o origine virală, cu posibili agenți patogeni incluzând virusul oreionului, citomegalovirusul, enterovirusul și virusul Coxsackie [82]. Din punct de vedere clinic, afecțiunea se caracterizează prin tireotoxicoză cu durere severă în partea anterioară a

gâtului.

O posibilă localizare a SARS-CoV-2 la nivel tiroidian nu poate fi exclusă, având în vedere că studiile anterioare au demonstrat prezența unor particule asemănătoare virusului în epiteliul folicular al pacienților cu tiroidită subacută [82]. Mai mult, această glandă este strict învecinată cu structurile căilor aeriene superioare, care sunt invadate precoce de acest virus. Tireotoxicoza poate agrava afecțiunile cardiovasculare, ducând în unele cazuri la tahicardie. Prin urmare, o evaluare promptă a hormonilor tiroidieni (HT) liberi și a TSH ar permite diagnosticarea precoce și terapia adecvată și ar ajuta la evitarea complicațiilor mai severe. În timp ce tiroidita subacută apare adesea la câteva săptămâni după o infecție virală a tractului respirator superior, mai târziu ar putea fi o complicație și a infecției cu SARS-CoV-2.

Studiile efectuate la pacienții post-mortem, atât celulele foliculare, cât și cele parafoliculare ale glandei tiroide au fost afectate în mod extins la pacienții care au murit de SARS [106]. În plus, ARNm ACE2 este prezent în celulele foliculare tiroidiene, evidențiind potențialul accesului celular tiroidian de către SARS-CoV-2 [220], dar, până în prezent, nu a fost documentată nicio dovadă a SARS-CoV-2 intracelular [104].

La începutul pandemiei, au fost raportate mai multe cazuri de tiroidită subacută [71, 87, 221). Printre pacienții internați în unitatea de tratament intensiv (ITU), cei cu COVID-19 au avut mai multe șanse de a avea tireotoxicoză [195]. De asemenea, cei cu COVID-19 internați într-un ITU de intensitate mare au avut un TSH mai scăzut în comparație cu cei internați în ITU de intensitate scăzută [195]. În special, tireotoxicoza a fost legată de nivelurile IL-6, sugerând că pacienții cu un răspuns inflamator mai mare au avut mai multe șanse de a dezvolta tireotoxicoză [169].

Pe lângă tiroidita subacută, au apărut rapoarte de caz de tireotoxicoză Graves la pacienți cu COVID-19, dintre care nu aveau documentație anterioară privind boala tiroidiană autoimună. Infecțiile virale pot declanșa prezentarea bolii tiroidiene autoimune; cu toate acestea, s-a postulat că mediul de citokine indus de SARS-CoV-2 îl face un declanșator special pentru boala tiroidiană autoimună. Nivelurile IL-6 sunt crescute în mod caracteristic de COVID-19 și sunt crescute în boala Graves [106].

Sindromul bolii nontiroidiene (NTIS) apare în timpul stresului fiziologic și se caracterizează printr-o reducere inițială a T3 total și fT3, cu o creștere a T3 inversă, dar fără o creștere concomitentă a TSH [106].

Datele despre implicarea tiroidei de către coronavirus sunt cele mai puține. Un studiu realizat în timpul focarului de SARS în 2003 a raportat că nivelurile serice de T3 și T4 au fost mai scăzute la pacienții cu SARS în comparație cu pacienții atât în faza acută, cât și în cea de

convalescență. Acest lucru ar putea implica pur și simplu un sindrom eutiroidian bolnav subiacent. Pacienții la terapie intensivă cu sindrom eutiroidian bolnav tind să aibă o greutate medie mai mică a tiroidei ca urmare a reducerii dimensiunii foliculare tiroidiene asociată cu epuizarea coloidului [207]. Cu toate acestea, un studiu de autopsie la cinci pacienți cu SARS a arătat o distrugere marcată a celulelor foliculare și parafoliculare ale tiroidei [258]. Distrugerea celulelor foliculare s-ar manifesta ca indicii hormonilor T3 și T4 sunt scăzuți; afectarea celulelor parafoliculare ar duce teoretic la niveluri scăzute de calcitonine serice. Acesta a fost propus ca un mecanism plauzibil de osteonecroză a capului femural observat la pacienții recuperați cu SARS; Deficitul de calcitonină duce la dezinhibarea osteoclastelor conducând la osteoporoză și osteonecroză [258].

Datele despre funcția tiroidiană sau patologia tiroidiană nu sunt încă disponibile în cazul maladiei COVID-19. Asociația Britanică a Tiroidei și Societatea de Endocrinologie au emis o declarație de consens cu privire la problemele specifice disfuncției tiroidiene în timpul pandemiei de COVID-19. Pacienții cu hipotiroidism sau hipertiroidism de bază sunt sfătuiți să-și continue medicamentele prescrise ca de obicei. Cu toate acestea, pacienții care iau medicamente antitiroidiene (ATD) prezintă un risc de agranulocitoză, deși rar. Simptomele agranulocitozei se suprapun adesea cu cele ale COVID-19, prin urmare, fac adesea dificilă diferențierea clinică una de alta. Prin urmare, se recomandă ca pacienții cu ATD care dezvoltă simptome care sugerează agranulocitoză să întrerupă imediat medicamentul și să efectueze o hemoleucogramă completă cât mai devreme.

Teoria implicării sistemului hipotalamo-hipofizar conform studiilor imunohistochimice, este susținută și de identificarea virusului SARS-CoV, care în hipotalamus, în timpul analizei genetice moleculare, se detesta o scădere a numărului de celule adenohipofize producătoare de TSH [259].

Se știe că SARS-CoV-2 activează răspunsul imun la tipul de celule Th1 / Th17 cu eliberarea de citokine proinflamatorii, în primul rând IL-6 și TNF, care sunt responsabile pentru dezvoltarea așa-numitei „furtuni de citokine”. În același timp, nivelurile ridicate de IL-6, IL-1β și TNF proinflamatorii sunt asociate cu scăderea conținutului de T3, T4 și TSH [53].

COVID-19 a dus la o morbiditate și mortalitate considerabilă la nivel mondial. Hormonii tiroidieni joacă un rol cheie în modularea metabolismului și a sistemului imunitar. Cu toate acestea, prevalența disfuncției tiroidiene (TD) și asocierea acesteia cu prognosticul COVID-19 nu au fost încă elucidate. În acest studiu, căutăm să abordăm acest decalaj și să înțelegem legătura dintre TD și COVID-19 [150, 252, 269].

Unul dintre cele mai importante organe endocrine este glanda tiroidă (GT) [33, 77],

hormonii căreia participă în toate procesele din organism. Determină direcția și activitatea proceselor de creștere și dezvoltare a organismului, proliferarea și diferențierea celulelor organelor și țesuturilor, raportul reacțiilor anabolice și catabolice în metabolism și debitul lor energetic, consumul de oxigen și viteza proceselor redox [190, 215]. În literatura de specialitate este descrisă și determinată semiologia ecografică a glandei tiroide în normă și în diferite patologii, ca ecostructura de tip lichidian, solid, de tip mixt, ecografia vaselor etc. [119, 133, 152, 224, 244].

Glanda tiroidă este „organul de conducere și dirijare" al metabolismului. Sarcina acesteia este de a produce și distribui hormonii tiroidieni, care sunt secretați în sânge și apoi transportați la toate țesuturile organismului. Funcția normală a glandei tiroide garantează ca țesuturile și organele organismului să funcționeze corect și cu viteză corectă. Aceasta, la rândul său, înseamnă că organismul este capabil să folosească energia, să păstreze căldura și să mențină funcționalitatea normală a creierului, inimii, mușchilor și altor organe [24].

Se cunoaște că capacitățile funcționale ale organismului uman sunt asociate cu resursele plastice și energetice ale organelor și sistemelor, în mobilitatea cărora un rol important îl joacă glandele endocrine [34, 44, 141], care prin intermediul efectelor biologice ale hormonilor interacționează cu sistemul nervos pentru a regla fluxurile metabolice. Glanda tiroidă, în ceea ce privește activitatea și semnificația funcțiilor, ocupă un loc de frunte în rândul organelor producătoare de hormoni. Ea acționează în complex asupra tuturor sistemelor și organelor, asigurând astfel reglarea metabolismului, creșterea, dezvoltarea țesuturilor, termoreglarea, funcțiile de reproducere, procesele cicatriciale, formarea țesuturilor sistemului nervos [18, 141].

Pandemia COVID-19 a impus necesitatea studierii infecției SARS CoV-2 asupra organismului uman, a organelor parenchimatoase, a imunității, a Sistemului Nervos Central (SNC) etc. Sursele bibliografice atestă studierea incompletă a proceselor inflamatorii a țesutului glandei tiroide cu COVID-19.

Cercetarile efectuate de către noi, sunt schimbările eco-morfologice dezvoltate în perioada post-COVID-19 a perioadei subacute asociată cu proces de fibrozare și dezvoltare a hipotiroidiei ce duce la hipofuncție. Din publicațiile apărute, ca confirmare, în Italia în iulie 2020, a fost descris primul caz de tiroidită virală SARS CoV-2 la o pacientă de 18 ani.

Infecția COVID-19 este o boală nouă, iar complicațiile apărute în urma infecției, până la cercetările noastre nu au fost studiate și nu se găsea multă informație în literatură pe acest caz. Au apărut unele publicații mai târziu care confirmă datele noastre.

A fost realizată sinteza bibliografiei la temă, disponibilă până la momentul oformării tezei. Au fost descrise acțiunile virusului SARS CoV-2 asupra diferitor organe: SNC, plămâni,

sistemul cardio-vascular etc. [26, 84, 121, 143]. Dat fiind rolul important al glandei tiroide asupra organismului, a unor indici, inclusiv a metabolismului, în formarea imunității și studierea insuficientă a acțiunii virusului SARS CoV-2 asupra glandei tiroide, asupra metabolismului și necesitatea studierii eco-morfologice dar și funcționale, a fost argumentată necesitatea studiului efectuat. A fost studiat riscul de tiroidită subacută dupa infecția cu COVID-19. Tiroidita subacută apare in urma unei infecții virale în antecedentele recente și are o evoluție sezonieră ce reflectă evoluția acestor viroze. Iar din categoria virusurilor implicate în etipatogenia tiroiditei subacute fac parte și virusurile gripale. Tiroidita subacută, din epidemiile recente, nu a fost asociată semnificativ cu infecția H1N1, dar acest aspect trebuie luat în calcul și în cazul COVID-19.

Până în prezent, nu există date privind afectarea directă a glandei tiroide de către virusul SARS-CoV-2, cu toate acestea, rezultatele studiilor disponibile și ale observațiilor clinice indică efectul potențial al infecțiilor cu coronavirus, în special SARS-CoV și SARS-CoV-2 asupra axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiană cu dezvoltarea diferitelor patologii sau modificări ale conținutului hormonilor tiroidieni. Decurgerea maladiei COVID-19 este asociată cu sindromul bolii eutiroidiene sau cu sindromul de T3 scăzut. În plus, modificările concentrației hormonilor tiroidieni pot fi cauzate de aportul de glucocorticosteroizi și anticoagulante. Este posibilă și manifestarea bolilor tiroidiene autoimune pe fondal de COVID-19 [53].

Deoarece glanda tiroidă are un rol important asupra organismului, participând în toate procesele lui, a unor indici, inclusiv a metabolismului, în formarea imunității, a fost și este necesar de a face studii cum acționează virusul SARS CoV-2 asupra glandei tiroide.

Cercetările din prima parte a lucrarii efectuate de catre autor – fiziopatologia și semiologia glandei tiroide, precum și clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare și a altor afecțiuni tiroidiene în perioada pre-COVID-19, au servit ca un punct de reper pentru studiul părții a doua – schimbarile eco-morfologice a țesutului tiroidian la pacienții care au suportat COVID-19 și complicațiile provocate și la alte organe ale acestor pacienți. În partea a doua a lucrării sunt descrise rezultatele cercetării obținute pe un lot de 482 de pacienți, care au suportat infecția COVID-19, fiind până la pandemie sănătoși. Toate aceste date au servit ca bază în cunoașterea schimbărilor eco-morfologice în perioada post-COVID-19.

Studiul aspectelor fiziologice și eco-morfologice la subiecții post-COVID-19 a fost posibilă numai prin comparație cu eco-morfologia la subiecții sănătoși și cu afecțiunile tiroidiene până la pandemie.

Necesitatea studiului efectuat, de asemenea a impus studiul acțiunii acestui virus asupra metabolismului și schimbărilor eco-morfologice și funcționale. Cunoscând schimbările eco-

morfologice parvenite în urma infecției asupra organismului uman, noi avem posibilitatea de a stopa și de a trata corect complicațiile care au adus și aduc la invaliditate.

Scopul lucrării constă în evaluarea particularităților funcționale și eco-morfologice ale glandei tiroide la pacienții infectați cu SARS CoV-2 în perioada post-COVID-19, precum și a modalității de favorizare a reabilitării fiziologice.

Obiectivele cercetării:

1) Evaluarea statusului hormonal al glandei tiroide în perioada pre- și post-COVID-19.
2) Evidențierea eco-morfologică a glandei tiroide în perioada pre- și post COVID-19.
3) Estimarea unor indici metabolici ce reflectă pericolul dereglării metabolismului, stresului oxidativ și markerului de fibroză (indicele probei cu timol) la pacienții cu afecțiunea post-COVID a glandei tiroide.
4) Studiul dinamicii modificării hematologice în perioada post-COVID-19 la pacienții cu afecțiunea post-COVID a glandei tiroide.
5) Estimarea statusului psihofiziologic al pacienților cu afecțiuni post-COVID-19 ale glandei tiroide.
6) Elaborarea unui supliment alimentar fitoterapeutic, ce ar favoriza reabilitarea fiziologică a glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

Ipoteza de cercetare: S-a bazat pe reacția glandei tiroide la afectarea de către maladia COVID-19. Rezultatele investigațiilor efectuate pot ajuta dezvoltarea unui diagnostic mai rapid și a unui tratament corect la timp al maladiei COVID-19, pentru stoparea procesului inflamator și de fibroză a glandei tiroide și a dereglării funcției ei în urma acestei afecțiuni pentru a evita invaliditatea. COVID-19 este o boală sistemică ce influențează asupra sistemului endocrin și metabolico-funcțional ce determină starea sănătății umane.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese. Studiul ştiinţific şi metodologia cercetării, care însumează un număr mare de metode contemporane folosite în cadrul acestei lucrări, a permis realizarea obiectivelor propuse și a determinat obținerea datelor noi care au stat la baza argumentării problemei științifice soluționate**.**

Metodologia cercetării ştiinţifice s-a bazat pe concepțiile privind:

1) principiile de bază ale periodizării dezvoltării structural-funcționale individuale a organismului [15, 16, 56, 57, 58];

2) principiile de bază ale fiziologiei [1, 19, 142];

3) principiile de bază ale ecografiei și eco-morfologiei [3, 4, 5, 8, 13].

Sumarul compartimentelor tezei:

Lucrarea cuprinde: adnotare prezentată în limbile: română, rusă şi engleză, lista tabelelor,

lista figurilor, lista abrevierilor, introducere, patru capitole, concluzii generale şi recomandări practice, surse bibliografice ce include 273 de titluri, acte de implementare a rezultatelor științifice, declaraţia privind asumarea răspunderii şi CV-ul. Teza de doctor este expusă pe 218 pagini, conținutul tezei fiind completat cu 30 tabele și 52 figuri.

Compartimentul „Introducere” abordează actualitatea și importanța problemei; sunt formulate scopul şi obiectivele tezei, ipoteza de cercetare, sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese și sumarul compartimentelor tezei.

Capitolul 1. **„Particularitățile fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide (revista literaturii)”.**

Capitolul cuprinde o analiză profundă a celor mai recente date din literatura de specialitate la nivel național și internațional bibliografic. Sunt expuse date științifice privind aspectele anatomice și fiziologice normale ale glandei tiroide. Este descrisă sinteza și efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului glucidic, proteic și lipidic; clasificarea afecţiunilor tiroidiene, precum și ecografia generală și eco-morfologia glandei tiroide. Sunt prezentate schimbările eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. Capitolul se încheie cu concluzii.

Capitolul 2. „Material şi metode de cercetare”

Capitolul conține materialele şi metodele de cercetare utilizate în procesul cercetării, designul studiului, etapele. Sunt descrise metodele de studiu ale particularităților psihologice a subiecților de cercetare, a metabolismului, indicatorilor hormonali, hematologici și biochimici, metodele de prelucrare statistică și asigurarea calității de cercetare. Capitolul se încheie cu concluzii.

Capitolul 3. **„Structura și fiziologia la subiecții cu patologii ale glandei toroide în perioada post-COVID-19”**

Capitolul reflectă rezultatele cercetărilor privind aspectele anatomice, fiziologice, parametrii și anomaliile glandei tiroide în perioada pre-COVID-19. Este prezentată fiziopatologia și semiologia glandei tiroide în perioada pre-COVID-19, precum și clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare și a altor afecțiuni tiroidiene în perioada pre-COVID-19. Sunt incluse cercetări referitor la modificările patologice ale organelor interne la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide în perioada pre-COVID-19, la corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza la subiecții în perioada pre-COVID-19.

Capitolul prezintă studii privind dinamica indicilor biochimici, hematologici, conținutul aminoacizilor imunoactivi și a glutationului, a indicilor imunologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. Este refletată dinamica

indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 și particularitățile psihofiziologice ale acestora. Capitolul se încheie cu concluzii.

Capitolul 4. **„Particularităţi eco-morfologice și fiziologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19”**

Capitolul include cercetări referitor la aspectele fiziologice și eco-morfologice la subiecții fără maladia COVID-19, și cercetări referitor la particularitățile eco-morfologice și funcționale ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. Sunt descrise modificările patologice ale organelor interne surprinse ecografic la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide post-COVID-19, precum și corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza la subiecții în perioada post-COVID-19. Sunt prezentate studii privind efectele biologice ale suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” asupra funcției glandei tiroide

Compartimentul „**Concluzii generale și recomandări”** generalizează concluziile ce reflectă analiza rezultatelor obținute și exprimă valoarea practică a lucrării prin recomandările practice înaintate. Este evidențiat rezultatul principal al cercetării expuse care a contribuit la soluționarea problemei științifice importante în lucrare, datele privind aprobarea rezultatelor, cererea de brevet înaintată (Brevetul nr. 1583) și implementarea rezultatelor tezei de doctorat.

Compartimentul „Bibliografie” include 273 surse citate în teză.

Compartimentul „**Anexe”** conține fotografiile investigării glandei tiroide efectuate în perioada pre- și post-COVID-19, 3 chestionare, o copie a cererii de brevet (copia Brevetului nr. 1583), copiile certificatelor de inovator, ale actelor de implementare și certificatelor de participare la manifestări științifice.

1. PARTICULARITĂȚILE FIZIOLOGICE ȘI ECO-MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE (REVISTA LITERATURII)

1.1. Structura și fiziologia normală ale glandei tiroide

Glanda tiroidă este o glandă endocrină, situată în regiunea cervicală anterioară în regiunea inelului traheal 2-4 şi e formată din doi lobi laterali și un istm. Lobii tiroidieni situați de-o parte şi de alta a traheii şi jumătăţii inferioare a cartilagiului tiroid, sunt uniţi prin ţesut conjunctiv lax, din acest motiv tiroida se mişcă odată cu laringele. Lateral de lobii tiroidieni se găsesc tecile carotidiene şi muşchii sternocleidomastoidieni. Între lobi şi trahee se află nervii recipienţi. Lobul drept este mai mare cu 1-2 mm decât lobul stâng. Istmul este situat în regiunea II-III a inelelor traheii, dar uneori ajunge până la cartilagiul tiroidian [24, 217]. Dimensiunile lobilor glandei tiroide variază în funcţie de vârstă şi sex. La adult în mediu, dimensiunea unui lob este de 19x13x39 mm la bărbați şi 18x12x38 mm la femei [217].

Lungimea lobilor e de aproximativ 4 cm şi grosimea în partea lor cea mai voluminoasă de 2,0-2,5 cm, iar istmul are 2 cm lungime şi 0,5 cm grosime. Glanda tiroidă este unul din organele cele mai bine irigate (4-6 ml sânge/min/g). Ea se alimentează din arterele tiroidiene superioare, ramuri ale carotidei externe şi prin arterele tiroidiene inferioare, desprinse din arterele subclaviculare. Are şi o rețea limfatică numeroasă [143].

Glanda tiroidă are o inervaţie bogată adrenergică şi colinergică, formată în special din fibre postganglionare, provenite din ganglionii cervicali şi fibre vegetative. Inervația are rolul de a regla fluxul sanguin, dar se admite că influenţează şi activitatea tiroidiană [60, 211].

Microscopic, GT are o structură morfologică, alcătuită din foliculi multipli. Forma şi dimensiunile lor depind de starea funcţională a glandei. Diametrul lor variază de la 15 până la 500 μm. Pereții foliculilor sunt compuşi dintr-un set de celule epiteliale, apexul cărora este îndreptat în lumenul folicular, iar bazele sunt alăturate membranei bazale. Fiecare folicul este înconjurat de o reţea capilară. Foliculii pot fi în număr de 20-40. Însuşi lobulii sunt despărţiţi unul de altul prin ţesut conjunctiv [60, 211].

GT joacă un rol important prin acţiunea hormonilor săi, inclusiv în perioada de dezvoltare a organismului. Hormonii tiroidieni sunt necesari creşterii şi dezvoltării. Ei acţionează asupra proceselor oxidative celulare şi asupra metabolismului glucidic, lipidic şi proteic, mențin nivelul metabolic, optim pentru funcționalitatea organismului. Important este faptul că, glanda tiroidă își autoreglează secreția. Ea își reglează activitatea funcțională prin mecanisme intrinseci, cât şi prin tirotropina adenohipofizară (TSH), a cărei secreţie este modulată printr-un mecanism de

concentrație plasmatică a hormonilor tiroidieni liberi asupra complexului hipotalamo-hipofizar. Pe lângă celulele foliculare mai sunt şi aşa numitele celule „C” (celulele parafoliculare), care secretă calcitonina – unul din hormonii reglatori ai homeostaziei calciului [217].

Din punct de vedere topografic GT corespunde vertebrelor cervicale IV – VI și are forma literei H. Raporturile tiroidei sunt: extern – planurile superficiale ale gâtului și mușchiului sternocleidomastoidian; intern – vasele tiroidiene şi conductul laringo-traheal; posterior – pachetul vasculo-nervos al gâtului, în primul rând artera carotidă comună şi vena jugulară.

Paratiroidele sunt glande mici de obicei în număr de patru (două perechi) – situate pe fața posterioară a lobilor tiroidei (superior și inferior) [217].

Hormonii tiroidieni au un rol important în organism. Patologia GT nu trebuie privită ca o tulburare locală a glandei, ci ca o dereglare a mecanismului neuro-hormonal hipotalamo-hipofizar sau ca o tulburare, legată de transportul sau de efectul periferic al hormonilor tiroidieni. Astfel se poate vorbi despre hipotiroidie, hipertiroidie, tumori etc. Radiodozările hormonilor tiroidieni servesc la stabilirea deficienţei lor (hipotiroidism), tireotoxicozelor şi adenomului toxic [141]. Valorile serice ale triiodtironinei (T3) la adultul normal sunt de 135±29 ng%. În cazul hipertiroidismului generat de gușă toxică difuză, valorile oscilează între 300 și 1000 ng%, iar în adenomul toxic, între 180 şi 300 ng%.

În hipotiroidismul primar sau secundar valorile sunt mult mat mici, ele variază între 6 şi 93% [9]. Valorile tiroxinei (T4) se obţin prin determinări radioimunologice. Se corelează cu cele obţinute prin alte metode de determinare a acestui hormon, efectuate pentru evaluarea eutiroidiei, hipertiroidiei şi hipotiroidiei [9, 88].

PBI-ul (protein - bound Iodine) care măsoară totalitatea iodului proteic (normal 4-8 μg/100 ml) nu reflectă practic valoarea funcției active. Sunt necesare alegeri directe ale T4 (normal 4,5-9,5 μg/100 ml) şi T3 (normal 80-150 μg/100 ml). Valorile fracțiunilor libere sunt pentru T3 de 3 μg/100 ml, iar pentru T4 de 1,5 μg/100 ml. În circulație raportul T4/T3 este mai mare decât la secreție, T3 extratiroidian provenind din conversia periferică a T4 [9, 88].

TSH fiind o glicoproteină sintetizată de adenohipofiză, stimulează producţia şi secreţia hormonilor tiroidieni metabolic activi, T4 şi T3, prin interacţiunea cu un receptor specific de pe suprafaţa celulelor tiroidiene. Sinteza şi secreţia TSH-lui este stimulată de TRH, un hormon hipotalamic, ca răspuns la nivelele scăzute de hormoni tiroidieni circulanţi. Nivelele crescute de T4 şi T3 inhibă producţia de TSH printr-un mecanism de feed-back negativ. TSH ajută glanda tiroidă să elibereze doi hormoni, triiodotironină (T3) și tiroxina (T4), care controlează metabolismul corpului.

Tiroglobulina este sintetizată în glanda tiroidă, fiind principalul component din lumenul foliculului tiroidian. Împreună cu peroxidaza specifică tiroidei (TPO) deține un rol esențial în iodinarea L-tirozinei și în formarea hormonilor tiroidieni T3 și T4. Atât tiroglobulina cât și TPO sunt potențial autoantigenice. Niveluri crescute de anticorpi anti-tiroglobulină și anti-TPO sunt sugestive pentru tiroidita cronică Hashimoto.

Anticorpii față de tiroglobulină pot fi depistați la 70-80% din pacienții cu tiroidită autoimună, inclusiv boala Hashimoto, și la aproximativ 30% din pacienții cu boala Graves.

În rezultatul investigațiilor la pacienții sănătoși uneori s-a depistat amplasarea atipică a glandei tiroide. Cel mai frecvent se întâlnesc anomalii ectopice de localizare atipică a glandei tiroide: sublinguală, retrosternală, stroma ovarii etc. [95, 168, 213]. Astfel am dorit să atenționăm specialiștii ca să nu fie luată anomalia drept patologie, în cazul amplasării atipice.

Se întâlnesc anomalii înnăscute ale glandei tiroide care trebuiau redate în teză, deoarece în acest caz are loc elaborarea de hormoni tiroidieni (ceea ce indică o oarecare funcționalitate), chiar dacă nu merge vorba de normă ca: aplazia sau hipoplazia glandei tiroide, persistența ductului tiroglos (cauza formării chisturilor și fistulelor cervicale).

Pentru tiroidita lingual, sublinguală localizarea aberată în această zonă este caracteristică şi poate fi uneori depistată la scintigrafie, când este nevoie de extirpare [92].

În cazul tiroiditei retrosternale, ţesutul tiroidian poate fi situat în torace, mai frecvent în mediastinul superior, legat de tiroida cervicală. Când aceasta există, de cele mai multe ori, ţesutul intratoracic este de fapt o expresie mediastinală a unei guși cervicale [88].

Stroma ovarii se întâlneşte rar. Teratomul ovarian poate conține țesut tiroidian diferențiat.

Hormonii glandei tiroide. Pentru menţinerea unei activităţi metabolice normale în organismul uman este necesară secreția permanentă a unei cantităţi precise de hormoni tiroidieni. Rata secreţiei hormonilor tiroidieni este reglată prin mecanisme de feed-back specifice, antrenând hipotalamusul și hipofiza anterioară. În reglarea sintezei şi secreţiei hormonilor tiroidieni un rol primordial aparține hormonului tireotrop (TSH) [19]. Sinteza şi secreţia acestuia are loc în celulele adenohipofizare cromofile de talie mică, cu granulație bazofilă.

TSH are masa moleculară 30 500. Subunitatea β constând din 112 de aminoacizi. Ea controlează toate etapele de sinteză a hormonilor tiroidieni, inclusiv cuplarea iodului anorganic la tireoglobulină, sinteza tiroxinei (T4) în triiodtironină (T3) din mono - şi diiodotirozină [74, 105, 154, 174].

Secreția TSH este reglată pe cale neuro-umorală. Factorul neuroumoral hipotalamic cu rol trofic şi secretor asupra celulelor tireotrope hipofizare a fost denumit tireoliberina (TRH – *thyreotrop releasing hormon)* [19, 141]. TRH are un efect direct asupra celulelor glandulare ale

hipofizei anterioare, manifestat prin creşterea eliberării de către acestea a TSH. În reglarea secreției TSH participă și nivelul hormonilor tiroidieni circulanți în sângele periferic prin feed-back negativ şi pozitiv. Efectele TSH sunt consecinţele activării adenilat-ciclazei membranare și formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular [173, 241].

Efectele specifice ale TSH asupra tiroidei sunt: 1) Creşterea proteolizei tireoglobulinei în foliculi, având ca rezultat eliberarea hormonului tiroidian în circulaţia sanguină şi scăderea lui în substanța foliculară. 2) Amplificarea activităţii pompei de iod, care intensifică captarea iodului de către celulele glandulare, ceea ce provoacă creşterea raportului dintre concentraţia iodului intracelular şi extracelular de câteva ori. 3) Creşterea iodării tirozinei şi cuplarea iodtirozinelor pentru formarea hormonilor tiroidieni. 4) Creşterea dimensiunilor şi activităţii secretorii a celulelor tiroidiene. 5) Creşterea numărului celulelor tiroidiene [18, 140].

Concomitent cu aceste efecte tiroidiene TSH posedă şi acțiune extratiroidiană, exercitată asupra țesutului adipos în vederea eliberării de acizi graşi liberi [121, 124, 137, 160, 242, 253, 272].

Secreţia TSH este reglată de numeroşi factori nespecifici, atât extra-, cât şi interoceptivi precum: variaţiile de temperatură (frigul) [233], agresiunile nociceptive, stările psihoemoţionale, diverse etape ale vieţii sexuale etc. [181]. Dopamina şi substanţele dopaminergice diminuează efectele stimulatorii ale TSH asupra celulelor tireotrope şi scad secreţia bazală de TSH la hipotiroidieni. Somatostatina inhibă atât eliberările bazale de TSH, cât și cele stimulate de TRF. Estrogenii potențează efectele stimulatorii ale TRF (*thyrotropin releasing factor*) asupra secreţiei de TSH, împiedicând parţial efectul inhibitor al hormonilor tiroidieni, ceea ce ar explica efectul TRF asupra eliberării de TSH, care este mai puternic la femei decât la bărbaţi. Cortizolul exercită acţiune de inhibare asupra secreţiei de TSH prin acţiune hipotalamică, efect care explică inhibiţia secreţiei de TSH în timpul stresului. TSH inhibă direct, şi indirect, efectele stimulatorii ale TRF asupra celulelor tireotrope adenohipofizare [140].

Concepţiile actuate admit că rolul TRF nu ar fi de stimulate a secreţiei de TSH prin descărcări în pulsuri, ci de a modula punctul de reglaj la care intră în acţiune mecanismul de feed-back al hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni, la rândul lor, ar modula răspunsul celulelor tireotrope hipofizare la TRF prin modificarea numărului receptorilor specifici de pe membranele plasmatice ale acestor celule [136, 227, 230, 236]. Este foarte important controlul secreţiei TSH prin mecanismul feed-back negativ cu ansa lungă. O importanță biologică redusă are mecanismul feed-back negativ scurt (confirmat experimental la animalele tiroidectomizate după administrare de TSH exogen cu aprecierea scăderii TRF) [243].

Tiroxina şi triiodtironina practic au funcţii similare, dar diferite în intensitatea şi rapiditatea acţiunii lor. T3 este de 4 ori mai puternică decât T4, dar este prezentă în sânge în cantități mai mici şi persistă în sânge un timp mai scurt decât tiroxina [189, 224]. Pentru sinteza normală a hormonilor tiroidieni este necesară o ingestie anuală de 50 mg de iod.

Secreţia diurnă de hormoni tiroidieni constituie 110 nmol pentru T4 şi 10 nmol pentru T3 [70]. T4 are afinitate pentru receptorii nucleari de 10 ori mai joasă, comparativ cu T3 pentru transformarea în triiodtironină biologic activă. Deiodinaza de tip 1 se depistează, preponderent, în ficat, rinichi și acoperă circa 30-40% din producția extratiroidă de T3 (12 nmol). Deiodinaza de tip 2, descoperită în hipofiză, sistemul nervos central, muşchi scheletici furnizează 60-70% din producția extratiroidă de T3 (30 nmol) [174]. Acest ferment are funcţii similare cu sistemul D1, dar reglarea şi sensibilitatea față de propiltiouracil este diferită [127]. Ambele sisteme fermentative (D1, D2) pot inactiva T4 şi T3. Rol primordial au fermenţii de tip 3 care în piele, sistemul nervos central, placentă, catalizează transformarea T4 în T3 (reversibil) şi T3 în T2 (metaboliți neactivi rev.), de asemenea transversia T3 rev în T2 rev.

Sinteza hormonilor tiroidieni se realizează pe etape:

1. Iodocaptarea sau pompa de iod cu participarea ATP. Transportul activ al iodului din sânge în tiroidă introduce iodul în celulele foliculare împotriva gradientului electric. Iodul pompat activ se acumulează la baza celulei şi apoi difuzează de-a lungul gradientului electric negativ spre polul apical al celulei pentru a fi încorporat în proteine sau pentru a se reîntoarce în lichidele extracelulare. Concomitent cu participarea la procesul de transport şi captare a iodului, celulele tiroidiene sintetizează la nivelul reticulului endoplasmatic și secretă în interiorul foliculului tireoglobulina şi enzimele necesare biosintezei de hormoni tiroidieni [73].

2. Sinteza şi secreţia tireoglobulinei de către celulele tiroidiene. Tireoglobulina, principalul constituent al coloidului folicular, este o glicoproteină cu greutate foliculară mare (≈660000 daltoni). Fiecare macromoleculă de tireoglobulină conţine 25 de molecule de tirozină, substratul sintezei hormonilor tiroidieni. Organificarea iodului anorganic pompat în celulele foliculare constă în oxidarea rapidă ($I \rightarrow I^{\circ}$) sub acţiunea tiroiodperoxidazei în prezenţa H_2O_2 din reziduurile tirozinice ale tireoglobulinei. Hormonii tiroidieni se formează în interiorul moleculei de tireoglobulină [200]. Sediul organificării iodului este membrana plasmatică apicală la nivelul interferenței celulă tiroidiană-coloid, aici fiind localizată și tiroidperoxidaza [80, 230].

3. Iodarea tirozinei şi sinteza hormonilor tiroidieni. Iodul oxidat se leagă direct cu reziduurile aminoacidului tirozină ale tireoglobulinei sub acţiunea iodinazei, devenind organic. Iniţial se formează monoiodtirozina, apoi diiodotirozina. Din cuplarea a două molecule de diiodotirozină, însoțită de pierderea aminoacidului alanina, rezultă tetraiodtironina (T4) sau

tiroxina. Prin condensarea unei molecule de monoiodtirozină cu o moleculă de diiodotirozină se formează triiodtironina (T3). În normă tiroida umană conţine 23% de monoiodtirozină, 33% de diiodotirozină, 35% de T4 şi 7% de T3. Un alt compus iodurat, prezent în cantităţi minime (sub 14%) în coloidul tiroidian, este revers-triiodtironina (rT3), ca formă inactivă de rezervă a T3 [19]. Acest proces de conversie a T4 în T3 necesită deiodinare cu participarea fermenţilor, care creează sistemul iodtironin-seleno-deiodinazic specific (tip 1 – D1, tip 2 – D2, tip 3 – D3). Aceşti fermenţi sunt responsabili de transformarea T4 în T3 activ, inactivarea T4 din contul conversiei în T3r (reversibilă) și transformarea T3r în T3 şi T2. Procesul conversiei T4 în T3 în ţesuturi extratiroidiene se realizează printr-un pool rapid echilibrat cu participarea sistemului fermentativ D1b şi cu un pool lent echilibrat cu ajutorul fermentului deiodinazic de tip D2 [70, 174, 225].

4. Stocarea tireoglobulinei. După terminarea sintezei hormonilor tiroidieni, fiecare moleculă de tireoglobulină conţine de la una până la trei molecule de T4. La fiecare moleculă de T3 depistăm, în medie, zece molecule de T4. În această formă, hormonii tiroidieni sunt stocaţi în foliculi pentru mai multe luni (2-3 luni). După necesităţile organismului uman, hormonii tiroidieni sunt clivaţi de molecula de tireoglobulină și apoi se eliberează în sângele periferic ca hormoni liberi cu ajutorul enzimelor lizozomale şi a proteazelor din substanţa coloidă a celulelor foliculare.

Eliberarea T4 şi T3 din structura complexă a tireoglobulinei se realizează după preluarea acesteia prin pinocitoză de către celulele foliculare. Ulterior se produce proteoliza cu ajutorul unor proteinaze lizozomale, în vederea lansării lor în circulaţie. În timpul digestiei moleculare, din tireoglobulină se eliberează cantităţi suficiente de mono- şi diiodotirozină care sunt deiodate, permiţând iodului rezultat să reintre în ciclul proceselor de biosinteză a hormonilor tiroidieni. O cantitate mică din tiroxina circulantă este, de asemenea, deiodată, transformându-se în T3.

În ser se găsesc 3 proteine transportatoare de hormoni tiroidieni [105, 111, 176]: 1. Globulina, care leagă hormonii tiroidieni (TBG – *Thyroid hormone Binding Globuline),* este o glicoproteină monomerică, prezentă în ser în cantităţi foarte reduse (1-2 mg/dl), timpul de înjumătăţire ($T_{1/2}$) 5 zile. Fiecare moleculă conţine un singur situs de legare pentru T4 sau T3. Afinitatea mai mare de legare TBG o posedă pentru T4 (T4>T3). TBG transportă 70% din fracțiunea hormonală legată; 2. Prealbumina, care leagă T4 (TBPA - *hydroxine binding prealbumine),* este prezentă în ser în concentrație de 25 mg/dl şi are $T_{1/2}$ de 2 zile. Această proteină transportă numai T4, pentru care posedă o afinitate mai redusă decât TGB; 3. Albumina are afinitate redusă pentru hormonii tiroidieni. Ea transportă aproximativ 10% din T4 şi 30% din T3 şi se găseşte în ser în cantităţi mari – 3500 mg/dl [70, 114].

Hormonii tiroidieni liberi pătrund activ în celulele-țintă, unde se leagă reversibil de receptorii specifici din citozol, nucleu, mitocondrii şi membranele celulare, fapt care explică multitudinea efectelor hormonale. Efectul general al hormonilor tiroidieni este de a determina la nivelul nucleului transcripţia masivă a unui număr mare de gene [114]. Receptorii hormonilor tiroidieni sunt atasați de lanţurile ADN-ului sau se află în imediata lor vecinătate. După legare de hormonul tiroidian şi activarea acestor lanţuri se iniţiază procesul de transcriere cu formarea unui număr mare de ARN-mesager de diferite tipuri. Ulterior are loc sinteza în ribozomi a circa o sută de tipuri noi de proteine. Practic, în toate celulele organismului, creşte numărul enzimelor, proteinelor structurale, de transport şi al altor substanţe, ceea ce duce la activarea funcţională a tuturor sistemelor [105, 188, 190].

Sub acţiunea tiroxinei creşte numărul şi activitatea mitocondriilor, ca urmare creşte şi rata de formare a adenozintrifosfatului (ATP) pentru a asigura energia necesară funcţiilor celulare. Hormonii tiroidieni exercită efecte şi la nivelul membranei plasmatice, stimulând puternic activitatea Na^+-K^+-azei, enzimă implicată în transportul transmembranar al Na^+ şi K^+.

Efectele hormonilor tiroidieni asupra *metabolismului glucidic* se rezumă la: stimularea captării rapide a glucozei de către celule, intensificarea glicolizei, gluconeogenezei, creşterea ratei de absorbţie a glucozei din tractul gastrointestinal, intensificarea secreţiei insulinei şi un şir de efecte secundare [89, 109, 164, 246].

Hormonii tiroidieni, la nivelul diferitor organe şi ţesuturi, sunt agoniştii şi antagoniştii insulinei, reglând nivelul ei în sânge, producţia glucozei în ficat şi utilizarea de către ţesuturile periferice (adipos şi muscular) [132, 157, 171]. Acţiunile hormonilor tiroidieni pot fi directe – transcripția genelor în ficat, și indirecte asupra sistemului nervos simpatic. În aşa mod se accelerează excreţia glucozei din ficat [164, 249, 265]. Există relaţii strânse dintre funcţia tiroidei, sensibilitatea la insulină, metabolismul oxidativ glucozic şi diabetul zaharat [156, 209, 271].

Metabolismul lipidic de asemenea este intensificat de hormonii tiroidieni. Sunt mobilizate lipidele din rezervele de grăsimi, ceea ce duce la creşterea concentraţiei acizilor graşi liberi din plasmă. Hormonii tiroidieni accelerează și oxidarea acizilor grași liberi în celule, concomitent scade nivelul colesterolului, fosfolipidelor şi trigliceridelor în sânge [89, 132, 157, 163, 167].

Metabolismul proteic este influenţat de hormonii tiroidieni atât în sensul intensificării proceselor catabolice de degradare şi consum, cât şi a celor anabolice de sinteză, creştere și dezvoltare [28].

Hormonii GT posedă și alte efecte asupra diferitor organe şi sisteme. La nivelul sistemului nervos central sub acţiunea lor creşte viteza proceselor cerebrale, dar adesea se

produce şi dislocaţia lor (se poate deregla somnul). Creşterea marcată a producției de hormoni tiroidieni este frecvent urmată de o scădere a greutăţii corporale, mușchii devin slabi, catabolismul proteinelor contribuind la apariţia fatigabilităţii. Sub influenţa hormonilor tiroidieni creşte fluxul sanguin tisular, frecvenţa cardiacă, rata de secreţie a sucurilor digestive, se intensifică motilitatea tractului gastrointestinal, se accelerează respirația.

Între hormonii tiroidieni şi glucocorticoizi există legături reciproce la nivelul SNC şi a ficatului. Interrelaţia hormonilor tiroidieni şi a insulinei este importată, deoarece hormonii tiroidieni sunt necesari pentru realizarea acţiunii antiproteolitice a insulinei, iar scăderea de către insulină a proteolizei are loc în formele subclinice ale stărilor cu hipo- şi hipertiroidie.

Clasificarea afecţiunilor tiroidiene. Patogeneza celor mai frecvente maladii tiroidiene are la bază o reacție autoimună caracterizată prin formarea de autoanticorpi orientați împotriva principalilor antigeni tiroidieni: TG, TPO și TSH-R. Autoanticorpii (Ac) prezenți în serul pacienților sunt: Ac anti-TG, Ac anti-TPO, Ac anti-TSH-R [40, 113, 174, 212].

Patologia GT cuprinde 5 tipuri de disfuncții întâlnite în practica clinică: a) hipertiroidismul (tireotoxicoza) determinat de excesul hormonilor tiroidieni; b) hipotiroidismul (mixedem) determinat de deficitul hormonilor tiroidieni [130]; c) gușa, hipertrofie glandulară difuză determinată de creșterea prelungită a TSH și care se poate asocia cu hipo-, hiper- sau eutiroidie; d) nodulul tiroidian, hipertrofie localizată la nivelul unei porțiuni din glandă, cauzată de o tumoră benignă sau malignă; e) investigații tiroidiene patologice la un pacient clinic eutiroidian.

Hipertiroidismul este cel mai frecvent consecinţa unei hiperfuncţii autonome a întregului parenchim tiroidian sau doar a unei porţiuni a acestuia [64, 175].

Boala Graves-Basedow este o hiperfuncţie tiroidiană difuză de cauză autoimună, secundar producţiei de autoanticorpi anti-receptorul pentru TSH (Ac anti-TSH-R) stimulatori care induc o stimulare a funcţiei tireocitului (similar TSH-ului). Consecinţele acestei stimulări constau în: a) la nivel anatomic: guşă difuză (hiperplazie parenchimatoasă cu infiltrat limfocitar); b) la nivel funcţional: hipertiroidism cu efecte sistemice (stare hipermetabolică cunoscută sub numele de tireotoxicoză); c) modificări extra-tiroidiene de cauză autoimună: oftalmopatie și mai rar dermatopatie [64, 175].

Mecanisme patogene:

1) Defect al limfocitelor T supresor (Ts) care va permite limfocitelor T helper (Th) să inducă sinteza de către limfocitele B de autoanticorpi anti-TSH-R stimulatori (90% din pacienți) și mai rar, anti-TPO. Glanda tiroidă este locul principal de generare a acestor autoanticorpi deoarece în infiltratul tiroidian se găsește un număr mare de limfocite B. Există însă și surse

extratiroidiene de anticorpi, deoarece la o parte din pacienți secreția de anticorpi nu dispare după tiroidectomie și tratamentul cu iod radioactiv.

2) Consecința acestui mecanism: nivelul plasmatic la hormonilor liberi T4 și T3 este crescut atât prin creșterea producției cât și datorită scăderii nivelului de globulină care leagă tiroxina (TBG). Hiperfuncționalitatea glandei tiroide duce la suprimarea secreției de TSH.

3) Oftalmopatia este consecința unei reacții autoimune locale ce implică atât imunitatea celulară – limfocitele T citotoxice care eliberează citokine proinflamatorii, cât și imunitatea umorală – anticorpi orientați față de antigenii de la nivelul fibroblastelor și musculaturii orbitei. Fibroblastele retroorbitale exprimă un nivel crescut de receptori pentru TSH, iar la nivelul musculaturii oculare a fost identificată o proteină (G2s) antigenică prezentă și la nivel tiroidian responsabilă de generarea de autoanticorpi. Reacția autoimună locală conduce la: a) inflamația și edemul țesuturilor retroorbitale, proliferarea țesutului conjunctiv cu protruzia globilor oculari și exoftalmie, și respectiv, la b) infiltratul limfocitar al musculaturii extraoculare cu diplopie. În formele severe fanta palpebrală deschisă permanent determină fotofobie și predispune la ulcerații corneene sau keratită, iar compresiunea nervului optic la orbire. Oftalmopatia este agravată de fumat (interzis în boala Graves) și de terapia cu iod radioactiv. Pacienții cu oftalmopatie severă au cele mai mari titruri de anticorpi anti-TSH-R, existând o corelație între nivelul de anticorpi și severitatea afectării oculare.

4) Dermatopatia este asociată și ea cu nivel seric crescut al Ac anti-TSH-R și are la bază stimarea fibroblastelor cu depunere de țesut conjunctiv la nivel pretibial, unde pielea apare îngroșată cu aspect de coajă de portocală, aspect cunoscut sub numele de dermatopatie tireotoxică sau mixedem pretibial.

Factori de risc:

a) susceptibilitatea genetică – rolul eredității este evidențiat de agregarea familială a bolii, concordanța la gemenii monozigoți și asocierea cu HLA B8 și DR3 la populația caucaziană. În plus, pacienții (și rudele acestora) pot prezenta alte maladii autoimune asociate: endocrine (boala Addison (insuficiență corticosuprarenaliană), diabet zaharat de tip I) și non-endocrine (anemie pernicioasă, miastenia gravis, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindromul Sjogren).

b) stres-ul psihic – boala Graves devine evidentă după un stres emoțional sever, mai ales dacă se asociază și o susceptibilitate individual genetică.

c) în dependență de sexul subiecților – boala este mai frecventă la femei (raport femei/bărbați 7-10:1). Hormonii androgeni se pare ca inhibă evoluția bolii autoimune în timp de estrogenii o potentează prin stimularea limfocitelor B. Totuși boala apare și după menopauză. La

bărbați are tendință de a apărea la vârste mai mari, este mai severă și însoțită mai des de oftalmopatie.

d) medicamentele cu iod – amiodarona și substanțele de contrast cu iod, pot precipita boala Graves la pacienții cu susceptibilitate individuală.

Pacienții cu boală Graves [66, 175] pot dezvolta în timp hipotiroidism prin unul din următoarele mecanisme: a) ablația glandei tiroide sau tratamentul cu iod radioactiv (I^{131}); b) tiroidită autoimună cu distrucție glandulară consecutivă; c) apariția de anticorpi anti-TSH-R de tip blocant ce vor suprima secreția hormonală tiroidiană.

Hipotiroidismul poate fi primar, secundar sau terțiar.

Tiroidita Hashimoto (tiroidita cronică autoimună) este o hipofuncție tiroidiană difuză de cauză autoimună, secundar producției de autoanticorpi anti-tiroglobulină (Ac anti-TG), anti-tiroid peroxidază (Ac anti-TPO) și în fazele avansate, anticorpi anti-receptorul pentru TSH (Ac anti-TSH-R) blocanți care acționează ca antagoniști ai TSH și duc la deficitul hormonilor tiroidieni. Consecințele acestei hipofuncții constau în: a) la nivel anatomic: în stadiile inițiale, gușă datorită hiperplaziei glandular difuze cu infiltrat limfocitar, iar în cele avansate, glanda devine atrofică, fibroasă cu distrucția foliculilor tiroidieni; b) la nivel funcțional: hipotiroidism cu efecte sistemice (stare hipometabolică cunoscută sub numele de mixedem) [8, 9, 64, 175].

Evoluția obișnuită a tiroiditei Hashimoto este reprezentată de pierderea treptată a funcției tiroidiene. Hipotiroidia este observată la circa 10% din populație, iar prevalența acesteia crește odată cu vârsta [31].

Mecanisme patogene:

1) Defectl limfocitelor T supresor (Ts) care permite limfocitelor T helper (Th) să interacționeze cu antigeni tiroidieni membranari și să inducă sinteza de către limfocitele B, inițial de Ac anti-TG și apoi de Ac anti-TPO [242]. Reacția autoimună la nivelul glandei tiroide implică atât imunitatea celulară – limfocitele T citotoxice care eliberează citokine proinflamatorii cât și imunitatea umorală – anticorpii anti-TG și anti-TPO citotoxici și fixatori ai complementului, conducând la inflamația cronică și distrucția glandulară [8, 9].

2) Consecința acestui mecanism: pentru ca să se instaleze hipotiroidismul este nevoie ca 90% din glanda tiroidă sa fie distrusă.

3) Anticorpii anti-TSH-R blocanți se întâlnesc la pacienții cu tiroidită atrofică și mixedem.

4) Boala este mai frecventă la femei (raport femei/bărbați 5:1) și se asociază cu antigenul HLA-DR5.

5) Natura autoimună al bolii este indicată și de asocierea cu aceleași maladii autoimune descrise în cazul bolii Graves-Basedow. Boala se poate complica în cursul evoluției cu tireotoxicoză tranzitorie, secundar eliberării în circulație a hormonilor tiroidieni de la nivelul celulelor foliculare distruse prin procesul autoimun [8, 9].

Manifestările clinice de hipotiroidism se dezvoltă dupa câțiva ani la pacienții care sunt inițial în eutiroidie și sunt consecința stării hipometabolice induse de deficitul hormonal și a infiltrării mixedematoase a țesuturilor.

Mecanismul de acţiune al hormonilor tiroidieni este în strânsă interdependenţă cu principalul lor rol biochimic – accelerarea reacţiilor de oxidare celulară. Stimularea creşterii concentraţiei oxidazelor celulare se realizează printr-o acţiune relativ lentă a hormonilor tiroidieni asupra transcripţiei şi una relativ rapidă asupra translaţiei, în ultimă instanţă, efectul biochimic global al hormonilor tiroidieni se realizează la nivel mitocondrial. Impactul mitocondrial este posibil datorită faptului că hormonii tiroidieni pătrund în celulele ţintă unde se leagă reversibil de o proteină nucleară nonhistonică asociată cu cromatina. Afinitatea receptorului faţă de T3 este de 4 ori mai mare decât faţă de T4. Interacţiunea T3 (T4) – receptor constituie etapa iniţială a mecanismului de acţiune care, după 4-20 ore de latenţă, este urmată de accelerarea biosintezei de ARNm, transferul acestuia în citoplasmă şi, în fine, activarea enzimelor catenei respiratorii [9, 142].

Degradarea hormonilor tiroidieni se realizează prin transaminare cu formarea derivaţilor piruvici corespunzători. Prin decarboxilarea acestora se formează derivaţii acetici care rămân încă mult timp sub formă legată, deoarece afinitatea lor faţă de proteinele nucleare este foarte mare. Activitatea GT prezintă multiple corelaţii glandulare şi umorale. Astfel, TSH stimulează toate etapele biosintezei hormonilor tiroidieni: fixarea iodurilor, formarea iodului molecular, hidroliza tiroglobulinei şi eliberarea hormonilor activi. Stimularea celulelor tiroidei de către TSH se realizează la nivelul a două tipuri de receptori: receptorul adenilat-ciclazic AMPc-dependent pentru stimularea secreţiei hormonilor tiroidieni şi receptorul Ca-dependent pentru efectele trofice asupra celulelor glandulare [8, 9, 27, 142].

1.2. Ecografia generală și eco-morfologia glandei tiroide

Ecografia este o metodă imagistică care se bazează pe capacitatea ultrasunetelor de a străbate ţesuturile biologice. Ultrasunetele (US) sunt vibraţii mecanice ce se propagă în mediul solid, lichid şi gazos. Fiind unde energetice, realizate prin transferul energiei oscilante de la un mediu la altul, având densităţi diferite, ele nu se propagă în vid. Numărul de oscilaţii parcurse de

o particulă în unitatea de timp se numeşte frecvenţă. Ea foloseşte un domeniu cuprins între 1 și 10 MHz, transmiterea în țesuturi fiind de 20-30 cm [8, 9, 12, 13, 134].

Astfel ultrasunetele posedă unele proprietăți: a) lungimea de undă va fi distanţa parcursă de o particulă într-un ciclu complet format de două bucle: negativă şi pozitivă; b) frecvența este numărul de oscilaţii complete efectuate în unitatea de timp (secundă); c) perioada reprezintă timpul necesar particulei de materie pentru efectuarea unei oscilații complete; d) amplitudinea este deplasarea maximă într-un sens sau altul a particulei față de poziția de echilibru; e) intensitatea reprezintă puterea fasciculului respectiv, a vibraţiei ultrasonore pe unitate de suprafaţă; f) reflexia este calitatea ultrasunetelor de a se întoarce parţial sau total la sursa emiţătoare. Unda care se reflectă se numeşte ecou, cu ajutorul căruia se transportă informația asupra organului examinat pe ecranul monitorului; g) refracția caracterizează schimbarea direcției de propagare a fasciculului sonor în momentul traversării interferenței; h) difracția este schimbarea direcției fasciculului sonor la nivelul interferențelor, situate între două medii diferite (artefactele) [8, 9, 153].

Ecograful este aparatul utilizat în diagnosticul cu ultrasunete. Cel mai important component al aparatului este transductorul. Imaginea ecografică este rezultatul multor factori între care, cel mai important este rezoluția. Procesarea imaginii este un fenomen computerizat. Aparatele moderne sunt dotate cu scări de gri variabile: 64-256 de nuanțe [9, 78].

Transductoarele sunt de mai multe tipuri: liniare, sectoriale, endovaginale, monosonde și combinate. Alegerea transductorului, în timpul examinării, se face în raport cu regiunea explorată, cu profunzimea la care se situează leziunea şi rezoluţia dorită. Capacitatea de penetrare a US este invers proporţională cu frecvenţa nominală a transductorului. Cu cât frecvenţa este mai mare, cu atât penetrarea US este mai mică şi invers. Pentru examinarea regiunii cervicale (a organelor situate superficial), se folosesc transductoare cu frecvența de 5-7 MHz, iar 3,5 MHz – organele interne abdominale [9, 78, 134].

Metoda ecografică are o mulţime de avantaje față de alte metode de diagnostic: este lipsită de nocivitate (la copii, femei gravide); stabilirea diagnosticului în timp scurt; este neinvazivă, estetică; în raport cu alte metode de diagnostic preț de cost redus; este efectuată de un singur specialist şi în condiții variate (inclusiv la patul bolnavului); oferă date despre leziune (localizare, dimensiuni, consistență, morfologie); oferă posibilitatea de a efectua și puncţia cu ac subţire [9, 180, 251, 255, 268]. Dar ea are şi unele limite prin numeroase surse de eroare. Sursele de eroare sunt: variaţiile curentului de alimentare, reglarea incorectă a contrastului monitorului, contactul imperfect al transductorului cu tegumentul, aparat defect. Pe lângă aceste surse mai

sunt şi surse de eroare, datorate particularităţilor fizice ale ultrasunetelor şi spaţiului, precum şi surse de eroare datorate leziunii (dimensiuni mici, localizarea şi altele) [100, 120].

Semiologia ecografică generală. Pentru a explica modificările produse de traversarea ultrasunetelor prin țesuturi de diferită consistentă, este nevoie de a cunoaște unele noţiuni semiologice, şi anume:

Structuri reflectogene. Morfologia reflectogenă caracterizează ţesuturile, ce au o consistență crescută, şi se opun traversării ultrasunetelor respingând o parte din ele. Cea mai mare parte din ultrasunete se întorc la transductor sub formă de ecouri, care în dependență de densitatea ţesuturilor pot fi de frecvență mai înaltă sau mai joasă. Pe ecranul monitorului ţesutul apare alb, strălucitor [8, 9].

Structuri transsonice. Noţiunea de transsonic este caracteristică pentru ţesuturi cu consistență scăzută sau chiar lichidă. În acest caz ţesuturile nu opun rezistenţă ultrasunetelor, și prin urmare, în imagine va apărea o formaţiune de culoare neagră. Localizarea, forma şi dimensiunile lor pot fi variate. Distal, uneori apare fenomenul de întărire acustică (posterioară), îndeosebi la formațiunile lichidiene, la chisturi [8, 9].

Structuri mixte. Noţiunea de structură mixtă caracterizează formaţiunile cu conţinut anarhic între conţinutul lichid, semilichid, solid şi semisolid, în proporţii diferite. Aceste imagini sunt greu de apreciat la ce afecţiune se referă. E greu de definit dacă procesul este de natură inflamatoare sau tumorală, dacă procesul este cronic sau pe cale de rezoluţie. Uneori, imaginea poate avea un aspect reticular, unde pot predomina ecourile de frecvenţă înaltă sau joasă. Adesea în aceste formaţiuni pot fi prezente calcinatele. În aceste cazuri este necesar de a vedea imaginea în dinamică [9, 134, 153].

Factorii de eroare în sonografia tireoparatiroidiană: 1. Tumoră solidă omogenă/chist hemoragic (necesită puncţie); 2. Tumoră chistică/vas laterocervical (necesită schimbarea incidenței de examinare, urmărirea pulsaţiilor, ecografie Dopler); 3. Tumora solidă/musculatura laterocervicală (necesită schimbarea incidenţei de examinare) [9].

Examenul ecografic al GT se aplică pentru: aprecierea dimensiunilor glandei, depistarea stromei retrosternale, evaluarea adenopatiilor laterocervicale, monitorizarea stromectomiilor, schimbările de structură, tranşarea diagnosticului diferenţiat între chist și masele solide etc. [9, 153].

Pentru a primi un rezultat mai amplu, examinarea se face prin două metode: simplă și compusă.

Simplă: este forma de explorare, în care transductorul este mișcat în așa fel, încât liniile care construiesc ecograma să nu se intersecteze niciodată în timpul explorării (adică să nu se exploreze din două direcții).

Compusă: forma comună de explorare, în care transductorul se mișcă astfel, încât imaginea se formează din mai multe puncte de origine.

Aceste două metode de explorare permit obţinerea informaţiilor clinice suplimentare. Explorarea simplă este superioară în descrierea anumitor modificări (fenomenul de umbrire); în schimb cea compusă este superioară în abordarea structurilor din spatele zonelor umbrite [9, 134].

Explorarea simplă oferă o singură informație despre structura țesutului, cea compusă – date suplimentare asupra acestora. Ea este superioară în cazurile structurilor pulsatile. Examinarea se efectuează cu ajutorul transductoarelor ultrasonice, ce generează o undă ultrasonoră cu frecvența de 5-7,5 MHz. Rezultate bune se pot obține la scanarea prin mediu lichid, în scara gri în deosebi, când accesibilitatea glandei nu e deplină. Mai comode şi mai informative transductoare sunt acelea, care lucrează în timp real de 7-12 MHz lineare mici. Ele permit examinarea regiunii cervicale sub diferite unghiuri [9, 154]. În prezent este folosită metoda de elastografie, care permite aprecierea durității în cazurile inflamatorii și de fibroză. Cu ajutorul elastografiei organelor interne parenchimatoase, precum și a glandei tiroide, cu ajutorul unui transductor special se masoară densitatea în citeva punte (regiuni) și se calculează indicele densității, apoi media și cu un program special se apreciază stadiul de fibroză.

Tehnicile de examinare ale ultrasonografiei glandei tiroide. Este necesar să se adopte un procedeu de examinare adecvat, pentru a exclude modificările apărute în ţesuturile organului examinat datorită tehnicii de explorare. Ecografiile se vor examina în diferite planuri: în secţiuni transversale şi longitudinale. Examinarea se poate efectua în două poziții: orizontală său șezândă [153, 217].

1. *Orizontală*: bolnavul se aşează în decubit dorsal cu o pernă sub omoplaţi. Aceasta uşurează accesul la glanda tiroidă prin realizarea unei hipertensii a gâtului;

2. *Șezândă*: cu corpul înclinat puțin înainte şi bărbia ridicată, ce permite o accesibilitate deplină a glandei. Examinarea ecografică trebuie să fie precedată de un consult clinic al regiunii. După lubrifierea regiunii cervicale cu gel de contact, se efectuează baleiaje multiple în sens transversal şi longitudinal cu mişcări lente, sub diferite unghiuri. Pe ecran apare imaginea glandei tiroide pe care o fixăm. Se evaluează următoarele elemente semiologice: a) realizarea (tipic sau atipic); b) simetria glandei; c) dimensiunile glandei (în trei axe) şi volumul ei; d) forma

glandei; e) relaţiile cu organele adiacente (conturul net, neregulat, confuz); f) existența unei strome retrosternale; g) prezenţa adenopatiilor laterocervicale; h) modificările de structură (circumscrise sau difuze, localizarea, numărul, delimitarea, forma, dimensiunile, consistența).

Puncţia cu ac subţire. Această metodă este una din cele mai fidele metode pentru diferenţierea nodulilor tiroidieni benigni şi maligni. Ea a oferit o simplă, dar cu acurateţe şi cost/eficiență metodă de diagnostic [90, 179, 203].

Biopsia n-a fost scopul cercetărilor, dar a fost utilizată pentru concretizarea rolului ecografiei în depistarea patologiei tiroidiene.

Metoda de biopsie este practicată atât în clinică, cât şi ambulator. Utilizarea este motivată în temei de discrepanța dintre incidența foarte mare a nodulilor tiroidieni şi incident modestă a cancerelor tiroidiene [113, 224]. Raportul primelor puncţii tiroidiene efectuate cu ac de calibru mare, au prezentat în 1930 Martin şi Ellis. Alţi autori, care au dezvoltat această metodă sunt Soderstrom şi Kissdater, în anul 1940. Crile şi Radowskii au confirmat eficacitatea metodei în 1993, înlocuind acul de calibru mare cu unul fin. Actualmente puncția cu ac subțire este practicată cu succes în multe centre din lume [138, 262].

Biopsia cu ajutorul ultrasunetului are unele avantaje: a) permite localizarea exactă a zonelor de interes; b) unghiul optim şi locul de introducere a acului subțire (dimensiunile zonei de interes, adâncimea şi unghiul faţă de suprafaţa pielii); c) volumul aproximativ al formaţiunii poate fi calculat pe baza dimensiunii zonei de interes; d) vizualizarea zonei de interes nu depinde de funcţia vreunui organ; e) este inofensivă, conferă securitate pacientului şi practicianului în efectuarea de tratamente necondiţionale ale nodulilor (sclerozare, necrozare) [9, 208, 253, 262].

Indicații: a) diferenţierea procesului benign şi malign; b) drenajul abceselor şi chistelor; c) precizarea naturii tumorilor depistate ecografic; d) tratamentul necondiţionat al nodulilor.

Complicațiile posibile care pot apărea în urma efectuării puncției sunt: puncţia traheei, hemoragia abundentă, laringospasm, flebita venelor [9, 203].

Tehnica. Se pot utiliza tehnici cu aspirație sau fără aspirație, rezultatele fiind aceleaşi pentru ambele. *Echipamentul* constă dintr-un ac de 24 gauze şi o seringă de 10 ml cu sau fără dispozitiv de prindere tip pistol, o soluție antiseptică, lame de sticlă, alcool de 95°.

Puncția. Pentru practicianul care a obţinut o anumită experienţă, majoritatea leziunilor sunt accesibile, dar cel mai reuşit se primeşte la formațiunile care depășesc 1 cm. Pacienții în cauză se află în poziţie şezândă sau preferabil (pentru practician) în picioare [95, 149, 179].

Puncţionarea este relativ indoloră şi nu impune anestezie nici la maturi, nici la copii. După prelucrarea locului puncției şi palparea leziunii se face puncția, în dependenţă de scop utilizăm metoda. Pentru nodulii la care ecografic se decelează zona de degenerescență chistică se

tentează puncţionarea cadrului solid şi evitarea zonei lichidiene al cărei conţinut poate dilua citologia.

Materialul extras, este etalat pe două sau mai multe lame şi colorat după uscare [149].

În afară de biopsie cu ajutorul aceluiași ac, se practică tratamentul chisturilor tiroidiene. Tratamentul constă în evacuarea chistului urmat de sclerozare spontană sau în caz de recidivă cu un agent sclerozant. De asemenea se practică şi tratamentul adenoamelor autoimune şi toxice cu tetraciclină, etanol şi alte substanţe [9, 149, 203].

1.3. Schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Nu există destule informații despre modul în care acest virus nou SARS-CoV2 afectează persoanele cu boala tiroidiană. Nu există destule dovezi care să susțină că boala glandei tiroide este asociată cu un risc crescut de infecții virale în general, și nici nu există o legătură între boala tiroidiană și severitatea infecției virale, susțin reprezentanții Asociației și Fundației Britanice ale Afecțiunilor Glandei Tiroide. Nu există dovezi care ar demonstra că subiecții cu boli tiroidiene care au urmat terapie cu iod radioactiv sau care au fost supuși unei intervenții chirurgicale pentru boala tiroidă benignă prezintă un risc sporit de infecții virale și de COVID-19. Conform ultimelor date, patologiile tiroidiene (în special, hipotiroidismul), în funcție de vârstă, sporesc riscul unor rezultate adverse complexe ale COVID-19 [122, 124, 125].

Persoanele cu boală tiroidiană autoimună și tiroidită Hashimoto nu au neapărat sisteme imunitare imunocompromise, deci nu prezintă un risc crescut de a dezvolta forme severe de COVID-19. Partea sistemului imunitar care este responsabilă pentru afecțiunile tiroidiene autoimune este separată de sistemul imunitar care luptă impotriva infecțiilor virale, cum este și COVID-19. Majoritatea bolilor tiroidiene sunt, în general, bine-gestionate, adică nivelul hormonilor tiroidieni rămâne stabil, iar pacienții se simt bine. Persoanele cu o funcție tiroidiană „slab controlată” au niveluri fluctuante ale funcției tiroidiene, ceea ce înseamnă că nu există un echilibru corect de înlocuire a hormonilor tiroidieni și manifestă simptome asociate bolii.

În prezent, nu există dovezi conform cărora persoanele cu boală tiroidiană „slab controlată” au mai multe riscuri de a contracta infecții virale. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții cu boală tiroidiană „necontrolată” pot avea un risc mai mare de complicații din cauza oricărei infecții. Acestă situație se întâlnește în special în cazul persoanelor cu tiroida hiperactivă (hipertiroidism sau tireotoxicoză). Experții britanici recomandă persoanelor cu boala tiroidiană să continue administrarea medicamentelor tiroidiene pentru a reduce acest risc.

Având în vedere actualitatea pandemiei cu COVID-19, majoritatea pacienților care sufereau de diverse boli au fost afectați, unii din aceștia chiar neputând să mai beneficieze de

consultații medicale. Printre aceștia se numără și pacienții cu boli tiroidiene [78]. Hipotiroidismul și hipertiroidismul sunt cauzate de boli autoimune. Aproximativ 80% din patogenia bolilor Graves și Hashimoto este determinată de factori genetici, iar cei de mediu fiind 20%. Infecțiile virale, precum cele cu parvovirus au fost propuse ca declanșatori potențiali, dar nu sunt dovezi că subiecții cu boli tiroidiene autoimune existente sunt mai predispuți de a contracta infecția cu SARS CoV2 sau că sunt supuși riscului de a dezvolta forme severe ale maladiei COVID-19.

Bolile sistemice sunt asociate cu sindromul de T3 scăzut sau boală non-tiroidiană. Forma severă a maladiei COVID-19 poate provoca o asemenea situație, mai ales când infecția provoacă febră și este afectat sistemul respirator. Mai mult ca atât, infecția cu SARS-CoV-2 poate afecta sistemul nervos cu implicarea nervilor cranieni care sunt responsabili de miros și gust. Sunt necesare studii suplimentare pentru evaluarea gradului de inflamație a hipotalamusului, ce poate duce la hipotiroidism central la subiecții în recuperare după boala COVID-19. Nu se recomandă testarea de rutină a subiecților bolnavi acut, pentru boli tiroidiene, decât dacă este o suspiciune puternică de boală a glandei tiroide. Nu există dovezi că persoanele cu boală tiroidiană insuficient controlată sunt mai predispuși la infecții virale [98]. Cu toate acestea, este admisibil ca cei cu disfuncție tiroidiană necontrolată, cu tireotoxicoză, să posede un risc sporit al complicațiilor de la alte infecții. Se recomandă ca subiecții cu disfuncție tiroidiană să continue tratamentul și să nu-l întrerupă fără avizul medicului.

Pentru subiecții cu hipotiroidism nu există aspecte particulare de monitorizare în timpul pandemiei cu excepția femeilor gravide. Nu există studii care ar demonstra că pacienții care au primit iod radioactiv sau au avut tiroidectomie prezintă nivel crescut de a dezvolta infecții cu orice virus inclusiv cu cel SARS-CoV-2.

Pacienții cu oftalmopatie Graves care primesc medicație imunosupresivă sunt la risc de a dezvolta forme mai severe ale infecției cu coronavirus. Progresarea oftalmopatiei trebuie prevenită prin stoparea fumatului sau suplimentarea cu seleniu. Implicarea conjunctivală în cadrul maladiei COVID-19 poate face dificilă diagnosticarea afectării oculare în cadrul bolii glandei toroide [106]. Pentru pacienții cu boli tiroidiene se recomandă implementarea vizitelor video și a contactării telefonice pentru reducerea riscurilor accesului în spital, iar în cazul celor cu afectare severă se recomandă consultația tet-a-tet.

Până în prezent, efectele virusului SARS-CoV-2, au fost analizate din toate punctele de vedere, cuprinzând modul de pătrundere a acestuia în organism, legarea de ACE2 (enzima de conversie a angiotensinei 2) și efectele lui asupra organelor interne [98, 220]. Mai puţin a fost abordat influența virusului asupra sistemului endocrin, deși el este impresionant, numai

privind din punctul de vedere al severităţii cazurilor cu hipoinsulinism, fie diabet zaharat de tip 1, fie diabet zaharat tip 2 [173, 174].

S-a observat că în cursul ecografiei de glandă tiroidă, pacienții acuză dureri în regiunea cervicală anterioară la impactul cu sonda ecografică, prima dată când aceasta a observat durere în regiunea cervicală anterioară. Cel mai probabil, durerea a fost declanșată de palparea mai activă a zonei. Durerea la palparea regiunii este un semn patognomonic pentru tiroidita virală, denumită și tiroidită subacută.

Ecografia a evidenţiat elemente tipice pentru această afecţiune: tiroidă extrem de inflamată, cu leziuni ecografice neomogene, intens hipoecogene și cu circulaţie sanguină crescută. Au fost observați laterocervical numeroși ganglioni limfatici cu structură tipică inflamatorie. Peste trei zile, pacienta a efectuat investigaţiile de laborator, unde s-au observat importante modificări ale testelor de inflamaţie nespecifică: VSH, fibrinogen, proteina C reactivă – foarte crescute, și sideremia foarte mică, precum și o ușoară limfopenie.

În contextul pandemiei de COVID-19, a apărut necesitatea examinării glandei tiroide și a unor tiroidite specifice. Multe elemente ale probelor biologice corelează mult mai bine cu COVID-19 decât cu alte manifestări ale infecţiilor virale tiroidiene: sideremie foarte mică, limfopenie, valoarea foarte mare a proteinei C reactive și a VSH. Din cauza distrucţiei tiroidiene, apare evident hipertiroxinemia, și aceasta cu o valoare foarte mare, și respectiv, scăderea TSH. Sindromul este evident de hipertiroidism [25]. Diagnosticul este atestat de creșterea imunoglobulinelor M anti-SARS-CoV-2, concomitent cu sporirea imunoglobulinelor M generale.

SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2 fac parte din genului b al familiei de coronavirusuri. Aproximativ 80% dintre genele SARS-CoV-2 sunt reprezentate de SARS-CoV-1. Datele despre SARS-CoV-1 dobândite în urmă cu un deceniu au demonstrat că virusul folosește în calitate de receptor de legare proteina membranară – Spike (S) [220]. Ea se leagă de celule prin enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), moment în care se petrece fuziunea virală cu membrana gazdei. SARS-CoV-2 folosește unul și același mecanism pentru a se lega de gazdă. Pentru legare și pătrundere în celula gazdă, se activează enzima TMPRSS2 [98]. Pentru a aprecia modul în care virusul SARS-CoV-2 afectează glandele endocrine, cercetătorii au găsit receptorii de legare ai virusului, mai bine zis ACE2 și TMPRSS2 de la aceste niveluri. S-a observat că cea mai mare cantitate de ACE2 se găsește în testicule, apoi în tiroidă, iar nivelul de legare pare chiar mai mare decât cel din plămâni. Odată ce se leagă, pentru ca SARS-CoV-2 să posede efect pe celula endocrină, trebuie să se activeze prin intermediul TMPRSS2 (cea mai mare cantitate se găsește în pancreas și glanda tiroidă, la fel

și în plămâni) [98, 122].

Cercetarea postmortem a tiroidelor pacienţilor decedaţi în urma infecţiei cu SARS-CoV-2 a atestat prezenţa unei tiroidite infiltrative în 22% dintre cazuri [144]. Cercetătorii afirmă că această infiltraţie este „cronică”, fără să mai afirme dacă aceasta face parte din afectarea de tip autoimun a glandei tiroidei acelor pacienţi. Inflamaţia cronică a glandei tiroide aparţine de regulă tiroiditei Hashimoto. La astfel de cazuri nu s-a atestat inflamaţia glandelor suprarenale [25, 26, 71, 87, 221].

O altă analiză morfopatologică a glandei tiroidei a atestat distrugerea epiteliilor foliculare și exfolierea celulelor epiteliale. Au fost obținute dovezi privind distrugerea celulelor parafoliculare, producătoare de calcitonină. Alt studiu a descris deformarea, creșterea și distrofia celulelor foliculare, precum și reducerea cantităţii de tiroglobulină din celulele epiteliale foliculare [106].

Studiile privind funcţia tiroidiană la pacienţi infectaţi cu SARS-CoV-1 au arătat scăderea fT3 și fT4 la 94%, respectiv la 46% dintre pacienţi, nivelurile serice ale TSH au fost, de asemenea, scăzute. Astfel, diagnosticul clasic de hipotiroidism nu a putut fi susţinut [25], însă apare evident că acești pacienţi au avut hipotiroidism cuaternar [26] sau ceea ce se mai numește *euthyroid sick syndrome*. Unii cercetători au presupus formă de hipotiroidism secundar, adică de cauză hipofizară, fără a aduce date suplimentare pentru susţinerea acestui diagnostic. Unele studii arată că 3% dintre pacienţii cu COVID-19 aveau anterior diagnosticului o afecţiune tiroidiană [144]. Prevalenţa de 3% este extrem de mare faţă de cea de 1% regăsită în mod curent în populaţie [26], sugerând că pacienţii cu o boală tiroidiană se infectează mai frecvent decât alţi pacienţi cu virusul SARS-CoV-2.

Într-un studiu recent [102], unde au fost incluși 50 de pacienţi cu COVID-19, a fost evidenţiată scăderea TSH la 56% dintre pacienţi. Cercetătorii au propus apariţia hipertiroidismului, deși clinic poate fi vorba și de hipotiroidism secundar, prin hipofiză.

Un alt studiu recent din Milano [169] a identificat o boală tiroidiană la 25,7% dintre pacienţii cu COVID-19 (n=287). Dintre ei, 20-25% au prezentat hipertiroidie și 5% hipotiroidie. Subiecţii cu hipertiroidie au demonstrat un nivel crescut al IL-6. Conform acestui studiul, nu rezultă dacă pacienţii prezentau o afecţiune a glandei tiroide anterior îmbolnăvirii cu SARS-CoV-2. Nu se cunoaște dacă pacienţii aveau hipotiroidism primar nediagnosticat anterior, hipotiroidism central tranzitoriu sau *euthyroid sick syndrome.* Autorii cercetării sugerează că IL-6 ar putea avea un rol important în provocarea hipertiroidismului. Din punct de vedere al abordării terapeutice este de a distinge dacă bolnavul are *euthyroid syck syndrome*, fiindcă acest sindrom apare odată cu apariţia hipotiroidismului, dar este însoţit de

sindromul hipercatabolic, caracteristic hipertiroidismului.

Mecanismul admite conversia tiroxinei spre *reverse*-T3, și nu T3, așa cum în mod obișnuit se produce și activarea unei monodeiodinaze diferită de cea clasică. Acesta este de fapt un mecanism de protecţie celular împotriva stărilor de șoc sau de evoluţie a bolii în faza critică. Astfel de evoluţie provoacă stres, consum proteic masiv, pierderea capacităţii de apărare. Celulele organismului uman reacţionează prin scăderea efectului hormonului puternic catabolic – tiroxina. Tratamentul hormonal al unei astfel de situaţii este cu glucocorticoizi, și nu se administrează tiroxină sau triiodotironină. Este necesar de a identifica care este măsura acestui mecanism, atunci când TSH 12-13 scade în condiţia asocierii infecţiei cu SARS-CoV-2. Micșorarea concentrației de TSH prezintă un mecanism de protecţie și duce la scăderea concentrației de T4 și T3. Cu toate acestea, scăderea TSH poate fi un semn biologic de afectare a hipofizei [98, 106].

Infecția cu SARS CoV-2 afectează orice persoană, evident afectează organele interne și inclusiv glanda tiroidă. Caracteristic este că afectează persoanele la orice vârstă, preponderent cele de vârsta a treia, dar sunt riscuri de infecție și a persoanelor tinere și a celor cu riscuri metabolice, cu sindromul metabolic și cu multiple comorbidități [91]. Anume persoanele cu riscuri majore pot face forme medii și grave de maladie COVID-19, iar în consecință și schimbările, sechelele în organele parenchimatoase, inclusiv glanda tirtoidă cu dezvoltarea preponderent de insuficiență [84, 99]. Sunt foarte semnificativ și dereglările imunodeficiențelor metabolismului în general. Până în prezent nu sunt date concludente de corelație directă dintre afectarea infecțioasă a glandei tiroide cu formele clinice ale bolii COVID-19, dar aceasta necesită criterii speciale. Nu au fost identificate și corelațiile la bolnavii cu tirioidopatii, operații, tumori benigne în procesul bolii și infecției cu SARS CoV-2. Este evident că boala autoimună, hipotiroidita, tiroidita Hashimoto, nu au sisteme neapărat imunocompromise, deci nu ar prezenta riscuri pentru infecția SARS CoV-2, dar totuși aceste probleme prezintă actualitate științifică [104, 125].

Literatura de specialitate specifică, ca persoanele cu sistemul imunitar compromis – cu leucemii, HIV-SIDA, cei cu boli sistemice ce administrează hormoni, steroizi, medicamente imunostimulatoare, cu scleroză multiplă, cei ce urmează polichimioterapie, în perioada post-transplant au însă riscuri crescute pentru infecția cu SARS CoV-2 și, evident, a metabolismului și a glandei tiroide [182].

Unii autori argumentează necesitatea studierii influenței SARS CoV-2 asupra metabolismului proteinelor, a imunoglobulinelor și potențialului antioxidant al organismului, corelat cu funcția și ecostructura glandei toroide în perioada post-COVID-19 [229, 247].

Dacă în literatură sunt informații minime în domeniul afectării de către/și SARS CoV-2 a sistemului respirator, preponderent al plămânilor, lucrări științifice, care ar demonstra schimbările fiziologice, patofiziologice, morfologice ale glandei toroide, ce are un rol hotărâtor în metabolismul organismului, ar necesita corectări urgente special orientate, dat fiind și aspectele de imunomodulare, a problemelor și administrarea preparatelor cu activitate metabolică activă. Totodată cercetătorii subliniază, că stresul oxidativ, care are un rol deosebit în potențarea proceselor inflamatorii, inclusiv virale pe fundal de determinare a proceselor metabolice existente, a tiroiditelor, diabetului zaharat, a hipetensiunii arteriale, a obezității, necesită o corectare specială concomitent cu funcția glandei tiroide [173, 174, 184].

Unii autori atestă în concluziile sale, că în urma dezvoltării schimbărilor post-COVID-19 ale glandei toroide se dezvoltă tiroidita subacută, care se întâlnește mai frecvent la femei, decât la bărbați. Savanții o denumesc ca proces post-viral. Autorii subliniază că hipofuncția glandei toroide este însoțită de procesele de regenerare celulară incompletă și depinde preponderent de specificul proceselor autoimune și de implicarea celulelor HLAB35 [2, 247]. Tiroidita subacută este, în unele cazuri, o reactivare a patologiei tiroidiene preexistentă, dar și poate fi un proces post-COVID-19. Acest sindrom post-COVID-19 este mai predominat în timpul de 17-40 zile după infecția COVID-19 [182, 184].

Alți savanți autohtoni subliniază ideea interrelației dintre infecția SARS CoV-2 și glanda tiroidă, subliniază interconexiunea complexă prin intermediul hormonilor și moleculelor imunomodulatoare. Sunt aduse doveză, că bolnavii cu patologiile tiroidei fac mai frecvent forme grave a maladiei COVID-19 [2].

Cercetătorii subliniază posibilitatea dezvoltării diferitor patologii post-COVID-19 a glandei tiroide așa ca tiroidita subacută, recurentă, inflamația sistemică, stresul oxidativ, dezvoltarea nodulilor tiroidieni, inclusiv a tumorilor maligne [176]. Alți autori, argumentează că nu au dovezi care ar atesta că persoanele cu toroidita autoimună Hashimoto au un risc crescut de infecție COVID-19, subliniind că partea sistemului imun care este responsabilă de bolile tiroidiene autoimune este separată de sistemul imun care este responsabil de lupta contra infecțiilor virale [2, 239].

Unii autori descriu tulburările tiroidiene sub aspectul ASIA-tiroidita subacută și boala lui Graves, sindromul autoimun/inflamator și interpretat post-vaccinare [239]. Alții subliniază aspectul interrelațiilor hormonale, corelația glandei toroide cu boala Adisson, afectarea glandelor suprarenale și procesele autoimune generalizate [242]. În literatura de specialitate se încearcă să se generalizeze problema COVID-19 și bolile endocrine, cu specificarea selectivă a rolului glandei și a proceselor de infecție cu SARS CoV-2. Se specifică problema sistemică

– procesul autoimun, imunitatea, riscurile, afectarea altor organe etc. [66, 70, 72].

Analizând literatura de specialitate [86, 186] este descris probabil primul caz de tiroidită virală cu SARS-CoV-2 de la nivel mondial, din iulie 2020, la o pacientă în vârstă de 18 ani din Milano, cu modificări tipice, dar cu teste de inflamaţie mult supresate faţă de pacienta din România: VSH=90 mm/h, Proteina C reactivă=7 mg/dl, pacienta fiind diagnosticată cu COVID-19, iar peste 15 zile de evoluţie a dezvoltat tiroidită. Mattar și colaboratorii, descrie cazul unui bărbat de 34 de ani din Singapore, cu o evoluţie a proteinei C reactive neobișnuită: la început, la internare a fost mică, de 12 mg/dl, pentru ca să devină 122 mg/dl după cinci zile de internare (în ziua a noua de evoluţie a bolii). Fără a susţine diagnosticul de tiroidită virală, autorii afirmă faptul că există posibilitatea ca pacienţii cu COVID-19 să aibă o formă atipică de tiroidită. Această afirmație a fost făcută conform observaţiei: în 15% dintre cazurile severe de COVID-19, pacienţii au atestat hipertiroxinemie cu hipo-TSH.

Astfel putem concluziona că, SARS-CoV-2 este un virus cu o mare versatilitate, nu atacă doar tractul respirator, ci și glandele endocrine, cea mai vizată fiind glanda tiroidă, deoarece glanda tiroidă poate fi afectată direct, prin apariția unei tiroidite virale cu SARS-CoV-2 [195].

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Literatura de specialitatea privind anatomia și fiziologia glandei tiroide, descrie sinteza, secreția, transportul și metabolismul hormonilor tiroidieni, mecanismele de reglare a funcției glandei tiroide, precum și efectele hormonilor tiroidieni.

2. Cercetările efectuate descriu cu argumente științifice aspectele anatomice și funcționale ale glandei tiroide asupra metabolismului proteic, glucidic și lipidic, precum și afecțiunile inflamatorii ale glandei tiroide, leziunile și clasificarea lor, formațiunile tumorale și diferențierea lor.

Analiza surselor bibliografice relevante la tema tezei a permis de a formula **problema de cercetare** care a fost pusă în fața acestei lucrări: determinarea modificărilor fiziologice și eco-morfologice la subiecții cu schimbări ale glandei tiroide în perioada pre- și post-COVID-19 și elaborarea unor mecanisme și metode de readaptare fiziologică a metabolismului glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

2. MATERIAL ŞI METODE DE CERCETARE

Investigaţiile, rezultatele cărora sunt prezentate în această lucrare au fost realizate pe parcursul anilor 1990-2021.

2.1. Caracteristica generală a cercetării şi proiectarea eşantionului de cercetare

2.1.1. Metodologia cercetării

Cercetarea actuală reprezintă un studiu transversal-descriptiv, care a fost realizat în cadrul Clinicilor AMT Centru, AMT Botanica și în cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (IFS). Unitatea de studiu a fost unii subiecți examinați clinic, ultrasonografia glandei tiroide în perioada relativ satisfăcătoare, la examenul profilactic, dar și în perioada de reconvalescență post-COVID-19. Cercetarea a fost realizată în conformitate cu Designul studiului adoptat de Comisia de Etică a Cercetării Științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (Avizul Comisiei de Etică a Cercetării Științifice a IFS (Proces verbal nr. 15 din 25.02.2021)) (Anexa 12). S-au folosit și datele acumulate din anchetele de studiu și din Biroul de Statisică a CSP a ANSP a MSRMPS.

A fost efectuat studiul descriptiv, conform eșantionului de studiu, dar și studiul selectiv în conformitate cu Programul Epi-INFO 7.2.2.6 pentru studiu transversal în coformitate cu următorii parametri și evidențierea a unui număr de 5705 subiecți cu patologiile glandei tiroide pe parcursul anilor 1990-2002. În legătură cu studierea consecințelor post-COVID-19 au fost examinați 496 subiecți, care în 2018-2019 erau fără afecțiuni ale glandei tiroide, iar pe parcursul anilor 2020-2021 aceiași subiecți cu consecințe post-COVID-19. Din 496 de subiecți, 3 subiecți au plecat peste hotare, iar 11 subiecți au refuzat (nu s-au prezentat). Din care stratificarea proporţională după COVID-19 a fost efectuată la o lună, la 6 luni și 12 luni la 482 de subiecți.

Cercetările au fost realizate în următoarele etape:

1. Elaborarea programului şi planului cercetării, determinarea eşantionului de studiu;
2. Prelucrarea statistică a materialului;
3. Analiza rezultatelor, elaborarea concluziilor şi recomandărilor practice.

Designul studiului este prezentat în Figura 2.1.

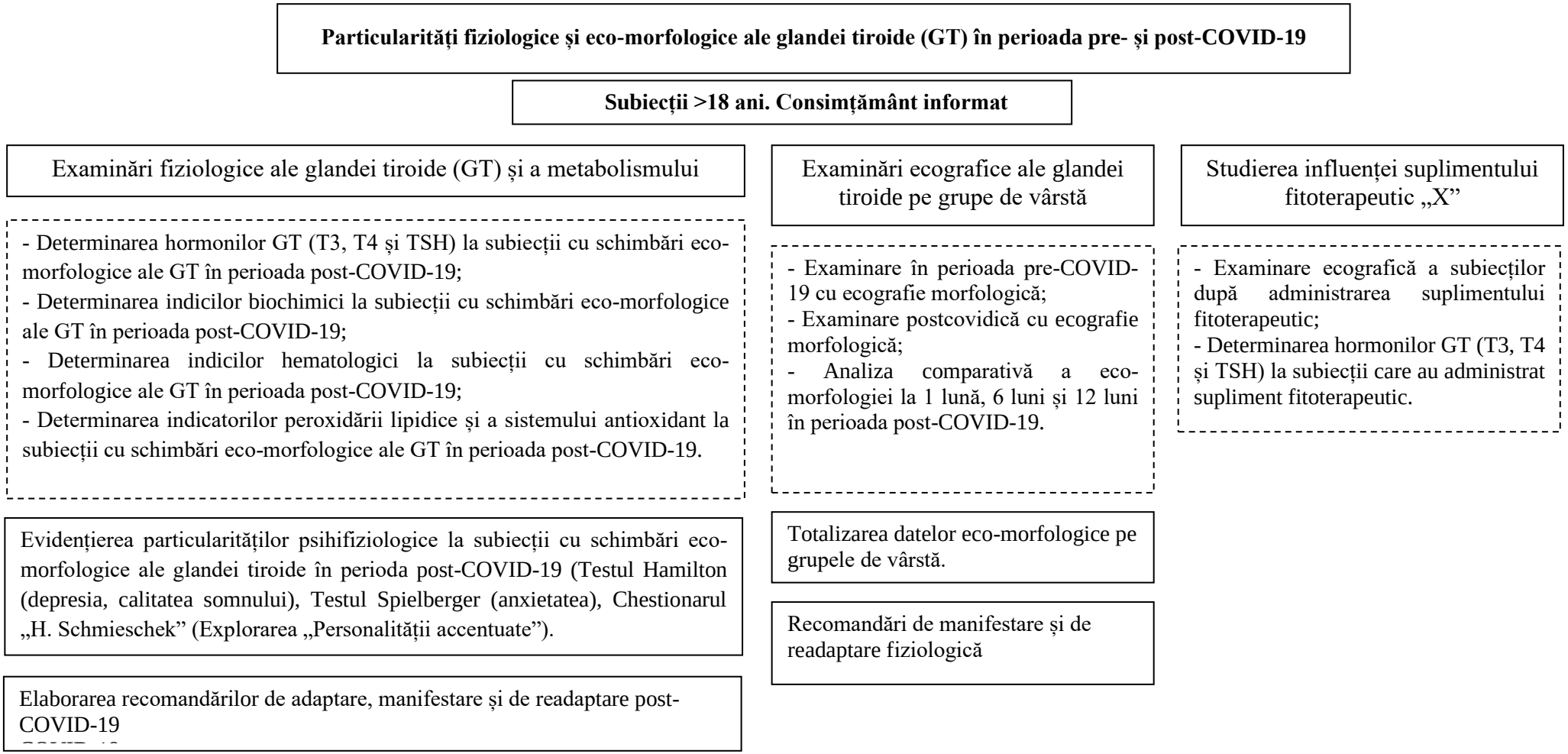


Fig. 2.1. Designul studiului

Criteriile de includere în studiu:

1. Respondenți, subiecți cărora li s-a efectuat examenul ultrasonografic în perioada anilor 2020-2021, care au suportat maladia COVID-19, au fost examinați la o lună, la 6 luni și 12 luni în perioada post-COVID-19;

2. Respondenți cu vârsta >20 ani și <60 ani;

3. Respondenți care au dat acordul informat;

4. Respondenți care au fost examinați ultrasonografic și confirmați cu COVID-19;

5. Acordul respondenților pentru procesarea datelor medicale și personale.

Criteriile de excludere:

1. Respondenți care au solicitat excluderea din studiu la orice etapă de studiu;

2. Respondenți cu vârsta <20 ani și >60 ani;

3. Respondenți cu fonul somato-funcțional deteriorat pe fondal de maladii concomitente în faza de sub- și decompensare.

2.1.2. Caracteristica eșantionului de studiu

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 15 000 subiecți (în anii 1990-2002) (Tabelul 2.1.), dintre care 5705 cu afecțiuni ale glandei tiroide și 482 (100%) subiecți (2018-2021) (Tabelul 2.2.), care reprezintă subiecții examenului ecografic în Cabinetul USG, din Registrele instituțiilor medicale.

Tabelul 2.1. Repartizarea bolnavilor examinaţi cu afecţiuni ale glandei tiroide în dependenţă de vârstă și gen în perioda pre-COVID-19

Examinaţi			Femei			Bărbaţi		
	abs	%	abs	% din		abs	% din	
				3009	5705		2696	5705
Pînă la 20 ani	518	9,1	250	8,3	4,3	258	9,6	4,5
21-30	720	12,6	397	13,2	7,0	323	12,0	5,7
31-40	1315	23,1	676	22,5	11.8	683	25,3	12,0
41-50	1314	23,1	680	22,6	11,9	622	23,1	10.9
51-60	1287	22,6	701	23,3	12,3	564	20,9	10,0
Peste 61	551	9,7	305	10,2	5,3	246	9,1	4,6
Total	5705	100	3009	100	52,6	2696	100	47,4

Tabelul 2.2. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de gen și grupa de vârstă În perioda post-COVID-19

Vârsta (ani)	Total		Femei		Bărbați	
	abs	p±ES%	abs	p±ES%	abs	p±ES%
≥ 20	12	2,48±0,8	8	66,6±2,5	4	33,33±2,5
20-30	58	12,03±1,1	30	51,72±2,3	28	48,27±2,9
30-40	87	18,04±2,2	46	52,87±3,7	41	47,12±3,4
40-50	151	31,32±2,3	78	51,65±2,9	73	48,34±4,8
50-60	174	36,12±2,6	89	51,14±3,7	85	48,85±4,7
Total	482	100	256	53,11±4,1	226	46,89±3,9

Grupele de vârstă medie 20-60 ani. Bărbați – 226 (46,89±2,8) și femei – 256 (53,11±3,7). Caracteristica subiecților a arătat predominarea vârstei între 40-50 ani și 50-60 ani, dintre care bărbați 158 (70%) și femei 167 (65%).

Eșantionul a fost planificat și determinat de studiile efectuate. Studiul descriptiv, conform volumului eșantionului reprezentativ și studiul selectiv. Eșantionul reprezentativ a fost calculat în Progranul EPI-INFO7.2.2.6., Compartiment „State Gade Sample Size and Power" pentru studiu transversal în baza parametrilor: populația – numărul de infectați cu COVID-19 în Republica Moldova, la moment 187847, frecvența 2 la 100, eroarea admisă ES=1,0%, design efect – 1,5, rezultat 99,9%, ii n=10,0% de non-răspuns n=326. Dat fiind continuarea infectării a fost determinat numărul de 482 de subiecți pentru cercetare.

2.2. Metodele de cercetare a fiziologiei și metabolismului glandei tiroide

2.2.1. Metoda de determinare a hormonilor tiroidieni

Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga", IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală și Synevo. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit valorile de referință aprobate de laboratoarele respective. Hormonii glandei tiroide (T3, T4, TSH) s-au efectuat cu ajutorul analizatorului cobas 6000 prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

Hormonul tiroidian AT-TG la un test de sânge face posibilă evaluarea necesității unei examinări, unde este evaluate starea corpului în timpul dezechilibrului hormonal, funcționarea defectuoasă a glandei tiroide, dezvoltarea sau inhibarea proceselor de cancer.

Indicațiile pentru analiză pot fi o deteriorare a stării de bine sub formă de manifestări, în cazul nostru stare post-COVID-19: oboseală, oboseală constantă; tulburări de somn, insomnie; apatie, letargie, depresie; nervozitate, modificări cauzale ale dispoziției; febră bruscă sau

frisoane, înroșire; o senzație de „forfotă” în gât, o schimbare a vocii; o creștere a dimensiunii glandei tiroide; dermatita, deteriorarea plăcilor unghiilor și a liniei părului.

Diagnosticul la timp face posibilă diagnosticarea în timp util a unei boli în curs de dezvoltare și luarea de măsuri preventive pentru tratamentul acesteia într-un stadiu incipient.

Anticorpii sunt sintetizați pentru a proteja împotriva agenților străini și a substanțelor nedorite pentru un metabolism biochimic normal. Cantitatea lor insuficientă sau excesivă este o caracteristică a tulburărilor sistemului imunitar. Depășirea limitei superioare de 4,1 UI/ml este un motiv de îngrijorare. Conținutul de tiroglobulină variază între 1,6-59 ng/ml sau 0-110 UI/ml. La pacienții post-COVID-19 se atestă în prima lună valori în limita normei sau o sporire nesemnificativă, în a 6-a lună – scădere și a 12-cea lună – o scădere ≤20 UI/ml.

2.2.2. Determinarea indicilor hematologici

Hemoleucograma şi numărul de trombocite au fost verificate prin metoda automat – analizator hematologic Abacus Junior (hemoglobina, eritrocitele, leucocitele, trombocitele, eozinofile, limfocite). Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) a fost apreciată prin metoda Westergren și prezintă o rată de sedimentare a hematiilor dintr-o probă de sânge cu anticoagulant, măsurată în timp de o oră.

2.2.3. Determinarea indicilor biochimici ai sângelui

În probele de serum pregătite, la spectrofotometrul microprocesor Star Dust MC-15, cu ajutorul setului test standard Dia Sys (Germania) au fost determinate concentraţia următorilor parametri biochimici: ureea, glucoza, proteinele totale, indicele protrombinic, timpul coagulării, ALT, AST, GGTP, bilirubina totală, bilirubina indirectă, albumina, creatinina, colesterolul, trigliceridele.

Metoda de determinare a glucozei. Schimbarea conţinutului de glucoză în sînge mărturiseşte despre viteza ei de oxidare aerobă în ţesuturile organismului în timpul activităţii musculare şi intensităţii de mobilizare a glicogenului în ficat.

Metoda: Testul enzimatic fotometric „CHOD-PAP” cu utilizarea glucozooxidazei.

Principiul determinării: Determinarea glucozei prin hidroliza enzimatică în prezenţa glucozooxidazei (GOD). Indicatorul colorat hinonimin se formează din fenol şi 4-aminoantipirin sub acţiunea peroxidului de hidrogen sub influenţa catalitică a peroxidazei (POD) (reacţia lui Trinder).

$$\text{Glucoza} + O_2 \xrightarrow{GOD} \text{Acid gluconic} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-Aminoantipirin} + \text{Fenol} \xrightarrow{POD} \text{Hinonimin} + 4H_2O \qquad (2.1)$$

Metoda de determinare a creatininei (CREAP). Creatinina – produs final format prin schimbul de proteine, se formează în ficat, apoi este eliminat în sînge. Participă la metabolismul energetic al ţesutului muscular. Determinarea creatinei se utilizează la diagnosticarea stării muşchior scheletici.

Metoda: creatina FS – test cinetic fără deproteinizare în conformitate cu metoda Jaffe.

Principiul determinării: în soluţie alcalină de azot, creatina formează produs de culoare roţie-portocalie. Schimbarea culorii pentru un timp stabilit este proporţională cu concentraţia creatinei în probă.

$$\text{Creatinină} + \text{Acid picrinic} \rightarrow \text{Creatinina complex picrat} \qquad (2.2)$$

Metoda de determinare a bilirubinei directe. *Metoda:* testul fotometric cu 2,4-dicloroanilină (DCA).

Principiul determinării: În mediu acid, în prezenţa 2,4-dicloroanilinei diazotată, bilirubina capătă o azolegătură de culoare roşie.

Metoda de determinare a bilirubinei totale. *Metoda:* testul fotometric cu 2,4-dicloroanilină (DCA).

Principiul determinării: În mediu acid, în prezenţa 2,4-dicloranilinei diazotată, bilirubina capătă o azolegătură de culoare roşie. Amestecul specific al detergenţilor face posibilă determinarea exactă a bilirubinei totale.

Metoda de determinare a aspartataminotransferazei (AST). *Metoda:* testul UV optimizat în corespundere cu recomandările IFCC (Federaţia Internaţională de Chimie Clinică şi Medicină de Laborator).

Principiul determinării:

$$\text{L-Aspartat} + \text{2-Oxoglutarat} \xleftrightarrow{AST} \text{L-Glutamat} + \text{Oxalacetat}$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xleftrightarrow{MDH} \text{L-Malat} + \text{NAD} \qquad (2.3)$$

Metoda de determinare a alaninaminotransferazei (ALT). *Metoda:* testul UV optimizat în corespundere cu recomandările IFCC (Federaţia Internaţională de Chimie Clinică şi Medicină de Laborator).

Principiul determinării:

$$\text{L-Alanine} + \text{2-Oxoglutarat} \xleftrightarrow{ALT} \text{L-Glutamat} + \text{Piruvat}$$

$$\text{Piruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xleftrightarrow{LDH} \text{D-Lalat} + \text{NAD}^+ \qquad (2.4)$$

Metoda de determinare a albuminei (ALB). *Metoda:* testul fotometric cu bromocrezol verde.

Principiul determinării: în mediu slab acid, albumina serică în prezenţa bromocrezolului

verde, schimbă culoarea indicatorului din galben-verzui în albastru-verzui.

Metoda de determinare a gama-glutamiltransferazei (GGTP).

Metoda: Testul cinetic fotometric în corespundere cu metoda Szasz / Persij (1974). Testul a fost standartizat după metoda în corespundere cu IFCC (Federaţia Internaţională de Chimie Clinică şi Medicină de Laborator). Rezultatele, conform IFCC, primite în rezultatul utilizării factorului special, sau în cazul lucrului cu calibratorul (TruCal U), au utilizat indicele de calibrare pentru metoda IFCC.

Principiul determinării: Gama-GT catalizează transferul acidului glutamic la acceptori, similar glicilglicinei în cazul dat. În rezultat se eliberează 5-amino-2-nitrobenzoat, concentraţia căruia poate fi măsurată la 405 nm. Mărirea absorbţiei la această lungime de undă este direct proporţională cu activitatea gama-GT.

$$\text{L-Gamma-glutamil-3-carboxi-4-nitranilid + Glicilglicin} \xleftrightarrow{Gama\text{–}GT} \text{Gamma-glutamil-glicilglicin + 5-Amino-2-nitrobenzoat} \quad (2.5)$$

Metoda de determinare a colesterolului (CHOL).

Metoda: Testul enzimatic fotometric „CHOD-PAP".

Principiul determinării: Determinarea colesterolului prin hidroliza enzimatică şi oxidare. Indicatorul colorat hinonimin se formează din fenol şi 4-aminoantipirin sub acţiunea peroxidului de hidrogen sub influenţa catalitică a peroxidazei (reacţia lui Trinder).

$$\text{Esterii colesterolului} + H_2O \xrightarrow{CHE} \text{Colesterol + Acid gras}$$

$$\text{Colesterol} + O_2 \xrightarrow{CHE} \text{Colestenon} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-Aminoantipirin + Fenol} \xrightarrow{POD} \text{Hinonimin} + 4H_2O \quad (2.6)$$

Metoda de determinare a trigliceridelor (TRIG).

Metoda: Testul fotometric cinetic cu glicerol-3-fosfatoxidaza (GPO).

Principiul determinării: Determinarea trigliceridelor după despărţirea enzimatică de lipoproteinele lipazei. Indicatorul colorat hinonimin se formează din 4-clorfenol şi 4-aminoantipirin sub acţiunea peroxidului de hidrogen sub influenţa catalitică a peroxidazei.

$$\text{Trigliceride} \xrightarrow{LPL} \text{Glicerina + Acid gras}$$

$$\text{Glicerina} + ATP \xrightarrow{GK} \text{Glicerol-3-fosfat} + ADP$$

$$\text{Glicerol-3-fosfat} + O_2 \xrightarrow{GPO} \text{Dihidroxiaceton fosfate} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-Aminoantipirin + 4-Clorofenol} \xrightarrow{POD} \text{Hinonimin} + HCl + 4H_2O \quad (2.7)$$

Metoda de determinare a ureei.

Metoda: Test UV fermentativ „Urea – dehidrogenaza".

Principiul determinării:

$$\text{Urea} + 2H_2O \xrightarrow{Ureaza} 2NH_4^+ + 2HCO_3^-$$

$$\text{2-Oxoglutarat} + NH_4^+ + \text{HADH} \xrightarrow{GLDH} \text{L-Glutamate} + NAD^+ + H_2O \quad (2.8)$$

GLDH:Glutamatdehidrogenaza.

Metoda de determinare a proteinelor totale.

Metoda: Testul fotometric în corescundere cu metoda biuret.

Principiul determinării: În mediul alcalin, proteina cu ionii de cupru formează un complex de culoare albastru-violet. Densitatea optică este direct proporţională concentraţiei de proteină. Determinarea proteinei se poate efectua după schemele bireagente şi/sau monoreagente în dependenţă de setul ales.

Indicele Protrombinic a fost apreciat prin metoda coagulometrică și măsurat în procente. Raportul protrombinic a fost convertit în INR (International Normalized Ratio) conform formulei: INR = (PTpacient/PTplasma normală)^ISI.

Timpul coagulării a fost determinat prin metoda lamelei. Pentru masurarea timpului de coagulare, sângele este aplicat pe lamă din sticlă, care apoi este introdusă într-o cutie Petri și menținută la 37°C. Timpul necesar este măsurat până la coagularea sangelui.

2.2.4. Determinarea probei cu timol

Pentru confirmarea procesului de fibroză s-a folosit și proba cu timol. Această probă colectată din sânge are un spectru larg, dar principalul, că arată dacă are loc procesul de fibroză. Indicatorul este convertit în unitățile Maclagan (UML). În normă indicele probei cu timol este de la 0-4 unități pentru toate genurile și vârstele, dar unele laboratoare consideră 4 sau 5 unități S-H ca limită superioară a normei. Cresterea indecelui probei cu timol înseamnă patologie. Rezultatele testului medicilor de laborator sunt următoarele: testul este pozitiv sau testul este negativ. Uneori este posibilă indicarea gradului de creștere. Este exprimat în numărul de „cruci” sau unități (cu o normă de la 0 la 5). În cazul leziunilor acute ale hepatocitelor datorate acțiunii citopatice (distructive) a virusurilor, eșantionul este brusc pozitiv. Dacă apare hepatită cronică, rezultatele testului timol pot fi în limite normale sau ușor crescute.

Până a apărea pandemia COVID-19, proba cu timol se folosea mai frecvent în patologia ficatului: hepatite, hepatite toxice, ciroză hepatică, diferite tulburări autoimune, malerie. Dar această proba și-a arătat aportul și la infectiile virusologice și la HIV, deoarece în rezultatul proceselor de inflamație apare țesutul fibros

Se atestă că organismul uman cu procesul de fibrozare, reacționează ca o izolare a unui focar de inflamație de la țesutul adiacent și de la sistemul vascular. Înlocuirea țesutului inflamat

cu fibroză, duce cu timpul de la disfuncție și până la pierderea funcțiilor specifice ale organului afectat. Procesele de fibrozare depind de reacția organismului, imunitate, și de agresivitatea bolii care duce la formarea diferitor procese de fibrozare, a cicatricilor. Proba de timol din sânge depinde de gradul de modificare finală a proteinei serice.

O încălcare a compoziției proteice a sângelui cauzată de alte motive duce, de asemenea, la un rezultat pozitiv al probei. Acest lucru se datorează faptului că ficatul răspunde la inflamație, distrugerea țesuturilor de orice localizare. În prezența unor astfel de procese, conținutul relativ de albumină în organism scade, deoarece globulinele încep să fie sintetizate intens pentru răspunsul imun.

2.2.5. Determinarea statutului imun

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor (Ig) A, G, M a fost efectuată după metoda imunodifuziei simple [61].

2.2.6. Metode de evaluare a indicilor peroxidării lipidice și activității antioxidante

Indicii POL/SAO au fost apreciați prin determinarea nivelului HPL-timpurii, HPL-intermediari, HPL-tardivi în faza hexanică și izopropanolică, DAM și, respectiv, a AAT în fazele hexanică și izopropanolică, SOD, Catalazei, GR în Laboratorul de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”, șef de laborator, dr. hab. șt. med., prof. universitar D-nul Valentin Gudumac.

Ca specimen a fost folosit sângele venos, în cantitate de 3 ml, care a fost centrifugat, iar plasma obținută a fost investigată instant sau păstrată la-200 C până la utilizare. În calitate de aparat s-a folosit spectrofotometrul СФ-40 (ЛОМО-Россия), cu utilizarea setului standard de reactive IBL (Germania). Produșii POL: primari (HPL-timpurii sau diene conjugate), secundari sau intermediari (HPL-intermediari sau triene conjugate) și finali (HPL-tardivi sau baze Schiff), cu înregistrarea separată a lipoperoxizilor în fazele hexanică (peroxidarea compușilor hidrofobi-lipidelor neutre și a altor substanțe hidrofobe) și în faza izopropanolică (peroxidarea fosfolipidelor și a altor compuși hidrofili) s-au determinat în conformitate cu metoda lui Galactionova L. P. ș.a.; DAM-prin utilizarea procedeului descris de Livovscaia E. I. ș.a.; dozarea activității antioxidanților hidrofobi nepolari și hidrofili polari-conform procedeelor descrise de Kostiuc V. A. ș.a. și Livovscaia E. I. ș.a; activitatea SOD-conform procedeelor descrise de Nishikimi M.; activitatea Catalazei-prin procedeul descris de Koroliuc M. A.; activitatea GR - conform procedeului descris de Vlasova S. N. (Tabelul 2.3.). Metodele susnumite au fost utilizate în modificarea lui Gudumac V. ș.a. [17].

Tabelul 2.3. Metode de evaluare a parametrilor POL/SAO utilizate în studiu

Parametrii	Metoda utilizată	Autorul, sursa
HPL-timpurii (diene conjugate), **HPL-intermediari** (triene conjugate) **HPL-tardivi** (baze Shiff). faza hexanică și izopropanolică	Principiul se bazează pe măsurarea DO a ambelor faze (he-xanică și izopropanolică) la spectrofotometru, la 220, 232, 278 și 400 mm, iar rezultatele se exprimă în unități convenționale relative: conținutul relativ de diene congugate =DO_{232}/DO_{220}, triene conjugate=DO_{278}/DO_{220}, baze Shiff= DO_{400}/DO_{220}.	Галактионова Л П. и др. 1998 [39].
DAM	Principiul metodei se bazează pe determinarea spec-trofotometrică a complexului trimetinic format în rezultatul interacțiunii DAM cu acidul tiobarbituric.	Львовская Е.И. и др. 1991 [48].
AAT- faza hexanică și izopro-panolică	Principiul metodei se bazează pe determinarea cantității de 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH).	Львовская Е.И. и др. 1991 [48]. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. 1984 [46].
SOD	Principiul metodei se bazează pe inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD.	Nishikimi M., Appaji N., Yagi K. 1972 [196]. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. 1983 [43]. Матюшкин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. 1991 [50].
Catalaza	Determinarea activității Catalazei este bazată pe proprietatea ei de a scinda molecula de H_2O_2 în H_2O și O_2, acest fenomen fiind estimat spectrofotometric prin monitorizarea gradului decolorării compusului format din H_2O_2 cu molibdanul de amoniu.	Королюк М.А. и др. 1988 [45].
GR	Principiul metodei este bazat pe aprecierea nivelului de glutation redus format în rezultatul reacției enzimatice, pentru care se folosește 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoat, iar produsul reacției (2-nitro-5-benzoatul) se determină fotometric la 405 mm.	Власова С.Н., Шабунина Е.И., Перес-Легина И.А. 1990 [38].
Ceruloplasmina	Principiul metodei se bazează pe faptul, că acest component al plasmei sangvine, posedând proprietăţi oxidative, catalizează reacţia de oxidare a unor poliamine, inclusiv a pfenilendiaminei. În rezultatul reacţiei se formează compuşi de culoare albastră-violetă, intensitatea cărora corelează cu activitatea enzimei şi se estimează spectrofotometric. Calculul cantităţii de ceruloplasmină se efectuează utilizând curba de calibrare şi se exprimă în miligrame la 1 L de ser (mg/L).	

2.3. Examenul ultrasonografic al glandei tiroide

Examenul ultrasonografic (USG) a subiecților cu trimitere de la medici a fost efectuat cu aparatul ALOKA, TOSHIBA (Japonia), Philips EnVisor HD7XE (Philips, Germania) și SAMSUNG cu utilizarea sondei liniare cu frecvenţa 7-12 MHz.

Au fost appreciate: amplasarea, dimensiunile, volumul, conturul, ecogenitatea glandei şi structura ţesutului glandular, prezenţa sau lipsa formaţiunilor solide sau chistice în ţesutul glandular.

2.4. Metoda de obținere a suplimentului alimentar fitoterapeutic

Modul de preparare a suplimentului alimentar include următoarele etape: a) procurarea extractelor; b) cântărirea extractelor; c) amestecarea extractelor; d) condiţionarea amestecului de extracte în capsule operculate de marimea nr.1; 5 e) ambalarea capsulelor în blister.

Extractele uscate au fost procurate de la întreprinderea XI'AN LONGZE BIOTECHNOLOGY CO.LTD, cu adresa: 601 Room, 2, YiCui Commercial Buiding 1, No.10 TangYan South Road, Xi'an High-tech Zone, Xi'an City, ShaanXi, China, Tel: 86-29-68723768-806, Mobile Phone: 13259900498, Email:longze@bestbilberry.com. Extractele uscate sunt în 10 raport de 10:1.

Cântărirea extractelor uscate se efectuează cu balanţa electronică cu precizie 1,2 X 2410. Amestecarea extractelor se efectuează în malaxorul universal W300 şi se amestecă până la omogenizarea completă a extractelor.

Condiţionarea amestecului din extracte uscate se efectuează cu maşina de umplere a 15 capsulelor; utilaj semi-automat pentru dozarea şi condiţionarea amestecului de extracte uscate în capsule operculate nr.1 - JTJ-IV. Ambalarea capsulelor în blister se efectuează la automatul de ambalare în blister DPB-140. Ca materiale de ambalare se folosesc 2 folii: pelicula de PVC şi folia de aluminiu. Se ambalează câte 10 capsule în blister. 20

Exemplu concret de realizare a unei capsule. Se cântăresc câte 22,0 mg extract uscat din seminţe de amarant, 22,0 mg extract uscat din partea aeriană de cornet, 18,0 mg extract uscat din coajă de nucă, 16,0 mg extract uscat din partea aeriană de ciulin de lapte, 15,0 mg extract uscat din frunze de pelin şi 7,0 mg extract uscat din partea aeriană de leuzea. 25

Apoi cu ajutorul malaxorului universal W300 se amestecă până la omogenizarea completă a extractelor, după care se efectuează condiţionarea amestecului din extracte uscate cu maşina de umplere a capsulelor operculate nr.1 - JTJ-IV şi se ambalează în blister cu dispozitivul de tip DPB-140.

Capsulele obţinute se prezintă de mărimea nr.1, operculate de formă cilindrică, cu capete

30 emisferice, cu suprafaţa netedă, lucioasă (vegetale). Conţinutul capsulei: pulbere de culoare galbenă până la verzuie cu inserări de culoare neagră, cu miros şi gust amărui, specific plantelor utilizate.

Valoarea energetică şi nutritivă a capsulei.

Pentru capsula nr.1 35:

- Valoarea energetică: 0,29 kcal/caps.
- Glucide: 0,044 g/caps.
- Proteine: 0,01 g/caps.
- Fibre: 0,005 g/caps.

Capsulele se administrează per os cu o cantitate suficientă de lichid (aproximativ 150-200 40 ml de apă) cu 15 min, înainte de masă.

Supliment alimentar fitoterapeutic pentru restabilirea eutiroidiei după infecţia virală SARS-CoV-2, include extracte uscate din (în %mas.):

- seminţe de amarant – 22,0;
- partea aeriană de cornet – 22,0;
- coajă de nucă – 18,0;
- partea aeriană de ciulin de lapte – 16,0;
- frunze de pelin – 15,0;
- partea aeriană de leuzea – 7,0.

2.5. Metodele de procesare matematico-statistice şi de analiză a rezultatelor obținute

Prelucarea matematico-statistică s-a efectuat prin metoda de analiză cu implicarea indicatorilor relativi, calcularea ratelor, indicatorilor de proporție și raport, gruparea și sistematizarea datelor primare, media aritmetică și marja de eroare, devierea standard etc.

Evaluarea cantitativă a valorilor și parametrilor investigați au fost evaluate științific cu analiza mediilor aritmetice și erorile lor.

La prelucrarea statistică s-a aplicat un set de operaţii efectuate prin procedee şi tehnici de lucru specific:

- sistematizarea materialului faptic brut. S-a realizat prin procedee de centralizare şi grupare statistică, după parametri şi niveluri, în urma cărora s-a obţinut indicatorii primari şi seriile de date statistice;
- calcularea indicatorilor derivaţi în funcţie de forma de repartizare cu exceptarea valorilor excepţionale şi anume, indicatorii centrali, dispersiei şi variaţiei, indicatorii intensivi şi extensivi, coeficientul Student;

- măsurarea gradului de intensitate a legităţilor statistice s-a efectuat, folosind coeficientul de corelaţie;
- estimarea parametrilor şi verificarea ipotezelor statistice s-a efectuat, folosind prin calcularea erorilor, criteriului "t" şi gradului de veridicitate "p";
- prezentarea datelor statistice s-a realizat prin procedee tabelare şi grafice.

Concludenţa diferenţelor dintre valorile medii ale parametrilor studiaţi în diferite loturi s-a determinat folosind criteriul *t-Student.* Rezultatele obţinute în urma investigaţiilor de program au fost procesate computerizat prin metode de analiză variaţională, corelaţională şi discriminantă iar gradul de concludenţă al relaţiilor corelative dintre parametrii evaluaţi s-a realizat după coeficientul de corelaţie r.

Examenarea scanării multiple s-a efectuat potrivit matriţei distanţelor euclidiene elucidate prin repartiţia valorilor în spaţiul n-metric tridimensional. Evaluarea multifactorială corelațională *ANOVA* determină gradul de corelație între factori şi valoarea procentuală a diferitor factori-independenţi și dependent. Importanța acestui test este realizarea comparațiilor în aceiași perioadă cu parametri a mai multor loturi iar răspunsurile au fost estimate statistic veridice atunci când $p<0,05$. Rezultatele primite au fost procesate cu ajutorul IBM/PC, prin intermediul softurilor de prelucrare statistică "Statistical Package for the Social Sciences" SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și "GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

2.6. Chestionarele de studiu

Trăsăturile de personalitate joacă un rol important în explicarea diferențelor interindividuale în ceea ce privește stilurile de adaptare la solicitările stresante, specifice vieții și activității. Ținând cont că glanda tiroidă prima reactionează la stres, infecții șli intoxicații, am folosit metodele Hamilton, Spielberger și altele, care sunt metode clasice folosite de mulți savanți, inclusiv și de academicianul Furdui T., deoarece fonul stresant face ca să fie afectată nu numai funcția diferitor organe, dar și a glandei tiroide. O situație stresantă este evaluată și trăită în mod diferit de o persoană sau alta, rezistența la stres fiind dependentă de anumite particularități din sfera personalității. Includerea acestora în teză a fost necesară datorită acțiunii negative a stresului asupra organismului uman în perioada COVID-19.

Dereglarea funcției glandei tiroide poate afecta în totalitate starea de sănătate, de aceea a fost oportun de a evidenția particularitățile psihofiziologice în perioda post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide cu scopul ameliorării urmărilor nefaste ale acestei maladii asupra capacităților cognitive.

La colectarea materialului factologic pentru cercetarea psihodiagnostică am utilizat:

1) Chestionarul caracterologic (H. Leonhard, H. Schmieschek, 1975) (Anexa 6).
2) Chestionarul Hamilton pentru aprecierea prezenței și gradului de depresie (Janet B.W. Williams, 1988) (Anexa 5).
3) Chestionarul Spielberger pentru aprecierea nivelului anxietății (1970) (Anexa 7).

Chestionarul caracterologic „Personalități accentuate" (H. Leonhard, H. Schmieschek) determină manifestările caracterologice dominante. El este alcătuit din 88 întrebari la care o persoana poate raspunde cu DA sau NU, dupa cum conținutul fiecarei întrebari se potrivește cu dispozițiile, modul de a gândi și reacțiile sale. Întrebarile randomizate, cotează pentru zece grupe de trăsături care pot fi accentuate în personalitatea unui individ:

– Grupa I, cu 12 întrebări, se referă la demonstrativitate.
– Grupa a II-a, cu 12 întrebări, se referă la hiperexactitate.
– Grupa a IH-a, cu 12 întrebări, se referă la hiperperseverență.
– Grupa a IV-a, cu 8 întrebări, se referă la nestăpânire.
– Grupa a V-a, cu 8 întrebări, se referă la hipertimie.
– Grupa a VI-a, cu 8 întrebări, se referă la distimie.
– Grupa a VII-a, cu 12 întrebări, se referă la ciclotimie.
– Grupa a VIII-a, cu 4 întrebări, se referă la exaltare.
– Grupa a IX-a, cu 8 întrebări, se referă la anxietate.
– Grupa a X-a, cu 8 întrebări, se referă la emotivitate.

Se poate vorbi de accentuarea propriu-zisă a unei trăsături atunci, când numărul de răspunsuri semnificative sau simptomatice dintr-o grupă (prestabilite de autor) trece de 50%. Pentru fiecare grup de trăsături accentuate, poate fi calculată o notă ponderată, prin înmulțirea numărului de răspunsuri semnificative cu un coeficient tabelar stabilit de autor, astfel încât la fiecare grup să poata fi obținut aceeași notă maximă (dat fiind numărul diferit de întrebări pe grupe).

Chestionarul Hamilton (scala HRSD a fost introdusă în 1960 de Hamilton) pentru aprecierea prezenței și gradului de depresie (21 întrebări) a permis de a evidenția starea eutimică a persoanei (0-6 puncte), de asemenea, depresia ușoară (7-12 puncte), moderată (13-19 puncte) și semnificativă (mai mult de 20 de puncte). Unsprezece itemi sunt evaluați pe o scală 0-4 si restul itemilor pe o scală 0-2.

Chestionarul Spielberger (40 întrebări repartizate în 2 părti câte 20) este un test informativ pentru aprecierea nivelului anxietații în momentul dat (anxietatea reactivă) și anxietații personalității (ca o trăsătură caracteristică a persoanei). La interpretarea rezultatelor se

ținea cont de punctajul raspunsurilor și se apreciau nivelele jos (pana la 30 puncte), moderat (31-45 puncte) și înalt (mai mult de 46 puncte) ale anxietații. Anxietatea reactivă este caracterizată prin neliniște, nervozitate, dereglarea atentiei. Anxietatea ca trasatură de caracter prevede o tendință stabilă de a aprecia multe situații drept amenințătoare, este asociată frecvent cu afecțiuni psihosomatice.

2.7. Concluzii la capitolul 2

1. În calitate de obiect de studiu în această lucrare au fost utilizate rezultatele obținute pe un eşantion suficient de subiecți cu trimitere de la medici (la 1507 de subiecți a fost investigată glanda tiroidă în 2019 în perioada pre-COVID-19, din ei s-au selectat 496 fără afecțiuni ale glandei tiroide. Din 496 subiecți s-au examinat 482 subiecți în perioada post-COVID-19) cu posibilitatea de aplicare în medicină pentru tratamentul eficient al afecțiunilor tiroidiene și reabilitarea complicațiilor post-COVID-19.

2. În scopul obținerii rezultatelor propuse și pentru formularea concluziilor, cercetarea a fost realizată în baza metodelor comparative, matematico-statistică, interviului standart și prin telefon, anchetare și au fost utilizați indicii cu mai multe variații nominale şi scalare, iar datele obţinute au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variaţională, corelaţională şi discriminantă.

3. Prelucrarea statistică a fost efectuată utilizând metode matematice moderne și a softului general-acceptat de prelucrare statistică „Statistical Package for the Social Sciences” SPSS 17 pentru Windows 10.0.5 (SPSS, Chicago, IL, SUA) și ”GraphPad PRISM® 5.0 pentru Windows 5.0 (GraphPad Software, Inc.).

3. STRUCTURA ȘI FIZIOLOGIA GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA PRE-COVID-19

Explorarea imagistică complexă a glandei tiroide corelează perfect cu studiul anatomic. În consecinţă, mi-am propus realizarea şi comentarea în detaliu a celor mai utilizate şi semnificative explorări imagistice ale glandei tiroide.

Am realizat un studiu eco-morfologic al glandei tiroide, pornind de la aspectul normal şi continuând cu cel patologic. Standardul de aur al explorării imagistice tiroidiene fiind ecografia normală și cu Doppler, mi-am propus comentarea celor mai semnificative ecografii native. Odată cu apariția bolii Coronavirus (COVID-19), care este o boală emergentă și care se răspândește rapid la nivel mondial și amenință biosecuritatea tuturor țărilor [186, 262], a apărut necesitatea studierii afecțiunilor glandei tiroide anume în perioada post-COVID-19, pentru a determina schimbările care apar în glanda tiroidă și de a interveni cu propuneri pentru recuperarea acesteia.

3.1. Modificări structurale, fiziologice, parametrii și anomaliile glandei tiroide.

Investigaţiile, rezultatele cărora sunt prezentate în continuare au fost realizate pe parcursul anilor 1990-2018.

Aspectul ecografic anatomic normal al glandei tiroide. Ecografic pe secțiunea transversală GT, în normă, apare pe ecranul monitorului cu aspectul unei „haltere”, care are la extremităţi cei doi lobi, uniţi printr-o punte îngustă – istm.

Datorită interferenței aer-țesut al traheii, care apare ca o imagine puternic ecogenă, cu un intens con de umbră posterior generat, ne ajută la delimitarea ei. Pe părţile laterale ale lobilor tiroidieni se vizualizează vasele gâtului (intern, carotida comună, extern – v. jugulară internă). Acestea apar sub forma unor imagini transsonice, circulare, pulsatile, deseori dând efectul atenuării posterioare [12, 134].

La copii şi adolescenți diametrul vaselor sunt la fel, pe când la maturi diametrul venelor jugulare prevalează diametrelor arterelor carotide comune, iar la scanarea longitudinală are formă de căvitați tubulare. Uneori se confundă imaginea vaselor sanguine cu formațiuni chistice. Spre deosebire de acestea, vasele sanguine pulsează şi, corespunzător, îşi schimbă diametrul şi forma, pe când chisturile rămân aceleaşi. Superficial, anterior de vase, se delimitează conturul muşchilor: sternocleidomastoidian, sternohioid şi sternotiroid care, din punct de vedere ecografic, nu apar distinct.

Ţesutul tiroidian în normă are ecogenitate şi ecostructură omogenă. Ecourile sunt mai

intense decât cele ale musculaturii gâtului, de care glanda se diferenţiază cu uşurinţă. În secţiune longitudinală lobul tiroidian este de formă ovoidă, uneori triunghiulară.

Suprafaţa anterioară a glandei tiroide în regiunea istmului de multe ori se confundă cu ecourile provenite de la suprafaţa pielii, dar ne poate ajuta în demarcare, umbra acustică a traheii (Figura 3.1.).

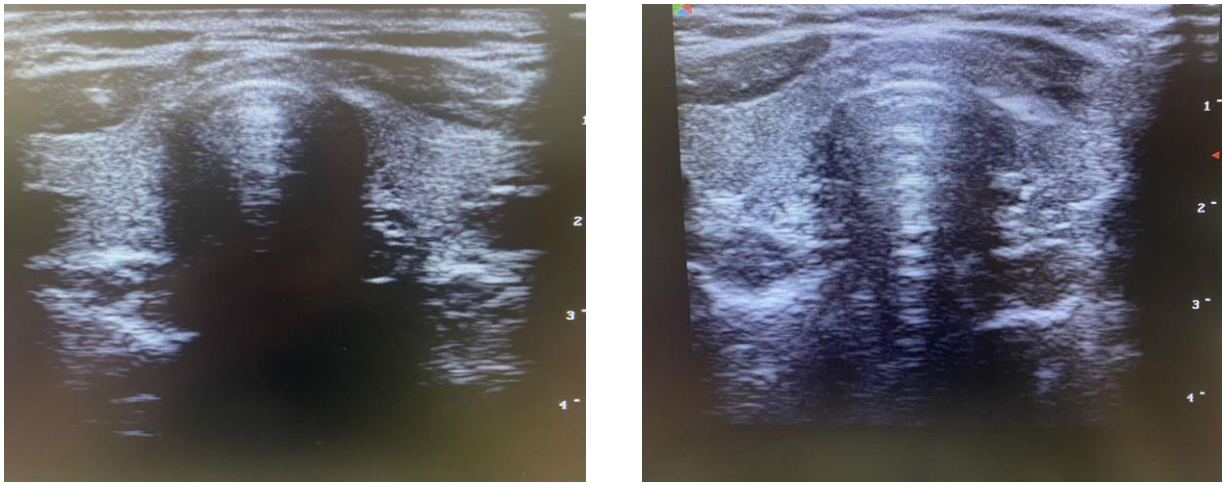


Fig. 3.1. Imagine ecografică a glandei tiroide normale (*original*)

Efectuându-se investigaţia la 1546 subiecți cu trimitere de la medici [8, 9] şi, având la bază şi rezultatele altor metode suplimentare de investigaţi, s-a ajuns la concluzia, că GT nu e la fel la toţi. Ea poate să difere prin formă şi dimensiuni. Pentru calculare s-au folosit metodele tradiţionale statistice. Măsurarea dimensiunilor tiroidiene se realizează prin evaluarea separată a fiecărui lob. Aprecierea acestora se face măsurând diametrele maxime ale lobului pe cele trei axe: sagitală, transversală şi verticală. Aplicând acest principiu, se poate calcula volumul tiroidei după formula: V(lob) = 0,474xAxBxC (A – diametrul transversal; B – diametrul sagital; C – diametrul vertical). Volumul final al tiroidei va fi: (V1+V2). Dimensiunile istmului variază de la 2-6 mm.

Parametrii lobului drept pot fi cu 1-2 mm mai mari decât ai lobului stâng. La femei dimensiunile sunt mai mici ca la bărbaţi. La unii oameni grosimea lobilor poate varia, mai mică sau mai mare, cu 1; 2; 3; 4 mm. La copii – fără abateri. Analizând rapoartele dimensiunilor s-a ajuns la concluzia, că GT ecoscopic este de trei forme: conică, triunghiulară şi plată. Aceasta are o mare însemnătate, deoarece se pot evita erorile și se poate depista la timp şi cea mai mică afecţiune (hiper- sau hipoplazie). S-a constatat, că până la vârsta de 16-20 de ani, dimensiunile glandei cresc repede, de la 20-60 de ani – dimensiunile sunt stabile, după 60 – scad.

Aprecierea clinică a dimensiunilor GT este imprecisă, mai ales la copii. Volumul

determinat prin palpare a fost supraevaluat în 27% şi subevaluat în 8% din cazuri.

Determinarea ecografică a volumului tiroidian este în mod deosebit recomandată ca indicator al deficitului iodat, în special în ariile endemice, unde guşa vizibilă este rară. Am stabilit, conform investigațiilor efectuate, că în normă glanda tiroidă are următoarele dimensiuni în corespundere cu vârsta (Tabelul 3.1.).

Tabelul 3.1. Dimensiunile glandei tiroide în normă în dependență de vârstă

Vârsta (ani) (n=482)	Vertical (mm) (n=482)	Transversal (mm) (n=482)	Sagital (mm) (n=482)	Istmul (mm) (n=482)
10-12	9-10	4-6	26-28	2
12-14	10-12	6-8	28-32	2-3
14-16	12-16	8-10	30-34	2-4
16-18	17-19	11-12	35-37	3-5
18-20	17-19	12-14	37-40	3-5

După ce se află parametrii, se examinează conturul şi structura. Conturul poate fi: regulat, neregulat şi confuz (şters). Aceasta are însemnătate, deoarece conturul poate fi schimbat din cauza diferitor formaţiuni, modificări de structură internă ale glandei tiroide, pe ea şi din exteriorul ei. Structura poate fi: omogenă micronodulară, neomogenă, cu formaţiuni şi fără – în dependență de procesele pato-morfologice, ţesutul poate avea ecogenitate medie, crescută sau scăzută.

Glanda poate fi elastică sau dură (fibroasă). Se examinează fiecare lob în parte în secţiune longitudinală şi transversală. În timpul examinării e bine ca pacientul să coopereze efectuând sau suprimând actul de glutiţie. În timpul investigațiilor s-au întâlnit și anomalii ale glandei tiroide.

Anomaliile glandei tiroide. În rezultatul investigațiilor s-au observat anomalii înnăscute: aplazia, aplazia parțială sau hipoplazia glandei tiroide, persistenţa ductului tiroglos (cauza formării chisturilor şi fistulelor cervicale). Dar cel mai frecvent se întâlnesc anomalii ectopice de localizare atipică a glandei tiroide: sublinguală, retrosternală, stroma ovarii etc.

Pentru tiroidita lingual, sublinguală localizarea aberată în această zonă este caracteristică şi poate fi uneori depistată la scintigrafie, când este nevoie de extirpare.

În cazul tiroiditei retrosternale, ţesutul tiroidian poate fi situat în torace, mai frecvent în mediastinul superior, legat de tiroida cervicală. Când aceasta există, de cele mai multe ori, ţesutul intratoracic este de fapt o expresie mediastinală a unei guşi cervicale. Stroma ovarii se întâlneşte rar. Teratomul ovarian poate conţine ţesut tiroidian diferenţiat.

Metoda ecografică ne permite nu numai investigația eco-morfologică a glandei tiroide, dar și în caz de anomalii, amplasarea ei anatomo-topografică.

3.2. Fiziopatologia și semiologia glandei tiroide

În rezultatul investigațiilor efectuate au putut fi apreciate afecțiunile fiziopatologice și semiologice ale glandei tiroide.

Fiziopatologia glandei tiroide. Tireotoxicoza se reprezintă prin complexul de modificări tisulare, care apar sub acțiunea cantității excesive de hormoni tiroidieni liberi, având etiopatogenie variată. Creşterea concentraţiei de hormoni, se datorează hiperfuncției celulelor foliculare tiroidiene, ce produc un surplus de hormoni (boala Graves, adenomul toxic tiroidian etc.), dar mai poate fi prin distrugerea celulelor tiroidiene în urma tiroiditelor, cu eliberarea în circulaţie a hormonilor tiroidieni, depozitaţi în coloidul folicular, sau ca urmare a administrării exogene de cantități excesive de hormoni tiroidieni, când crește concentrația lor sanguină, dar glanda tiroidă a pacientului este în repaus.

Noţiunea de concentraţie normală a hormonilor tiroidieni liberi din sânge este relativă, determinată statistic. Leziunile histopatologice vor fi extrem de variate în tireotoxicoză, în funcție de mecanismul etiopatogenetic al fiecărei forme.

Fiziopatologia tireotoxicozei se explică prin excesul de hormoni tiroidieni din circulaţia sanguină şi particularităților etiopatogenetice. Hormonii tiroidieni în exces produc modificări în exces la nivelul ţesuturilor şi organelor, al cordului şi vaselor, tegumentelor, muşchilor, oaselor, sistemului nervos, tractului gastrointestinal, sistemului hematopoetic, funcţiei de reproducere etc.

Aceste modificări pot fi manifestate clinic, uneori acut, uneori subacut, semnalate de explorări funcționale de laborator. O reacție paradoxală a tireotoxicozei este hipotiroidismul [64]. Deficitul producției de hormoni tiroidieni sau rezistența ţesuturilor la hormonii tiroidieni, determină apariţia unui complex de modificări clinice, ce poartă numele de hipotiroidism. Insuficiența tiroidiană severă este denumită mixedem.

Fiziopatologia mixedemului. Deficitul de hormoni tiroidieni în circulaţia sanguină, rezistența tisulară la acţiunea acestor hormoni, perturbarea conversiei T4 în T3, ca şi particularitățile agentului etiopatogenic, explică fiziopatologia mixedemului. Deficitul de HT determină modificări la nivelul tuturor ţesuturilor şi sistemelor: cord şi vase, sistem nervos, tegumente, muşchi şi oase, tract gastrointestinal, sistem hematoportic, funcția de reproducere etc.

Deficitul de hormoni tiroidieni apărut în perioada fetală şi neonatală duce la tulburări grave, uneori ireversibile. Mixedemul poate fi: înnăscut și dobândit.

I. Mixedemul tireopriv congenital (disgenezia tiroidiană) în mare parte se datorează lipsei apariției (agenezie) sau defectelor de dezvoltare ale tiroidei (disgenezie) (1 caz la 4000 - 5000 naşteri) [66, 151]. Absenţa tiroidei sau localizările ectopice pot fi vizualizate după administrarea de tecnețiu pertecnetat, imaginea scintigrafică, cu nivelul seric crescut al TSH și scăderea T4. De

asemenea se poate depista şi cu ajutorul ecografiei [243].

II. Mixedemul tireopriv dobândit poate fi: iatrogen sau idiopatic.

A) Mixedemul iatrogen la adulți de cele mai multe ori sunt consecințele tiroidectomiei sau a tratamentului cu radioiod. Tiroidectomia totală este urmată ireversibil de mixedem, de exemplu cazul cu carcinom tiroidian. Tiroidectomia subtotală din boala Graves-Basedow poate fi urmată de hipotiroidie, a cărei frecvență depinde de cantitatea restantă de țesut și variază direct proporţional cu titrul de autoanticorpi antitiroidieni TRA inhibitori, antimicrosomatici etc., care pot inhiba sau distruge țesutul restant. La unii pacienţi poate apărea postoperator un hipotiroidism blând, care de obicei se remite. În majoritatea cazurilor acest mixedem, dacă apare, se manifestă după primul an de la operaţie (30%). Frecvența mixedemului după tratamentul cu radioiod depinde în mare măsură de doza de radioiod administrată. Acesta este un dezavantaj în tratamentul terapeutic cu radioiod.

B) Mixedemul tireopriv primar idiopatic apare în special la femei între 50-60 de ani. Cauza e neclarificată, dar este o ipoteză că acest mixedem este ultima etapă a unei tiroidite autoimune nedepistate și asimptomatice. Mixedemul primar idiopatic poate apărea în asociere cu alte sindroame autoimune: atrofia adrenală idiopatică, hipoparatiroidismul idiopatic, hipogonadismul idiopatic, diabetul zaharat şi anemia Biermer, la acei cu boala Hodgkin, iradiați „în mantă” [204].

Mixedemul central apare rapid şi cu simptome clinice similare, mai puțin evidenţiate decât în cel primar. Lipsa sau scăderea secreţiei de TSH este inclusă în panhipopituitarismele de cauză tumorală, iatrogenă. Sau prin necroze hipofizare postpartum şi este însoţită, de regulă, de scăderea celorlalți hormoni hipofizari, rareori este izolată.

Mixedemul cu gușă al adultului. Această formă de mixedem primar cu leziunea inițială a tiroidei, apare în rezultatul gușei endemice, a tiroiditelor autoimune hipertrofice sau prin substanțe chimice gușogene (de regulă iatrogene). Se datorează deficitului de iod, care duce la sinteza inadecvată de hormoni tiroidieni, cu hipersecreţia consecutivă a TSH. Răspunsul compensator poate fi hipotiroidismul. În gușile cronice repetarea ciclurilor de hiperplazie, involuție aduce la formarea nodulilor, degenerări chistice sau hemoragice ale nodulilor, urmate de calcificări. Prin lipsa de concentrare intratiroidiană a iodului, apare deficitul în sinteza hormonală. Creşte nivelul seric al TSH, care duce la hiperplazia tiroidiană [27, 224, 238].

Semiologia ecografică generală a glandei tiroide. În ecografia glandei tiroide diagnosticul are o importanță deosebită în recunoaşterea organelor solide normale, cât şi apariția unor formaţiuni patologice ce se dezvoltă în regiunea cervicală. Pentru un organ cu structură solidă se descrie sistematic: conturul, dimensiunile, volumul, forma, structura şi raportul cu

organele învecinate [100, 119, 245]. Conturul GT trebuie urmărit pe cât se poate de complet. Aprecierea conturului se efectuează în raport cu organele vecine, deoarece uneori, conturul, poate fi schimbat din cauza unor formaţiuni, situate interior sau exterior de glandă. Conturul poate fi bine sau slab delimitat (confuz), linear sau boselat.

Forma glandei tiroide, după rezultatele cercetărilor efectuate ecoscopic, în dependență de constituția corpului, poate fi de trei tipuri: conică, plată şi triunghiulară [8, 9]. Respectiv s-au prezentat în următoarele proporţii: 1) conică – 8-10% (Anexa 8, Figura 8.1.); 2) plată – 10-12% (Anexa 8, Figura 8.2.); 3) triunghiulară – 75-80% (Anexa 8, Figura 8.3.). Dimensiunile s-au măsurat la nivelul zonelor anatomice convenţionale, stabilite iniţial prin evaluarea separată a fiecărui lob. Măsurările se efectuează pe cele trei axe: sagitală, transversală şi verticală. Orice modificare a dimensiunilor care au anumite limite, denotă un proces patologic, concomitent printr-un calcul matematic se poate aprecia şi volumul glandei [9, 134, 245].

Datele expuse apreciază ultrasonografia ca o metodă binevenită, dar, uneori, este necesar de corelat cu alte metode diagnostice, deoarece aceleaşi imagini ecografice pot fi expresia unor modificări de natură diferită. Pe parcursul studiului, în rezultatul investigațiilor ultrasonografice, au fost depistate următoarele patologii în dependență de vârstă și sex (Tabelul 3.2.).

Tabelul 3.2. Patologii depistate în rezultatul investigațiilor ultrasonografice în dependență de vârstă și sex

Vârsta	Examinați	Din ei cu patologie			Bărbați			Femei		
		abs	% din		abs	% din		abs	% din	
			2162	5705		849	5705		1313	5705
Până la 20 ani	518	124	5,70	2,20	61	7,20	1,10	63	4,70	1,10
21-30	720	344	15,90	6,00	115	13,50	2,00	229	17,60	4,0
31-40	1315	532	24,60	9,30	208	24,40	3,60	324	24,60	5,60
41-50	1314	435	20,10	7,60	174	20,50	3,00	261	19,80	4,60
51-60	1287	524	24,30	9,20	203	23,90	3,60	321	24,60	5,60
Peste 61	551	203	9,40	3,60	88	10,50	1,50	115	8,70	2,00
În total	5705	2162	100	37,90	849	100	14,80	1313	100	22,90

În urma investigațiilor efectuate și analizei rezultatelor se atestă că procentul de patologie la femei este mai mare, decât cel depistat la bărbați. Totodată, în dependență de vârstă, cel mai mult sunt afectați subiecții cu vârsta cuprinsă între 30-40 de ani cu o diminuare a patologiilor la 60 de ani.

Ecostructura reprezintă nu numai imaginea tipică, dar şi varietăţile anatomice ale organului, atât în condiţii normale, cât şi patologice. Orice organ în normă, are o anumită structură care-l caracterizează. Este necesar de a descrie structura cât mai corect, dat fiind faptul,

că modificările acestea exprimă alterări ale stării anatomice ale organului respectiv: circumscrise sau difuze, de tip lichidian, solid sau mixt [134].

Ecostructura de tip lichidian pe ecranul monitorului, se prezintă printr-o imagine transsonică pură cu linie izoelectrică la nivelul peretelui posterior. Pe scara gri în polaritatea pozitivă aceste imagini apar negre, iar ecourile vor fi reprezentate prin nuanţe mai deschise şi corespund culorii albe. Aceste ecouri dau dovadă despre un proces de necroză, mai cu seamă, dacă ele sunt de diferită intensitate (Anexa 9, Figura 9.1.).

Ecostructura de tip solid în glanda tiroidă are aspect variabil, în funcţie de natura morfopatologică a leziunilor. Ecostructura de lip solid poate fi micro- sau macronodulară, omogenă sau neomogenă, hipo-, hiper - sau heterogenă, cu contur bine sau slab delimitat, regulat sau neregulat (Anexa 9, Figura 9.2.).

Ecostructura de tip mixt se caracterizează prin asociaţii de elemente transsonice şi reflectogene. Anatomo-pato-morfologic, sunt expresia unor alteranțe de ţesut fibros cu zone de necroză. Se asociază plaje de ţesut solid cu lichid. În dependență de stadiul procesului pot predomina zone hiper- sau hipoecogene [7, 8, 132] (Anexa 9, Figura 9.3.).

Semiologia ecografică a vaselor sangvine. În secţiuni longitudinale vasele sangvine se evidenţiază și ca nişte formaţiuni tubulare, iar în secţiuni transversale ele se prezintă ca formaţiuni bine circumscrise, transsonice. La examinarea vaselor sangvine e necesar de luat în considerare următoarele elemente: lumenul vascular (de obicei este uniform); pereţii (grosimea) [9, 134]. Particularități patologice, cele mai frecvent întâlnite la nivelul vaselor sunt micşorarea sau dilatarea lumenului (anevrisme, care uneori sunt tratate drept formaţiuni chistice). Spre deosebire de chist, lumenul vasului sanguin pulsează, schimbându-şi diametrul. O micşorare sau deformare constantă a lumenului vascular poate fi din cauza unei compresii exterioare vasului (Figura 3.2.).

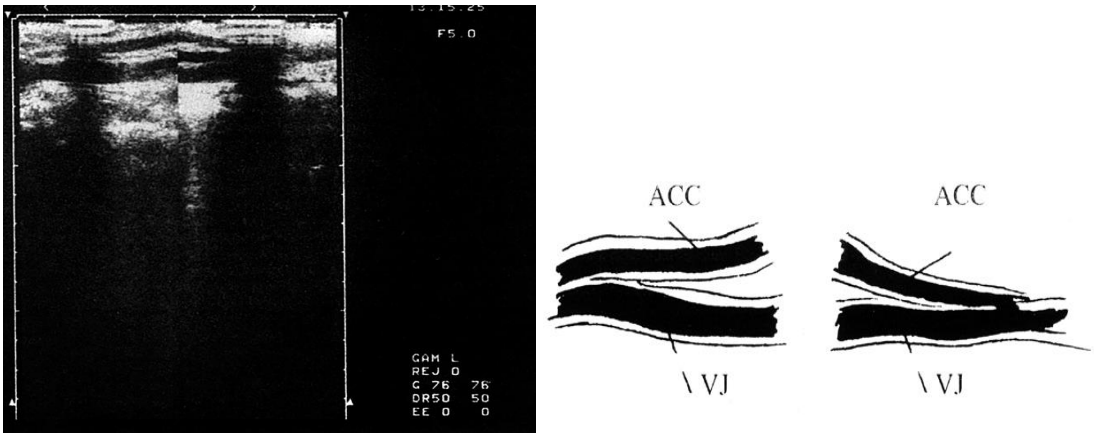


Fig. 3.2. Secţiune longitudinală a vaselor sangvine în normă (ACC - artera carotidă comună, VJ - vena jugulară internă) [9]

Tiroiditele, conform cercetărilor, le putem caracteriza printr-o diversitate de forme clinice cu etiologie şi patogenie diferită, dar factorul comun fiind inflamația cronică și acută, microbiană, specifică și nespecifică a glandei tiroide.

Din punct de vedere etiopatogenetic şi anatomoclinic tiroiditele se clasifică în: 1) *tiroidite acute* (supurative); 2) *tiroidite subacute* (boala Quervain); 3) *tiroidite cronice* (limfocitară nedureroasă, autoimună limfocitară (Hashimoto), tiroidită autoimună atrofică, tiroidită fibroasă (Riedel), tiroidită cronică specifică (rar întâlnită: tuberculoasă, echinococoză și altele)) [88].

În funcție de agentul etiologic şi mecanismul etiopatogenetic sunt şi leziunile histopatologice, foarte variate în tiroidite. Modificările locale tiroidiene sunt determinate de mecanismele fiziopatologice ale inflamației în formele acute și subacute. În tiroiditele cronice fenomenele locale au un mecanism autoimun cu infiltrat limfoplasmocitar caracteristic şi două forme locale de manifestare: cu gută, (hipertrofică) sau atrofică.

Mecanismele fiziopatologice ce au loc în glanda tiroidă din cauza inflamaţiei acute şi subacute duc la modificări locale variate. Manifestările clinice ale inflamației decurg tradițional: *rubor, tumor, calor, dolor* și *functio laesa*.

Am determinat procesele inflamatorii pot fi:

A) acute – hipertrofia tiroidei însoţite de un proces extrem de intens;

B) subacute – cu manifestări locale şi hipertrofia tiroidei de intensitate mai mică: a) în tiroidita acută procesul inflamator acut duce la distrugerea masivă a foliculilor tiroidieni, cu eliberarea cantitativă de hormoni tiroidieni, cu apariţia tireotoxicozei. În scurt timp apare scăderea depozitelor şi apariţia hipotiroidismului; b) în tiroidita subacută se petrece distrucția parţială a foliculilor tiroidieni cu eliberarea hormonilor tiroidieni din depozitul glandei şi în consecință după epuizare – hipotiroidismul;

C) tiroiditele cronice, limfocitare apar în rezultatul tulburărilor biosintezei hormonilor, defect de organificare a iodului, eliberare anormală de iodoproteine. În timp, leziunile tiroidiene progresează, scade concentraţia hormonilor tiroidieni, ulterior cu diminuare a rezervelor tiroidei (hipotiroidism). La mulți pacienţi maladia rămâne în stadiul iniţial, iar uneori trece în mixedem, sau într-o tiroidită Hashimoto. Cercetările au dovedit asocierea între tiroiditele Hashimoto şi limfoamele maligne tiroidiene.

Tiroiditele cronice Riedel (lemnoasă) se caracterizează printr-o fibrozitate masivă ce duce la dispariția țesutului normal – la hipotiroidism. Se asociază frecvent cu fibroză mediastinală și retroperitoneală [64, 175].

În Tabelul 3.3. Sunt prezentate rezultatele examinării glandei tiroide la bărbaţi şi femei.

Tabelul 3.3. Rezultatele examinării afecțiunilor glandei tiroide la bărbaţi şi femei

Date ECO (diagnoza)	Examinați		Bărbați		Femei	
	abs	%	abs	%	abs	%
Norma	2870	50,3	1137	51	1733	49,8
Hiperplazie gr. I-II	717	12,6	312	14	405	11,6
Gușa difuza gr. III-IV	205	3,6	84	4	121	3,5
– inclusiv cu formațiuni	27	0,5	10	0,5	17	0,5
Gușa difuză toxică	121	2,1	42	1,9	79	2,3
Gușa Hashimoto	314	5,5	117	5,2	197	5,7
– inclusiv cu formațiuni	26	0,4	12	0,5	14	0,4
Gușa Riedel	21	0,4	5	0,2	16	0,4
Formațiuni în focar	702	12,3	254	11,4	448	12,9
– nodul	274	4,8	103	4,6	171	4,9
– adenom	153	2,7	57	2,6	96	2,8
– chist	87	1,5	39	1,7	48	1,4
– tumor	88	1,5	32	1,4	56	1,6
– stare postoperatorie	72	1,3	14	0,6	58	1,7
– recidive	28	0,5	9	0,4	19	0,5
În total	**5705**	**100**	**2227**	**100**	**3478**	**100**

În rezultatul analizei depistării afecțiunilor tiroidiene se atestă un procentaj sporit al maladiilor glandei tiroide dintre care hiperplazie de gradul I și II ocupă 12,6%; Gușă difuză de gradul III și IV – 3,6%, inclusiv cu formațiuni – 0,5%; Gușă difuză toxică – 2,1%; Gușa Hashimoto – 5,5%; Gușa Riedel – 0,4%; formațiuni în focar – 12,3%, dintre care noduli – 4,8%, adenom – 2,7%, chist – 1,5% și tumor – 1,5%; stare postoperatorie – 1,3% și recidive – 0,5% (Figura 3.3).

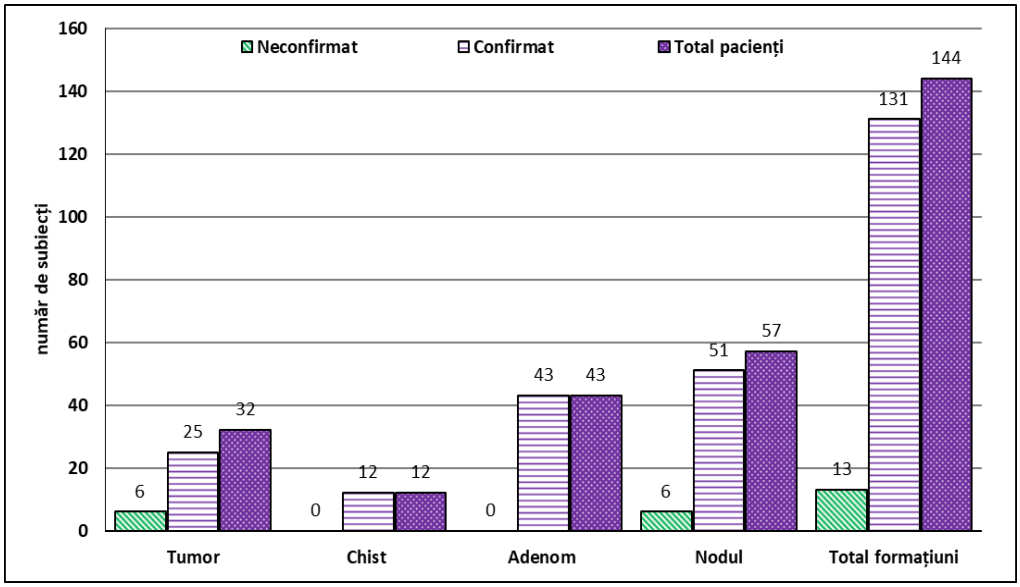


Fig. 3.3. Rezultatele examinării afecțiunilor glandei tiroide la bărbaţi şi femei

Totodată se observă că numărul subiecților de gen feminin în toate tipurile de afecțiuni depistate este mai mare, decât la genul masculin. Această deviere se explică prin adresări și investigații mai frecvente la femei, schimbării fonului hormonal în urma sarcinii, precum și transmiterii genetice de la mamă la fiică.

3.3. Clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare și a altor afecțiuni tiroidiene în perioada pre-COVID-19

Pe parcursul anilor 1990-2002 s-a efectuat studiul ecografic al leziunilor glandei tiroide în Republica Moldova la 210 subiecți de cercetare (tabelul 3.6., p. 87). Cunoaşterea anatomiei normale a regiunii cervicale uşurează înţelegerea aspectelor ecografice patologice. Afecţiunile tiroidiene se pot împărţi în afecţiuni difuze şi circumscrise [111]. Ecografic, în urma investigațiilor s-au observat 4 tipuri de modificări (hiperplastice) în ţesutul glandular:

1. *Mărirea difuză a glandei tiroide fără formațiune (-uni) nodulară (-are).* Această afecţiune este caracteristică prin mărirea difuză în volum sau din contul unui lob al glandei tiroide cu ecostructură schimbată (hipo-, hiper-, hetero-) fără noduli (Anexa 10, Figura 10.1.).

2. *Mărirea difuză în volum a glandei tiroide cu formațiune (-uni) nodulară (-are).* Este caracteristică mărirea difuză sau parţială a glandei tiroide cu schimbarea ecostructurii (hipo-, hiper-, hetero-) şi cu prezența în țesut a unui sau a mai mulți noduli (Anexa 10, Figura 10.2.).

3. *Formațiune nodulară a glandei tiroide.* Această leziune se caracterizează prin prezența unui nodul, în orice diviziune a glandei tiroide pe fon neschimbat al țesutului (Anexa 10, Figura 10.3.).

4. *Formațiuni nodulare a glandei tiroide.* Este caracteristică prezenţa mai multor noduli în orice diviziune a glandei tiroide sau pe tot parcursul ei, pe fonul neschimbat al țesutului glandular de diferită formă şi dimensiuni [9, 166, 234] (Anexa 10, Figura 10.4.).

În urmă învestigațiilor efectuate (punctiilor) s-au observat următoarele schimbări patomorfologice ale nodulilor cu dimensiunile până la 10 mm şi mai mult [9, 68].

Nodulii cu diametrul până la 10 mm au o structură internă omogenă, aceasta înseamnă că şi morfologică aceeaşi; dat fiind faptul, că circuitul sanguin e satisfăcător, schimbări trofice, degenerative şi cavităţi de distrucție – lipsesc; în aceşti noduli nu s-au întâlnit microcalcinate sau structură diferită; în nodulii de până la 10 mm nu s-au întâlnit microfocare de tumori maligne, dacă da – atunci tot nodulul (cancerul papilar) [9, 178, 237].

Nodulii cu diametrul mai mare de 10 mm pot avea atât ecostructură omogenă, cât şi neomogenă, ceea ce va face diferită şi structura morfologică; în ei pot fi prezente câteva

schimbări patomorfologice, de exemplu: tiroidita + gușă + microfocare a cancerului papilar; toate dereglările sanguine în nod, aduc la schimbări trofice, ceea ce face vădit să fie schimbată şi structura morfologică [9, 224, 235, 237]. În acest caz e de dorit să se ia punctat din mai multe locuri (din centru şi periferie).

Afecțiunile glandei tiroide. Pe parcursul examinării subiecților de cercetare au fost depistate un șir de afecțiuni ale glandei tiroide ca:

1. Guşa difuză (toxică) (Boala Bazedow, Boala Graves, Boala Parry). Această afecţiune este condiţionată de secreţia exagerată a hormonilor tiroidieni de glanda tiroidă difuz mărită. Maladia se întâlneşte mai frecvent la femei. Guşa difuză toxică apare la persoanele cu predispoziţie ereditară (Figura 3.4.).

În urma diferitor cercetări s-a demonstrat, că maladia se dezvoltă în urma proceselor autoimune. Ea face parte din afecţiunile caracteristice prin insuficienţă imunologică. Aceşti factori aduc la dereglări endocrine ale funcţiei glandei tiroide (T3, T4).

Complexul antigen-anticorp-complement, format pe membrana tirocitului, posedă capacităţi citotoxice, ceea ce duce la lezarea glandei tiroide. Are loc o reacţie patologică de lanţ închis, rezultatul final fiind de gușă toxică difuză, iar în unele cazuri – tiroidita autoimună. Mulţi autori confirmă, că cauzele dezvoltării guşii toxice sunt traumele psihice – 60%, stresurile emoţionale și infecţiile –15%.

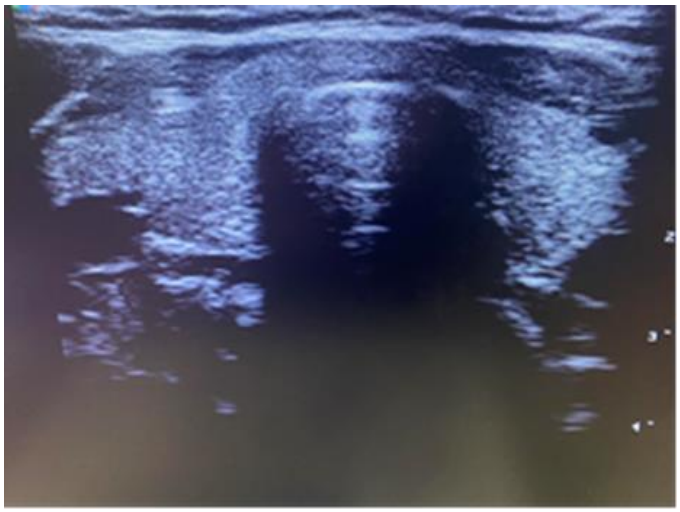


Fig. 3.4. Guşa difuză (toxică) (*original*)

Tabloul clinic: Aceşti bolnavi prezintă acuze de excitabilitate exagerată, nervozitate, hiperhidroză, intoleranţă la temperatură ridicată a mediului ambiant, palpitaţii, uneori dureri în regiunea cordului cu caracter de junghi sau constricţie, de apetit crescut şi indiferent de aceasta,

slăbire, diaree. Sunt prezente şi modificările oculare caracteristice: clipirea rară, privirea uimită sau înspăimîntată şi altele.

Glanda tiroidă de obicei este mărită, dar gradul de hiperplazie nu corespunde întotdeauna cu gradul de gravitate a bolii. Glanda este hipertrofiată de obicei difuz de gradul I-II şi dură la palpare. Corespunzător hipertrofiei glandei, este cunoscută clasificarea (După Cebotari A., 1996), care ecoscopic se prezintă prin următoarele dimensiuni (Tabelul 3.4.):

Tabelul 3.4. Gradul de hipertrofie al glandei tiroide

Gradul (n=482)	Dimensiunea (n=482)
Gradul I-II	(21x14x40)mm
Gradul II-III	(24x16x45)mm
Gradul III-IV	(28x20x50)mm
Gradul IV-VI	dimensiuni mari

Rezultatele scanării scintigrafice. Guşa are aspect scintigrafic variat, se evidenţiază dimensiunile. Hiperplazia simplă nu depăşeşte cu mult mărimea unei imagini normale şi are o repartizare omogenă a fixării trasorului.

Histologic – hiperplazie difuză. Foliculi bogaţi în coloid. Concreşterea epiteliului cu trecere în ţesut cilindric şi concreşteri papilare.

Ecoscopic – glanda tiroidă mărită parţial sau difuz în volum la scanarea transversală pe cât şi la cea longitudinală. Conturul regulat, bine delimitat, structura omogenă, neschimbată. Uneori, în dependenţă de gradul măririi, structura poate fi macronodulară cu ecogenitate uşor scăzută (probabil din cauza dilatării foliculilor plini cu conţinut coloidal). Dar uneori, ecogenitatea poate fi sporită (din cauza recidivelor, stării de ameliorare).

2. Guşa difuză nodulară (multinodulară). Mulţi autori susţin că maladia dată se dezvoltă la vârsta de 50-60 ani. Noi, însă, am întâlnit cazuri şi la vârstă de 22, 25, 30 de ani. Nodulii tiroidieni sunt foarte frecvenţi în practică.

Din pacienţii examinaţi cu ajutorul ultrasunetului 47% au noduli tiroidieni. Mai frecvent aceştia se întâlnesc la femei. Secreţia majorată a hormonilor are loc mai ales pe contul ţesutului hiperplaziat şi mai rar pe contul hiperfuncţiei nodulilor.

Etiologia, patogeneza şi tabloul clinic este asemănător cu cel al guşei toxice difuze. 20% din nodulii identificaţi ecografic nu pot fi depistaţi prin palpare, şi 33-35% nu sunt detectabili scintigrafic (Figura 3.5.).

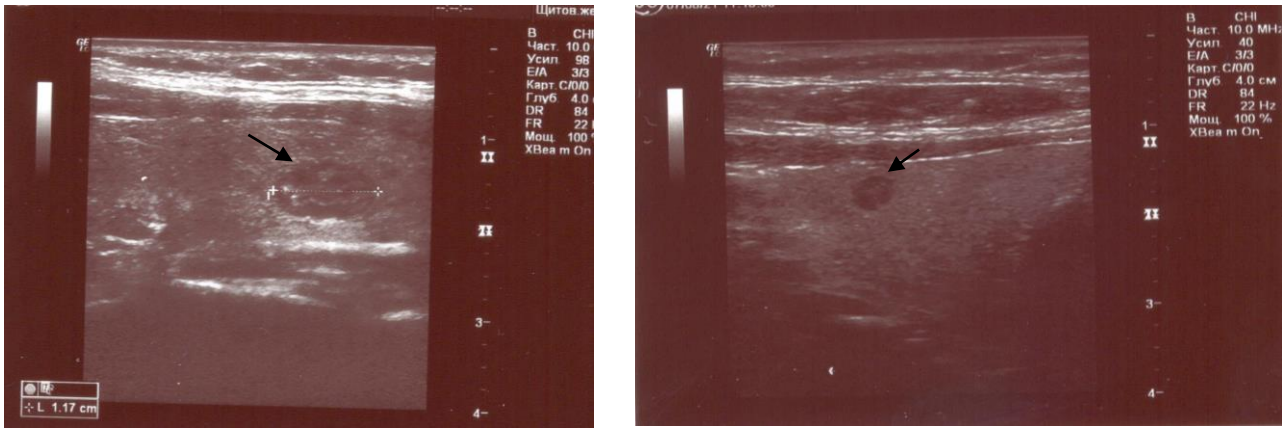


Fig. 3.5. Gușă nodulară (*original*)

Imaginea radioizotopică. Prin tehnici scintigrafice nodulii sunt clasificaţi în hipofuncţionali sau „reci”, izofuncţionali sau „calzi” şi hiperfuncţionali sau „fierbinţi”. De obicei tiroida este mărită în volum, în structură se semnalează unul sau multipli noduli “reci”, „calzi”, cu iodocaptare majorată a ţesutului. *Histologic* apar noduli microfoliculari în parenchimul glandei cu puţin conţinut coloidal pe fondul hiperplaziat sau noduli macrofoliculari coloidali. Epiteliul folicular deseori atrofiat. *Ecoscopic* se prezintă prin mărirea parţială sau difuză în volum a tiroidei. Conturul (în dependenţă de noduli) neregulat. Structura tisulară neomogenă pe fondul căreia se evidenţiază unul sau mai mulţi noduli de diferite forme şi dimensiuni. Nodulii pot fi slab sau evident delimitaţi pe fondul ţesutului înconjurător.

Pe măsura progresării afecţiunii (reciclărilor) nodulii de tip solid suferă unele modificări de structură. În ei apar incluziuni hipoecogene (hemoragii organizate – zone de necroză), care fac structura lor de tip mixt. În dependenţă de progresarea maladiei în unii noduli, în caz de hemoragie intranodulară, are loc autovindecarea, iar uneori, nodulii se pot transforma în chisturi.

Nodulii de tip mixt, se vizualizează cu zone de diferită intensitate. Ei conţin totodată ţesut solid şi lichid. Dacă prevalează conţinutul lichid, nodulul apare sub formă de chist sau de pseudochist (Figura 3.6.).

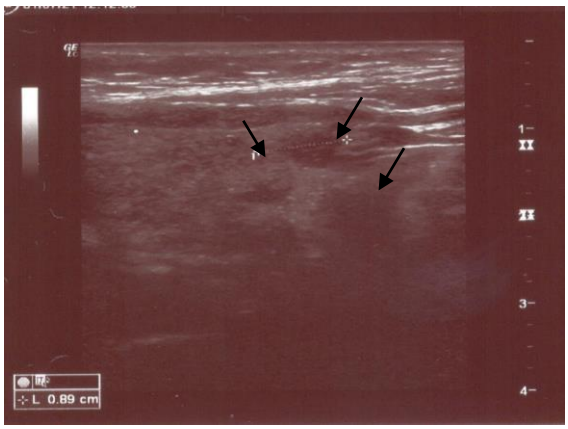


Fig. 3.6. Gușă multinodulară (*original*)

Chistul – o formaţiune transsonică cu atenuare posterioară de formă rotundă sau ovală, cu pereţi subţiri şi conţinut coloidal, uneori cu conţinut hemoragic, sau sediment (care la schimbarea poziţiei corpului îşi schimbă locul și forma). În dependenţă de schimbarea poziţiei transductorului, chistul nu-şi schimbă forma. Ultrasonografia este foarte sensibilă pentru detectarea leziunilor, identificarea nodulilor chistici de 2 mm şi celor solizi de 3 mm.

Cele mai importante caracteristici ale nodulilor tiroidieni includ consistenţa internă (solidă sau chistică), ecogenitatea şi aspectul calcificărilor. Calcificatele s-au detectat în 15% din toţi nodulii. Ele sunt nişte structuri reflectogene (hiperecogene), unele cu con de umbră distală. Calcificările centrale sunt de obicei benigne, în timp ce calcificările punctate şi fine sugerează malignitatea. Uneori, în jurul nodulului, poate fi un „halou" hipoecogen uniform de 1-2 mm.

Procesele acestea, cu timpul aduc la înlocuirea ţesutului sănătos cu distincţia progresivă a foliculilor tiroidieni – hipotrofie. O deosebită atenţie trebuie acordată nodulilor neomogeni cu contur neregulat, mai ales celor solitari cu „halou" neuniform, întrerupt.

3. Tiroidita supurativă. Această maladie, întâlnită relativ rar, este provocată de infecţia bacteriană (mai frecvent – streptococul piogen, stafilococul auriu). Boala începe acut după anghină, furunculoză, sepsis, pneumonie, amigdalită. Are loc hipertrofia glandei, dureroasă la palpare, încordată, edemaţiată cu eritem local, temperatura ridicată. În majoritatea cazurilor se constată în sânge leucocitoză cu neutrofilie şi creşterea VSH. Clinic se manifestă prin frisoane, slăbiciuni, dureri în regiunea glandei tiroide, la întoarcerea capului, la glutiţie. Peste câteva zile pot apărea focare de fluctuaţie cu fistulizare la tegumentele supradiacente sau în trahee. Examenul scintigrafic în acest caz este inutil.

Histologic – destrucţia foliculilor şi a celulelor foliculare, prezenţa histocitelor şi a celulelor gigante.

Ecoscopic în momentul acut se reprezintă prin hiperplazie difuză a glandei tiroide, dureroasă şi foarte sensibilă la examinare. Structura tisulară la început omogenă, pe măsură progresării maladiei, devine neomogenă (cu focare, aspect „în plăgi", modificări transsonice, hipoecogene, de diferite dimensiuni). Ecogenitatea este preponderent hipoecogenă. Uneori poate apărea o zonă („halou") hipoecogenă în jurul glandei. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară examinarea tiroidei în dinamică, peste intervale mici de timp, iar uneori, inclusiv şi biopsia prin aspiraţia conţinutului.

4. Tiroidita subacută (Tiroidita de Quertain). Această maladie se caracterizează printr-un proces inflamator al glandei tiroide. Etiologia este virotică. Evoluţia bolii poate fi acută, cronică sau recidivantă. Se întâlneşte mai frecvent la femei.

Tiroidita subacută se caracterizează prin hipertrofie moderată a glandei şi reacţie

inflamatorie neconsiderabilă, în care, de multe ori este implicată şi capsula. Reacţia este însoţită de distracţia, descuamaţia şi degeneraţia foliculilor, micşorarea sau dispariţia coloidului. În prima fază a maladiei se observă infiltrarea cu neutrofile, cu celule polimorfonucleare şi gigante, care constau din histocite agregante în jurul coloidului. Mai târziu, în faza tardivă, infiltraţia neutrofilă este înlocuită de cea limfoidă, apoi apare fibroza. Însă ea nu este atât de răspândită, ca să aducă la starea de hipotrofie.

Acuzele sunt: disfagie, morbiditate în regiunea glandei, uneori cu iradiere în urechi, dureroasă la palpare. Local se semnalează hipertermie. Uneori pot adera şi simptome de tireotoxicoză moderată. Faza acută durează 1-2 luni, cea subacută – 3-6 luni. La sfârşitul bolii sunt posibile semne de hipotiroidie tranzitorie. Uneori boala poate recidiva. În cazul de faţă examenul scintigrafic este inutil.

Ecoscopic la început de maladie, glanda este mărită difuz moderat în volum, cu contur regulat, structura omogenă, ecogenitate medie sau scăzută, dureroasă la examinare. Mai apoi apar zone transsonice de dimensiuni foarte mici, diseminate, uneori cu hipoecogenitate difuză. Formele focale pot crea imagini pseudonodulare cu caracter hipoecogen sau chistic. Zonele hipoecogene uneori pot avea şi dimensiuni mai mari cu pereţii neregulaţi.

5. Tiroidita fibroasă (tiroidita Riedel) Această maladie a fost descrisă în 1896 de Riedel. Faţă de celelalte maladii ea se întâlneşte mai rar. Pentru tiroidita fibroasă este caracteristic hipertrofia glandei tiroide, structura normală a căreia este înlocuită de ţesut fibros. Guşa se deosebeşte prin duritate neobişnuită şi poate afecta unul sau ambii lobi. În cazul dat, procesul patologic afectează nu numai stroma, dar şi capsula ei. Un simptom caracteristic şi aproape permanent este compresia traheii şi a altor organe. Maladia începe treptat şi lent, cu suprafaţa glandei riguroase, nedureroasă.

Scintigrafic mai frecvent, tiroidita fibroasă apare cu o fixare diminuată şi neomogenă.

Histologic nu sunt depistate limfocite şi celule euzinofile Askanazy, dar prin ţesutul conjunctiv se întâlnesc foliculi atrofiaţi şi cantitate mică de celule epiteliale, infiltraţie pronunţată.

De multe ori maladia se asociază cu fibroza retroperitonială sau mediastinală. Acuzele sunt următoarele: disfagie, respiraţie dificilă, voce grosolană, uneori afonie. Aceste simptome se datorează compresiei organelor adiacente de ţesutul fibros. Tiroidita fibroasă de multe ori este tratată drept cancer tiroidian. Mai ales când la scintigrafie se evidenţiază noduli reci. Mai tîrziu se dezvoltă hipotireoza.

Ecoscopic în dependenţă de faza maladiei vor fi şi schimbările. La început glanda are dimensiuni mărite difuz sau al unui lob. Structura, la început relativ omogenă, trece în

neomogenă cu o reţea de fire reflectogene ca un „păiangeniş”, parţial sau pe tot parcursul. Conturul neregulat (confuz) face impresia de concreştere cu ţesuturile vecine. Este dură la examinare şi nu este mobilă în timpul actului de glutiţie. Paralel cu schimbările din glandă, se depistează schimbări de fibroză şi în alte organe (Figura 3.7.). În acest caz necesită examinare şi organele interne.

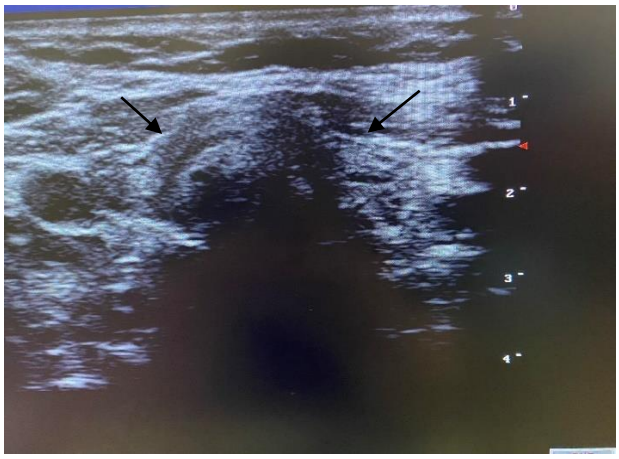


Fig. 3.7. Tiroidită fibroasă (*original*)

6. Tiroidita autoimună (limfogranulomatoasă) (Hashimoto). Această maladie, după părerea multor autori, se întâlneşte mai frecvent la vârsta de 40-50 ani. Cu părere de rău, noi am întâlnit-o în vârstă şi mai fragedă, inclusiv la copii. Din numărul pacienţilor ce suferă de această maladie, în urma investigaţiilor efectuate, copiii alcătuiesc 38%.

Maladia se întâlneşte mai des la femei. Pentru prima dată această maladie a fost descrisă în 1912 de Hashimoto, iar anticorpii tiroidieni la bolnavi au fost depistaţi în 1956. S-a dovedit, că anticorpii se evidenţiază la tiroglobulină, la complexul coloidal tiroidian şi antigenă microsomală. Însă, prezenţa anticorpilor nu duce neapărat la lezarea glandei tiroide. Există numeroase date ce confirmă participarea mecanismelor imunităţii la patogenia afecţiunii (Figura 3.8.).

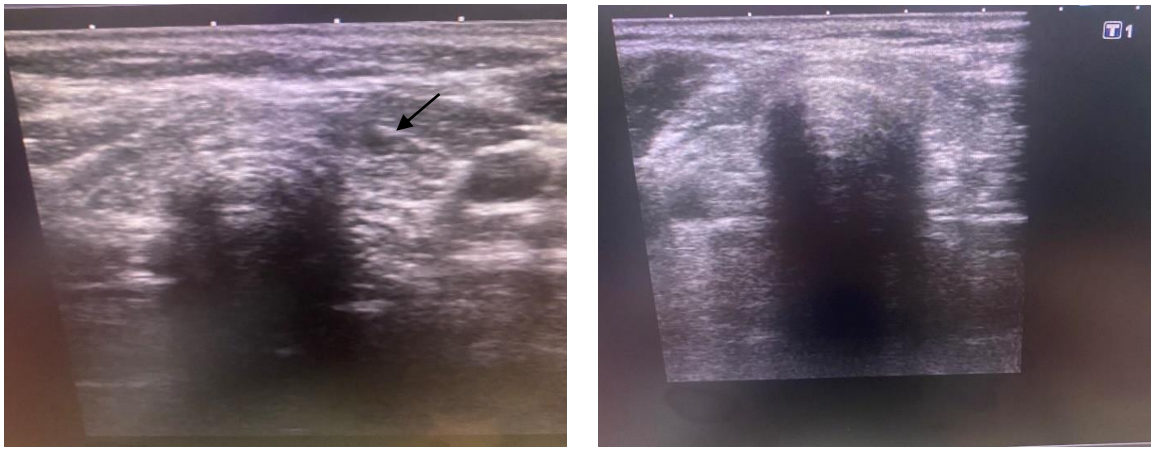


Fig. 3.8. Tiroidită autoimună (*original*)

Unii autori, susţin că pentru dezvoltarea procesului autoimun în glanda tiroidă nu este suficient numai factorul de eliberare a antigenilor glandei în sânge. Anticorpii la tiroglobulină au o anumită importanţă în alterarea structurii tiroidiene, dar nu este exclus faptul că ei contribuie la lezarea tiroidei de către „celulele ucigaşe" (kileri).

Anticorpii la antigena microsomală sunt capabili de a iniţia modificări citotoxice în tiroidă. Permanent se evidenţiază corelaţia directă dintre titrul acestor anticorpi şi transformările histologice în glandă, ce au loc în cazul tiroiditei autoimune. La tiroidita autoimună, se depistează de asemenea în toate cazurile anticorpi la tiroxină şi triiodtironină, importanţa cărora în patogenia maladiei nu este încă dovedită.

Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populaţie, predominanţa feminină fiind netă (raportul femei/bărbaţi este de 9/1) tiroidita autoimună evoluează cu hipotiroidie în 3%-20% cazuri [30].

La rudele persoanelor suferinde de tiroidită autoimună se depistează alte maladii autoimune: guşă toxică difuză, anemie pernicioasă, diabet insulinodependent, insuficienţă suprarenală de geneză autoimună, hipoparatiroidie etc.

Histologic, în glanda tiroidă se determină infiltraţie difuză (uneori în focar), cu limfocite şi celule plasmatice. Astfel foliculii tiroidieni sunt distruşi, fiind lezată şi membrana bazală a acestora. La această maladie mai este caracteristic prezenţa celulelor epiteliale oxifile mari, care au căpătat numirea de Askanazy. Paralel cu infiltraţia limfoidă se întâlnesc şi focare de fibroză.

Clinic această maladie se manifestă cu acuze de respiraţie şi senzaţie de glutiţie dificilă, deseori dureri moderate în regiunea glandei tiroide. Pentru maladia în cauză sunt caracteristice două forme: hipertrofică şi hipotrofică. În forma hipertrofică a tiroiditei autoimune glanda tiroidă este mărită, iar în forma hipotrofică – dimensiunile sunt normale sau chiar micşorate. Diminuarea funcţiei glandei este caracteristică pentru ambele forme de tiroidită autoimună, cu toate că forma hipertrofică a tiroiditei autoimune, în primii ani de boală, poate decurge cu fenomene de tireotoxicoză. La mulţi bolnavi, tiroidită autoimună se asociază cu guşa toxică difuză.

Scintigrafic: pe imagine se semnalizează captarea redusă a iodului şi sectoare cu acumularea înaltă a lui.

Ecoscopic: maladia în 92% se prezintă prin dimensiuni variabile a tiroidei, mai des – volum mic. Conturul de multe ori neregulat. Structura pronunţat neomogenă, difuz modificată se percepe cu greu. Ecogenitatea este global redusă cu prezenţa unor pseudonoduli (plaje hipoecogene) de o formă neregulată haotică, uneori cu fire de fibroză. Deseori pot apărea calcifieri.

După tratament îndelungat se observă remisia aspectului ecografic descris. Din punct de vedere ecocgrafic creşterea ecourilor tiroidiene sugerează o ameliorare a afecţiunii, în timp ce scăderea acestora indică recăderea. Uneori prezintă dificultate în diagnosticul diferenţiat cu guşa nodulară. Pacientul necesită examinare în dinamică, deoarece această maladie decurge lent şi uneori, la început, se afectează un singur lob. De multe ori, paralel cu această maladie, putem întâlni şi alte modificări, inclusiv formaţiuni tumorale.

7. Hipotiroidismul. Hipotiroidismul este o maladie ce se manifestă prin diminuarea funcţiei glandei tiroide (scăderea hormonilor în serul sanguin). Deosebim hipotiroidismul primar, secundar şi terţiar. Hipotiroidismul secundar se prezintă de regulă cu diferite modificări anatomice şi structurale ale lobului hipofizar anterior, iar la hipotiroidismul terţiar acesta rămâne intact. Hipotiroidismul primar este condiţionat de următoarele cauze: a) anomalii de dezvoltare ale glandei tiroide (disgenezie, ectopie); b) guşă endemică şi cretinism; c) afecţiuni inflamatorii ale glandei (tiroidita Riedel, Quervain, tiroidita autoimună Hashimito); d) tiroidectomie; e) terapie cu iod radioactiv; f) dereglarea biosintezei hormonilor tiroidieni; g) terapia medicamentoasă tirostatică.

La 95% din bolnavi se semnalează hipotiroidismul primar şi numai la 5% – hipotiroidismul secundar şi cel terţiar. Baza dezvoltării hipotiroidiei o constituie deficitul îndelungat şi considerabil al acţiunii specifice a hormonilor tiroidieni în organism cu diminuarea proceselor oxidative şi de termogeneză, acumularea produselor metabolismului, ceea ce duce la dereglări funcţionale ale SNC, sistemelor endocrin, cardiovascular, digestiv etc., precum şi la distrofie şi edemaţierea mucoproteică, specifică diferitor ţesuturi şi organe.

De obicei, bolnavii prezintă acuze la slăbiciune, somnolenţă, mialgii, diminuarea memoriei, sensibilitate de frig, hemoragii gingivale, distrucţie dentară. Exterior – stare de inhibiţie psihică, somnolenţă, apatie, tembru vocal jos, edeme în jurul ochilor (edem periorbital), cu buze şi limba mărite, piele uscată, de culoare gălbuie. Se observă bradicardie, diminuarea tensiunii sistolice etc.

Hipotiroidismul este însoţit de edem tisular şi aglomerarea lichidului mucinos în cavităţile corporale (mixidem) (Figura 3.9.). În hipotiroidism se dereglează funcţia sistemului cardiovascular, funcţia rinichilor, se afectează tractul gastrointestinal, se dereglează metabolismul şi altele.

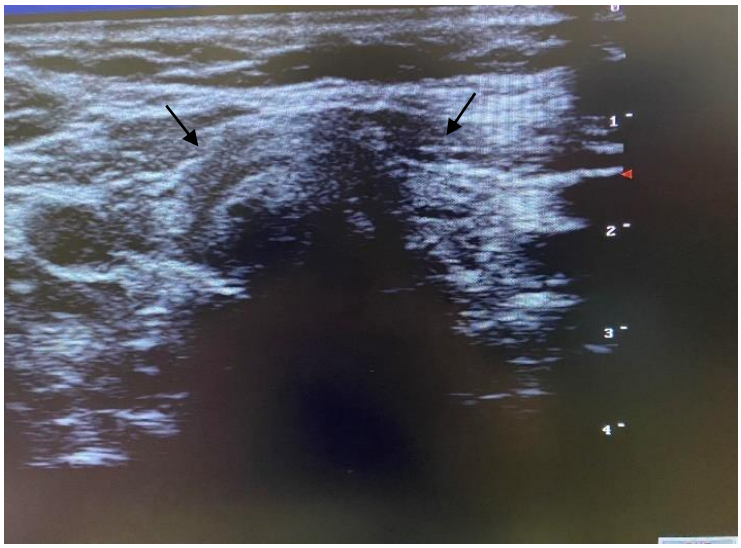


Fig. 3.9. Hipotiroidită (*original*)

Ecoscopic această maladie, în dependenţă de cauza ce a condus la ea, va avea imagini variabile (diverse). Dacă la hipotiroidism a condus o afecţiune a glandei tiroide ca tiroidita Riedel, Hashimoto, imaginea glandei va avea dimensiuni de cele mai multe ori micşorate. Conturul poate fi neregulat, uneori confuz, structura tisulară aproape nu se vizualizează (în dependenţă de stadiul maladiei) pronunţat neomogenă, mai frecvent preponderent hipoecogenă. Uneori maladia poate apărea în urma strumectomiei subtotale (Figura 3.10.), totale (Figura 3.11.) sau a tiroidectomiei.

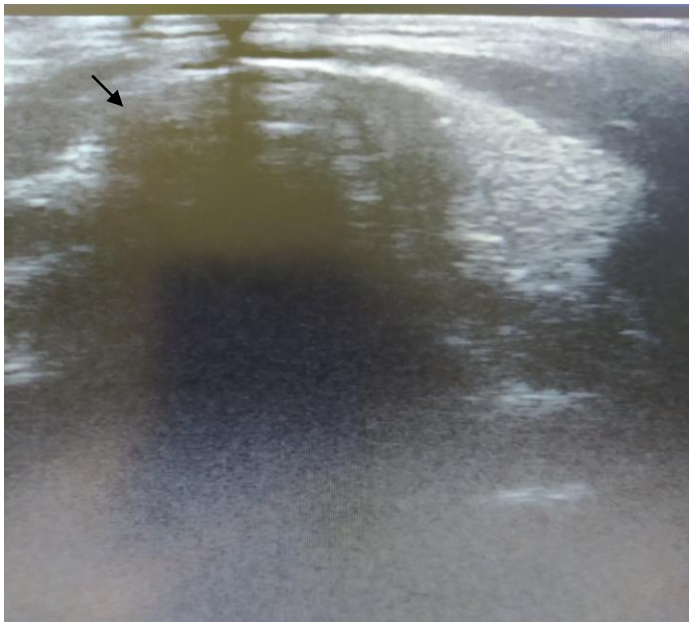


Fig. 3.10. Hipotiroidism în urma strumectomiei subtotale (*original*)

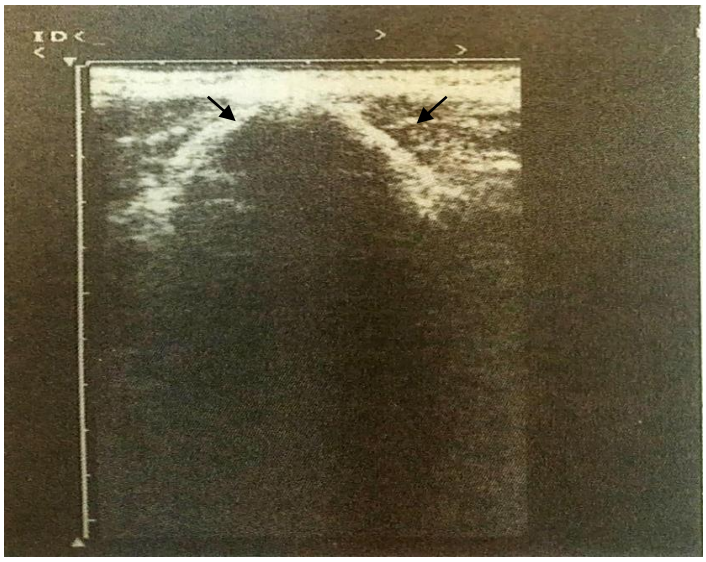


Fig. 3.11. Hipotiroidism în urma strumectomiei totale [9]

8. Adenomul. Adenomul este o maladie, ce se întâlneşte de 3-5 ori mai frecvent la femei de diferită vârstă, uneori şi la copii. Această boală este provocată de un adenom sau câteva adenoame de obicei cu hiperfuncţie tiroidiană. Adenomul tirotoxic are, de regulă, dimensiuni nu prea mari, 2-3 cm în diametru, în timp ce nodulii solitari euteroizi au 4-5 cm în diametru.

În clasificarea formelor clinice ale hipertiroidiilor, adenomul hiperfuncţional ocupă primul loc după boala Graves-Basedow.

În ţările europene adenomul se întâlneşte în 20-30% din toate hipertiroidiile. La noi în republică în ultimii 5 ani se observă creşterea numărului de hipertiroidii de natură nodulară în raport cu cea difuză. Am constatat că hipertiroidismul, ca urmare a unui nodul tiroidian hiperfuncţional, reprezintă 67% (Figura 3.12.).

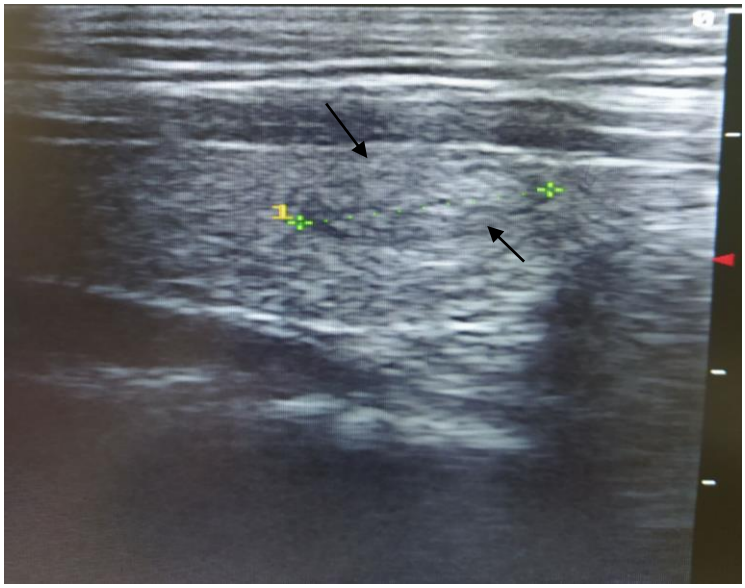


Fig. 3.12. Adenom (*original*)

Particularitatea activităţii funcţionale a adenomului tirotoxic constă în faptul că el secretă autonom un surplus de hormoni tiroidieni indiferent de secreţia TSH. Mecanismul, prin intermediul căruia adenomul capătă acest automatism, nu este deocamdată cunoscut. S-a constatat că, pentru dezvoltarea adenomului tirotoxic şi al activităţii lui autonome este nevoie de 3-5 ani. El nu are tendinţă de creştere în ţesuturile adiacente şi nu dă metastaze, uneori poate maligniza.

Histologic, structura adenomului corespunde etapelor de dezvoltare embrionale a glandei tiroide. Se deosebesc: adenoame trabeculare (embrionale); tubulare (fetale); micro- şi macrofoliculare (coloidale).

Adenomul extirpat constă din aglomerări de foliculi nu prea mari, tapetaţi cu epiteliu hiperplaziat, încapsulat. Clinica acestei maladii este identică cu cea a guşei toxice, cu excepţia simptomelor mai pronunţate ale leziunilor sistemului cardiovascular şi ale miopatiei. La vârsta înaintată se observă următoarele acuze principale: tahicardie sinusală sau fibrilaţie atrială, dispnee, slăbiciune musculară pronunţată, somnolenţă.

Investigaţiile de laborator mai des confirmă majorarea exagerată a nivelului de T4 în serul sanguin şi secreţia moderată a conţinutului de T4, sau nivelul normal al acestuia. Anticorpii tirostimulatori nu se identifică.

Radiodiagnosticul ajută la evidenţierea sectoarelor, ce acumulează intens iodul radioactiv. Captarea poate fi brusc scăzută sau absentă, din cauza supresiei secreţiei de TSH hipofizar. Probele cu T3 şi tiroliberină sunt negative, confirmând adenomul tiroidian ce funcţionează autonom. Unele adenoame tiroidiene nu sunt funcţionale. Se presupune că ele provin din cele funcţionale, dar au suferit unele fenomene.

Ecoscopic această maladie se prezintă prin una sau mai multe formaţiuni ce apar pe fondul neschimbat al ţesutului de o formă ovoidă, uneori comprimând ţesuturile vecine.

Adenomul poate fi: folicular, papilar, atipic şi medular. Conturul de obicei este bine evidenţiat, uneori slab, regulat, neîntrerupt. Structura internă poate fi omogenă, hiperecogenă sau mozaicată cu micro- sau macro-noduli, cu degenerări chistice. Leziunile slab delimitate se pot deosebi de ţesutul glandular cu ajutorai prezenţei aşa numitului „halou” care se semnalează printr-o zonă hipoecogenă uniformă de 1-2 mm lăţime, caracteristică pentru formaţiunile benigne. Dar mai frecvent se întâlnesc adenoame cu structură mixtă (unde sunt prezente şi ţesut, şi degenerări chistice, hemoragii, fibroză, uneori şi calcificări). Respectiv şi ecogenitatea este scăzută. Uneori pot fi întâlnite câteva adenoame într-o glandă în acelaş timp, cu structură histologică diferită. Cele mai mici adenoame sunt situate în grosimea ţesutului, dar pe măsura creşterii, ele se deplasează spre periferia lobilor. O deosebită atenţie urmează de atras la „halou”,

deoarece, el poate fi întâlnit şi la formaţiuni maligne, dar, spre deosebire de adenom, în aceste cazuri, „haloul” este neuniform şi întrerupt (Figura 3.13.).

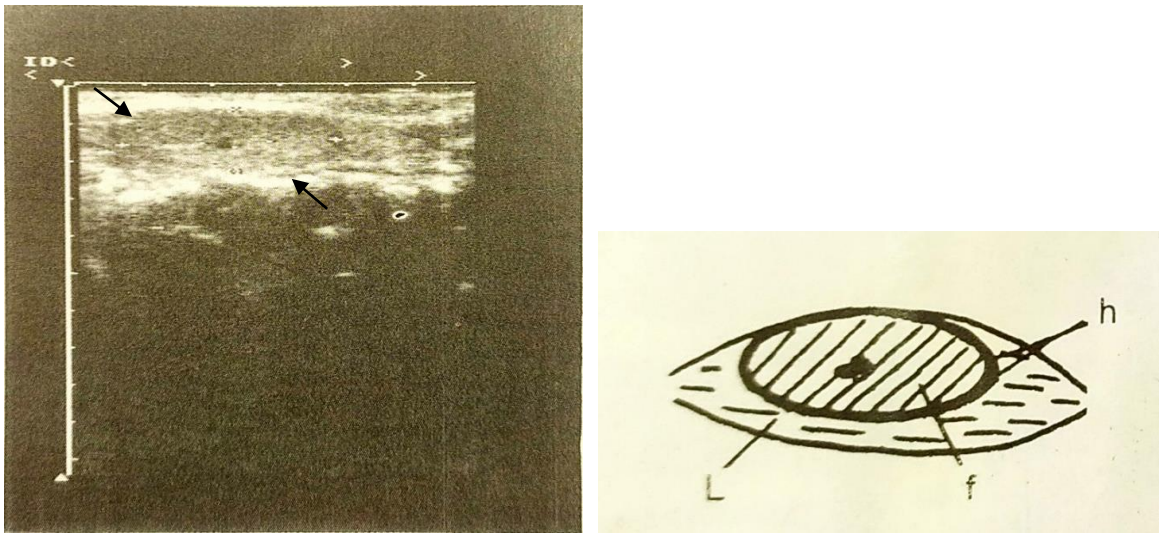


Fig. 3.13. Adenom cu „halou” periferic (L – lob; f – formațiune; h – halou) [9]

E necesar de a diferenţia adenomul de nodulii din guşa pseudoadenomatoasă, care este rezultatul final al hiperplaziei tiroidiene cu transformare pseudochistică a foliculilor confluienţi şi nu al apariţiei „de novo” a unui adenom.

Guşile difuze pseudoadenomatoase, de cele mai multe ori nu, sunt adenoame propriu-zise, dar se caracterizează prin hiperplazie în focar sau prin degenerare coloidală difuză.

9. Cancerul tiroidian. Tumorile glandei tiroide se împart după semne histologice în benigne şi maligne. Cele mai frecvente tumori se întâlnesc la femei. Tumorile maligne tiroidiene sunt variabile: 90% din ele sunt adenosarcomele, limfomul malign, fibrosarcoma, metastazele altor cancere etc. Cele mai frecvente cancere tiroidiene sunt cele epiteliale diferenţiate, ce au o structură asemănătoare cu foliculii tiroidieni.

Histologic se deosebesc: carcinoame papilare, foliculare, mixte şi cu celule oxifile Hürthle.

După aspectul anatomopatalogic s-au observat următoarele tipuri de tumori: carcinom papilar, carcinom folicular, carcinom anaplazic, carcinom medular, limfom malign.

Tumorile pot fi primare şi secundare. Cancerul tiroidian este un model de cancer endocrin. Actualmente cazurile de cancer tiroidian sunt întâlnite frecvent şi la pacienţii tineri, care se manifestă respectiv prin carcinomul tiroidian diferenţiat. La vârstă mai înaintată debutează carcinomul tiroidian nediferenţiat – unul din cele mai agresive şi maligne adenocarcinoame umane, care, din fericire, se întâlneşte rar.

Carcinomul folicular are o incidenţă mai mare în zonele cu deficit de iod, în timp ce cancerul papilar se asociază cu un nivel normal de iod sau crescut.

Patogenia cancerului tiroidian poate fi explicată prin teoria carcinogenezei multistadiale propusă de Rous şi Kidd şi elaborată de Berenbium. Conform acestei teorii există două procese distincte: a) iniţiere, prin expunere la agenţii cancerogeni (radiaţii ionizate intern sau extern, urmate de transformări metabolice şi neoplazice ireversibile – mutaţii celulare; b) promovarea şi stimularea proliferării celulare tiroidiene – proces reversibil.

Un iniţiator al transformării neoplazice tiroidiene este expunerea regiunii cervicale la radiaţii ionizate în perioada copilăriei.

Inducerea tumorală este un proces lent, progresiv şi stabilizat. Primul stadiu este de hiperplaziere, al doilea – hormonodependent, iar la al treilea – cancerul autonom, capabil de metastazare.

O formă etiogenetică, deosebită de cancer tiroidian, este adenomul metastazant benign. Leziunea primară tiroidiană este mică şi rămâne neidentificată, iar diagnoza se stabileşte de multe ori pe metastaze. Acest carcinom este de obicei folicular.

Cancerul folicular se întâlneşte la adulţi. Se caracterizează prin creşterea lentă. Aproximativ 40% din cazuri metastazează în oase, creier, plămâni, invadează muşchii gâtului, traheea. În glanda tiroidă el apare sub forma unui nodul mobil (Figura 3.14.).

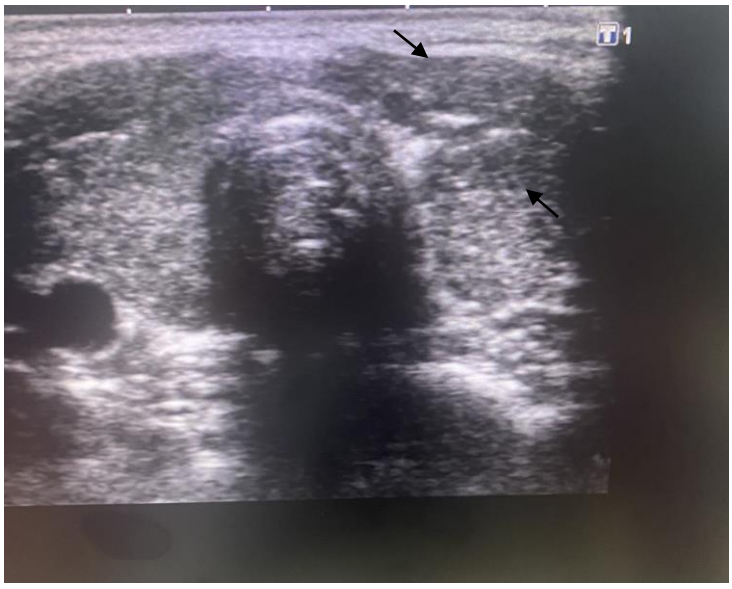


Fig. 3.14. Cancer folicular (*original*)

Cancerul medular se caracterizează prin prezenţa fibrozei şi aglomeraţie exagerată de ameloid, uneori cu fenomene de calcifiere, alteori cu caracter familiar. Se poate asocia cu hiperplazia paratiroidelor şi suprarenalelor.

Maladia mai poate asocia cu feocromocitoma, neurofibromatoza, adenomul paratiroidian (adenomatoza endocrină multiplă de tipul II). Ele pot fi însoţite de tabloul clinic al sindromului Iţenko-Cushing. Cancerul medular este o tumoare solitară, ce se dezvoltă lent sub formă de nodul al glandei tiroide. Dă repede metastaze în organele interne (Figura 3.15.).

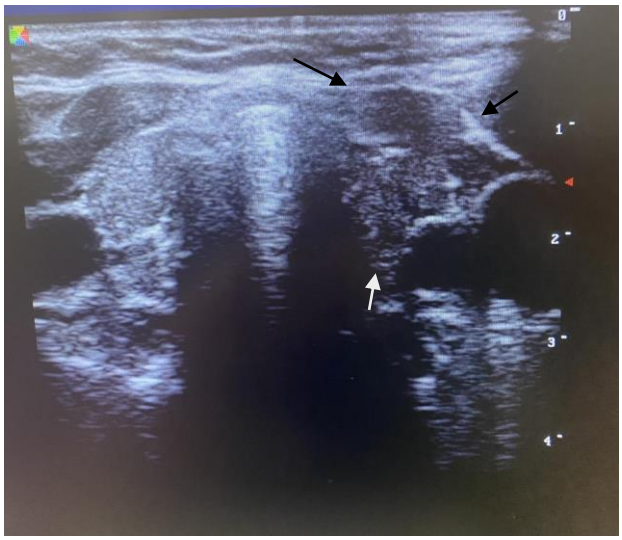


Fig. 3.15. Formațiune tumorală voluminoasă a tiroidei cu concreștere în țesuturile adiacente (*original*)

Cancerul anaplazic creşte rapid, infiltrând structurile adiacente, aduce la finalul letal în timp de un an. Atacă un lob sau toată glanda (Figura 3.16.).

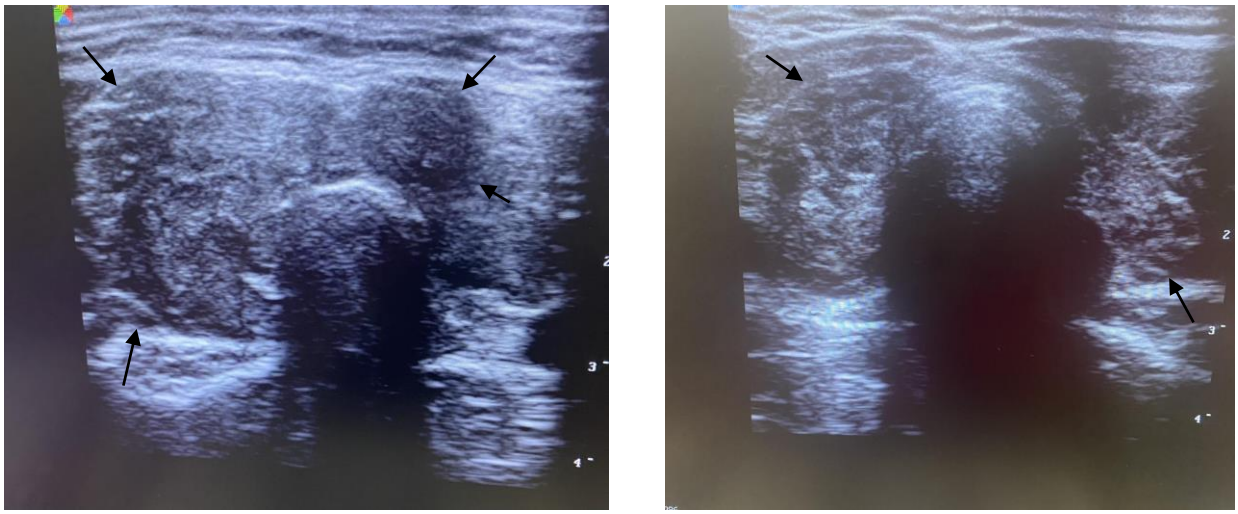


Fig. 3.16. Cancer anaplazic (*original*)

Cancerul papilar se întâlneşte şi la copii, dar mai frecvent la adulţi. El se prezintă printr-o guşă nodulară ce se dezvoltă lent, dând foarte repede metastaze în alte organe. Concreşte cu capsula şi ţesuturile adiacente.

Mai rar se întâlnesc metastazele tumorilor maligne în tiroidă. La astfel de tumori se referă melanomul, cancerul mamar, gastric, pancreatic, intestinal, precum şi limfoamele. Focarul primar se localizează cu greu.

Tabloul clinic al cancerului tiroidian se reprezintă foarte des printr-un nod unic nedureros, mai des indentificat întâmplător în alte organe. Tumoarea glandei tiroide poate atinge dimensiuni mari, fixând trahea şi provocând disfagie, distonie sau îngroşarea vocii. De multe ori poate fi prezent tabloul tireotoxicozei. Cancerul tiroidian e necesar de a-l diferenţia de nodulul solitar şi de guşa multinodulară, adenoame, metastaze. De multe ori el poate asocia cu guşa Hashimoto sau cu guşa toxică difuză. Numărul cazurilor de cancer tiroidian în ultimii zece ani a crescut simţitor (de la 7 - 8 %, la 10- 15%) (Figura 3.17.).

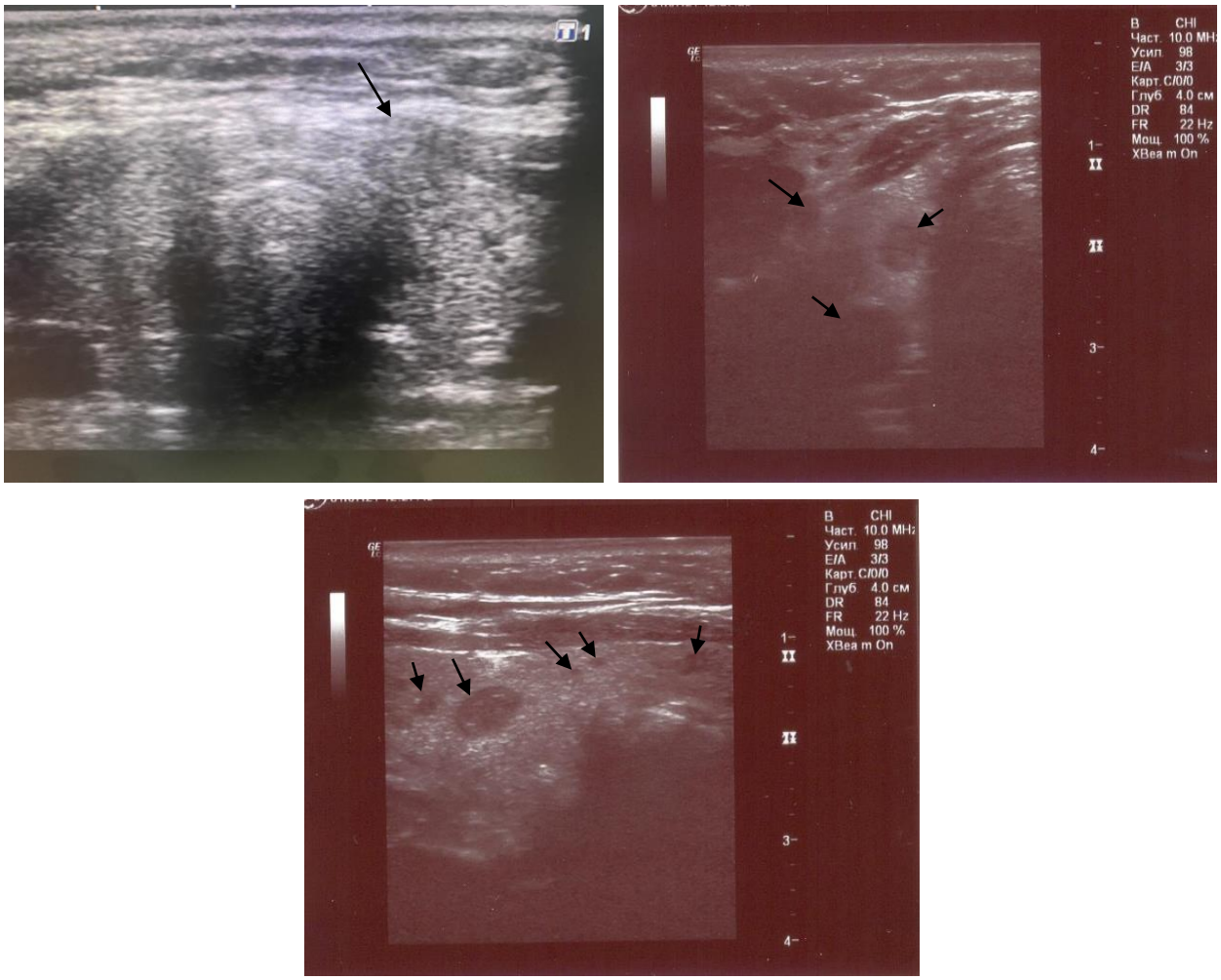


Fig. 3.17. Cancer papilar ((*original*)

Ecoscopic această maladie apare pe ecranul monitorului sub formă de nodul, chist sau mai multe focare. Masele ecogene cu o grosime a capsulei mai mare decât chisturile – sugerează prezenţa unui neoplasm. Prezenţa unei mase cu pereţii îngroşaţi, cu numeroase incluziuni (ecouri interne), mai ales dacă e slab definită, se poate suspecta un carcinom.

De multe ori masele neoplazice tiroidiene sunt reprezentate printr-o formaţiune nodulară cu contur neregulat, uneori slab delimitat, ţesutul fiind omogen, moderat omogen sau neomogen, deseori cu incluziuni hipoecogene chistice (semne de distincţie). Cea mai mică formaţiune, depistată ecografic a fost de 5 mm.

Uneori formaţiunea poate avea dimensiuni voluminoase. Localizarea poate fi diferită şi progresarea la fel. Dacă la început formaţiunea poate fi luată drept nodul, adenom sau chist, apoi apar şi alte semne de distincţie dintre o masă benignă şi cea malignă.

De exemplu: orice nodul apărut pe un fon de ţesut neschimbat; orice adenom cu contur neregulat şi „halou" neuniform şi întrerupt; orice chist ce nu are atenuare posterioară a ecoului, cu prezenţa numeroaselor ecouri în cavitate, cu pereţii îngroşaţi, cu prezenţa unor calcinate fine îndeosebi fără con de umbră distală, situate spre periferie „ca o gură cu dinţi" e cu mult mai precisă prezenţa unui neoplasm.

În aceste cazuri se recomandă monitorizarea în dinamică a acestor pacienţi, cu aplicarea investigaţiilor suplimentare pentru diferenţierea şi precizarea diagnosticului, inclusiv biopsia. Se recomandă de examinat toată regiunea cervicală, chiar şi celelalte organe interne (Figura 3.18. și 3.19.).

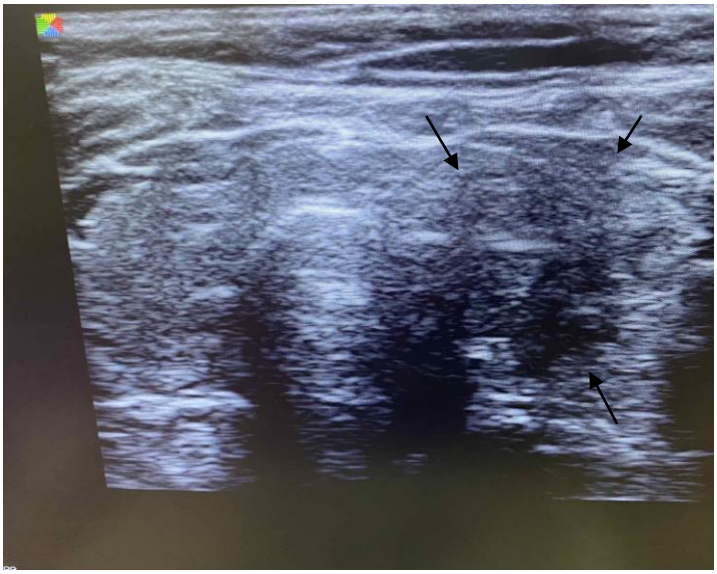


Fig. 3.18. Formațiune tumorală cu metastaze a lobului stâng al tiroidei (*original*)

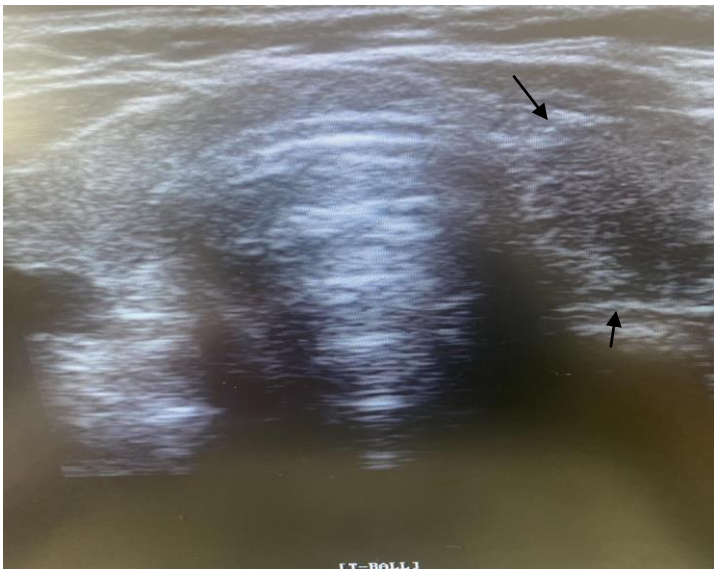


Fig. 3.19. Tumoră tiroidiană voluminoasă (*original*)

În Tabelul 3.5. sunt prezentate rezultatele investigației ecografice anatomopatologice a formaţiunilor tumorale confirmate prin biopsie la 26 de subiecți.

Tabelul 3.5. Rezultatele investigației ecografice anatomopatologice a formaţiunilor tumorale confirmate prin biopsie

Nr./ ord	Maladiile	Cazuri	%, a formațiunilor tumorate confirmate prin biopsie
1	Cancer papilar	8	30,8
2	Cancer medular	2	7,7
3	Cancer anaplazic	4	15,4
4	Cancer folicular	5	19,2
5	Variante mixte (foliculopapilare)	3	11,5
6	Cancer cu celule hortle	1	3,9
7	Alte tumori (sarcom, LMNH şl altele)	3	11,5
	În total	26	100,0

Conform investigaţiilor efectuate putem conchide, că examinarea ultrasonoră contribuie substanţial la diagnosticul maladiilor tiroidiene şi poate fi aplicată pe larg în practica clinicistă din anumite criterii pozitive, mai avantajoase faţă de alte metode.

Ecografia este metoda de primă instanţă pentru studiul patologiei nodulare a tiroidei. 20% din nodulii identificaţi ecografic nu pot fi depistaţi prin palpare şi 33% nu sunt detectabili scintigrafic. Examinarea ultrasonoră este o metodă de elecţie pentru studii epidemiologice asupra patologiei tiroidiene, determinate de deficitul de iod la copii şi adulţi.

Ecografia este o metodă facil de executat, repetabilă, performantă şi cu un excelent raport

cost/eficiență, a cărei utilizare acoperă practic întreaga patologie tiroidiană. Explorarea se efectuază în timp de câteva minute, de un singur specialist, fără ajutorul cuiva, cu cantităţi minimale de material. Investigaţia oferă posibilitatea detectării diferitor afecţiuni ale ţesutului cu dimensiuni minimale (de la 3 mm în sus), care nu pot fi depistate cu ajutorul altor metode de diagnostic.

Metoda nu are alternativă la copii şi femei gravide, fiind neinvazivă şi estetică. Metoda dă posibilitatea de a efectua puncţia cu ac subţire şi conferă securitate pacientului şi practicianului la tratamentele alternative, neconvenţionale (sclerozare, necrozare), aplicate la nodulii tiroidieni. Metoda ecografică ne permite stabilirea cu exactitate a caracterului solitar sau multiplu, caracterul structurii leziunilor nodulare, entităţi cu risc diferit de malignitate. Aceasta ne dă posibilitatea de a alege cea mai optimă metodă de investigaţie (tomografia computerizată, radionucleidă) pentru un diagnostic mai amplu şi un tratament mai eficace.

În urma verificării datelor ecoscopice în rezultatul efectuării biopsiei s-au obținut următoarele date (Tabelul 3.6.)

Tabelul 3.6. Rezultatul verificării datelor ecoscopice cu rezultatele biopsiei

Date ecografice	Examinați	Date citologice							
		coincidență		necoincidență		refuz		material puțin	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Gușa nodulară	25	23	92,1	1	4,0	1	4,0	-	-
Gușa difuză	19	15	78,9	1	5,2	2	10,5	1	5,3
Gușa Hashimoto	18	14	77,8	3	16,6	-	-	1	5,6
Hashimoto cu formațiuni	4	3	75,0	1	25,0	-	-	-	-
Total	**66**	**55**	**83,3**	**6**	**9,1**	**3**	**4,5**	**2**	**3,1**
Formațiuni	**144**	**131**	**91,0**	**12**	**8,3**	**-**	**-**	**1**	**0,7**
- nodul	57	51	89,5	6	10,5	-	-	-	-
- adenom	43	43	100,0	0	0,0	-	-	-	-
- chist	12	12	100,0	0	0,0	-	-	-	-
- tumor	32	25	78,1	6	18,8	-	-	1	3,1
Total afecțiuni	**210**	**186**	**88,6**	**18**	**8,6**	**3**	**1,4**	**3**	**1,4**

Din tabelul 3.6. s-a constatat că procentul de coincidență a datelor ultrasonografice și biopsie este de 88,6%, ceea ce ne dovedește încă o dată veridicitatea acestei metode.

În urma studiului și analizării cercetărilor efectuate am constatat unele criterii în diagnosticul diferenţiat al maladiilor tiroidiene, pe care le prezentăm în tabelul ce urmează (Tabelul 3.7.).

Tabelul 3.7. Unele criterii ecografice de diferenţiere a maladiilor glandei tiroide

Maladia	Particularităţi etiopatogenetice	Aspectul glandei	Structură tisulară
Boala Graves-Bazedow	Boală autoimună. Diminuă limfocitele T supresoare. Autoanticorpi.	Guşă difuză uniformă. Uşor sau pronunţat-mărită in volum, cu contur linear,regulat.	Omogenă uneori macronodulară (infiltrat plasmocitar difuz).
Guşă multi-nodulară (toxică)	Nodulii secretă autonom hormonii tiroidieni: cu timpul numărul lor creşte şi secreţia devine excesiva.	Guşă nodulară, mărită în volum mai des cu contur neregulat (boselat).	Multiple formaţiuni nodulare de diferite forme şi dim.(uneori în diferit stadiu de dezvoltare) Prezenţa caicinateior.hemoragii intranodulare.
Adenomul (toxic)	Nodului funcţionează autonom, blochează restul tiroidei şi în timp duce la tireotoxicoză.	Nodul unic (uneori 2-3) Conturul glandei regulat sau neregulat (din cauza formaţiunii).	Pe fon de structură omogenă o formaţiune de formă ovoidă cu contur regulat, „halou” uniform în jur. Omogen-solid, sau neomogen cu degenerări chistice.
Tiroidită acută (faza iniţială)	Microbi sau viruşi. (Mai frecvent: streptococul piogen, stafilococul).	Guşă dureroasă (foarte sensibilă la exam.Mărită difuz în volum, contur regulat.	Hiperplazie pronunţată-bilaterală, mai târziu - multiple focare hipoecogene.
Tiroidită subacută (Quervain)	Virală (După însănătoşire de infecţie virotică).	Guşă dureroasă cu tegumente indemne Mărită uşor în volum, contur regulat	Hiperplazie uşoară cu multiple incluziuni hipoecogene (focare mari sau mici).
Tiroidită autoimună (Hashimoto)	Infiltrat limfocitar difuz Anticorpi antitiroidieni	Guşă mică (dimens. normale sau mici, uneori mărite) Contur neregulat	Structura aproape nu se diferenţiază, neomogenă preponderent nipoecogenă. Uneori prezenţa calcinatelor.
Tiroidită fibroasă (Riedel)	Înlocuirea ţesutului glandular cu ţesut fibros.	Guşă lemnoasă (duritate neobişnuită). Mărită în volum. Contur confuz (concrescut) sau neregulat.	Ţesut fibros, neomogen (reţea de fire reflectogene haotice).
Cancerul tiroidian	Diverse: 1) agenţi cancerogeni, 2) radiaţii ionizate în perioada copilăriei; 3) Mt din alte organe.	Dimensiuni medii, sau mărită neuniform. Cu contur regulat sau neregulat. O formaţiune solitară sau multiple.	Diverse: Pe fond de structură omogenă: 1. Una sau multiple formaţiuni. 2. Structură solidă, lichidă sau mixtă 3. Contur neregulat 4. „halou” întrerupt, neuniform. 5. Prezenţa calcinatelor fine.

Metoda ecografică este una din primele metode neinvazive care permite diagnosticul diferențiat al afecțiunilor glandei tiroide, precizarea stării eco-morfologice a țesutului și formațiunilor, determinarea tipului de formațiune solidă sau lichidă, precum și formațiunile tumorale.

3.4. Modificările patologice ale organelor interne la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide în perioada pre-COVID-19

Din afecțiunile organelor întâlnite, caracteristice pentru maladiile GT, s-au depistat următoarele schimbări ale organelor interne.

Ficatul. La tireotoxicoza primară, în cazuri pronunțate poate apărea hepatita parenchimatoasă, hepatita în urma procesului de stază, ca urmare al insuficienței cardiace; hepatita hemolitică în urma tireotoxicozei, ce de multe ori aduce la atrofia subacută a ficatului, care se poate sfârși (în urma proceslor degenerative și necroză) cu ciroză și steatoze hepatice. În cazul dat afecțiunile ficatului constituie 61%. În Figurile 3.20., 3.21., 3.22., 3.23., 3.24. sunt prezentate unele modificări eco-morfologice la subiecții afecțiuni ale glandei toroide.

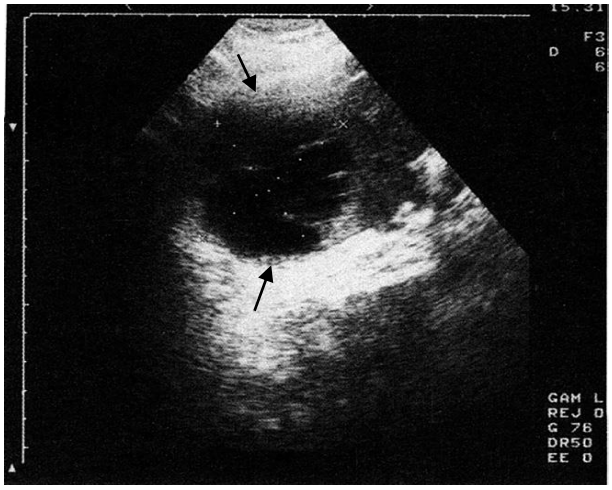


Fig. 3.20. Chist hidatic, hepatic cu vezicule fiice (echinococ) [9]

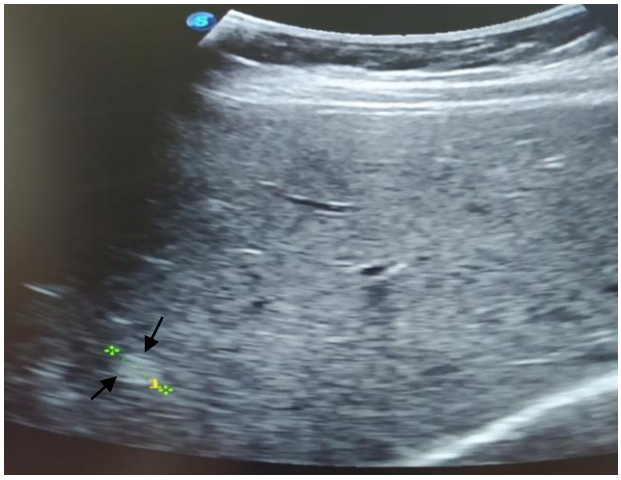


Fig. 3.21. Imagine hepatică. Formaţiune bine delimitată cu structură de tip solid hiperecogenă (hemangiom hepatic) (*original*)

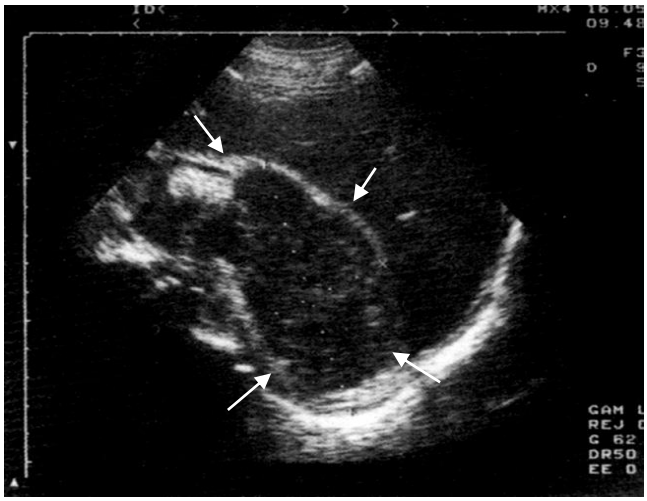


Fig. 3.22. Formaţiune tumorală voluminoasă a lobului drept al ficatului [9]

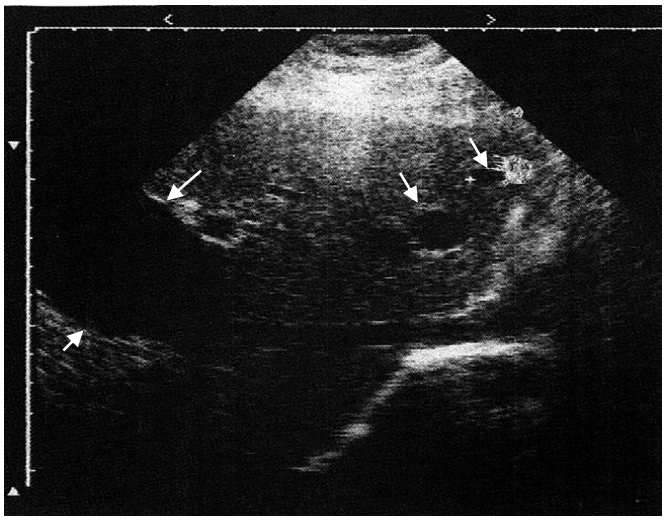


Fig. 3.23. Formaţiuni bine delimitate, structuri transsonice. Metastaze hepatice – neoplasm [9]

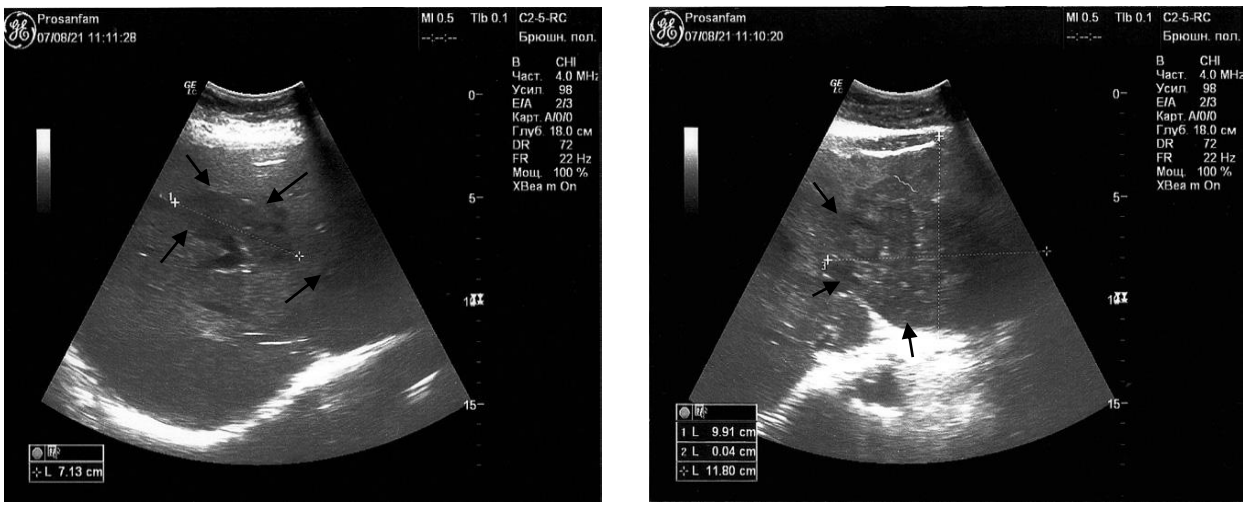


Fig. 3.24. Proces expansiv al ficatului (*original*)

În urma examinării subiecților cu afecțiuni ale tiroidei au mai fost investigate și organele interne, unde cel mai des s-au observat următoarele schimbări eco-morfologice.

Ecoscopie a ficatului – aceste schimbări le putem vedea sub formă de hepatoze și modificări difuze în focar. De cele mai multe ori ficatul este mărit în volum, unghiurile marginale rotungite ale ambilor lobi; parenchimul hepatic cu reflectivitate sporită, atenuare posterioară a ecosemnalelor, sporirea reflectivității pe traseul secțiunilor transversale a vaselor ducturilor biliare, semne de fibrozități a țesutului hepatic. Mai rar – hemangioame, calcinate, chisturi, formațiuni tumorale [9, 11] (Figura 3.25.).

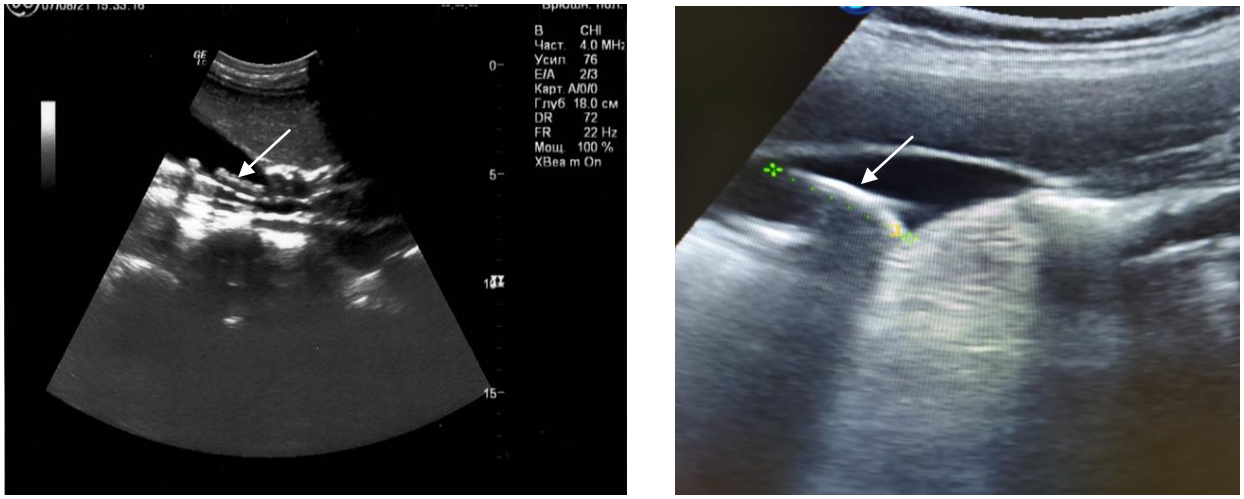


Fig. 3.25. Litiază biliară veziculară (*original*)

Colecistul suferă în urma maladiilor glandei tiroide, care, ecoscopic se manifestă prin următoarele modificări, având formă obișnuită sau deformată, cu codură și sept în regiunea corpului și a colului, care provoacă deschinezii și care și mai mult predispun formarea de calculi în urma înrăutățirii evacuării fierii. De obicei pereţii sunt reflectogeni, uneori îngroşaţi, mai frecvent, din motivul stazei biliare, în cavitate (lumen) se depistează sediment decliv şi litiază biliară veziculară în 23%, mai rar – polipi, formaţiuni tumorale. Uneori pot fi multipli calculi care blochează funcția colecistului „colecist deconectat”. Mai des este întilnită microlitiaza biliară, mai rar polipi ai vezicii biliare [9, 11].

Pancreasul. Afecțiunile acestui organ sunt reprezentate ecoscopic prin ecouri difuze în structură, uneori pronunțat reflectogene, care e greu de diferențiat de alte afecțiuni ale lui, dar clinic de cele mai multe ori pacienții nu prezintă acuze. Actualmente, fiind descrise și tratate ca pancreatite. Aceste afecțiuni ale pancreasului s-au întâlnit în 36% din cazurile examinate.

Rinichii, în mare parte, suferă schimbări la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide. Mai des are loc formarea de calculi oxalați, urați, fosfați de diferite dimensiuni. Sărurile și calculii periodic se formează și periodic, dacă sunt de dimensiuni mici, ușor se elimină cu urina. Mai rar întâlnim calculi coraliformi care greu se tratează și blochează funcția rinichilor.

În urma evacuării microlitiazei sau litiazei renale, se formează sechele postinflamatorii. Leziunile rinichilor se prezintă clinic prin diferite dereglări, alterări ale funcţiei secretorii a urinei, hipotoniei pielocaliciale şi a stazei, dereglări ale tensiunii arteriale (preponderent mărită). În majoritatea cazurilor subiecții periodic suferă de colici renale.

Ecoscopic afecţiunile rinichilor se manifestă printr-un tablou caracteristic pentru pielonefrite cronice. Sinusul renal de structură neomogenă cu semne de sechele postinflamatorii, în unele cazuri cronice cu semne de sclerozare, dilatări pielocaliciale de diverse grade, însoţite de microlitiază şi litiază renală. Mai rar se întâlnesc chisturi şi formaţiuni tumorale. Afecţiunile rinichilor constituie 47% din cazuri. În urma afecțiunilor rinichilor apare hipertensiunea arterială care poate provoca ictus, atac de cord etc. În Figurile 3.26., 3.27., 3.28., 3.29., 3.30. sunt prezentate unele cazuri întâlnite cu schimbări eco-morfologice la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide.

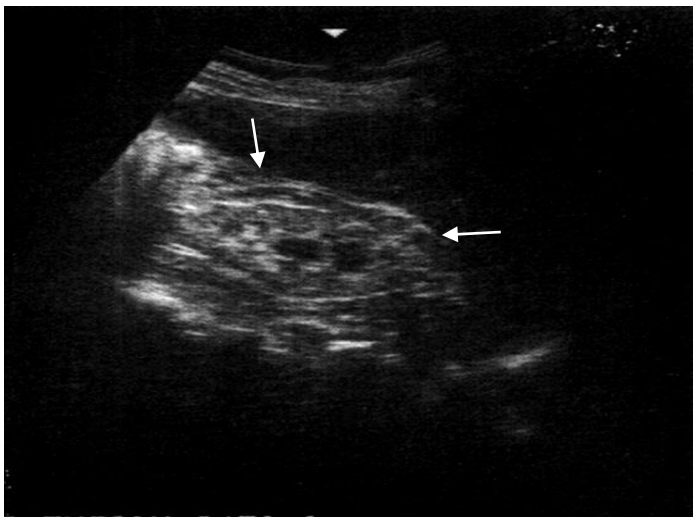


Fig. 3.26. Insuficienţă renală acută (semne de sclerozare a rinichiului) [9]

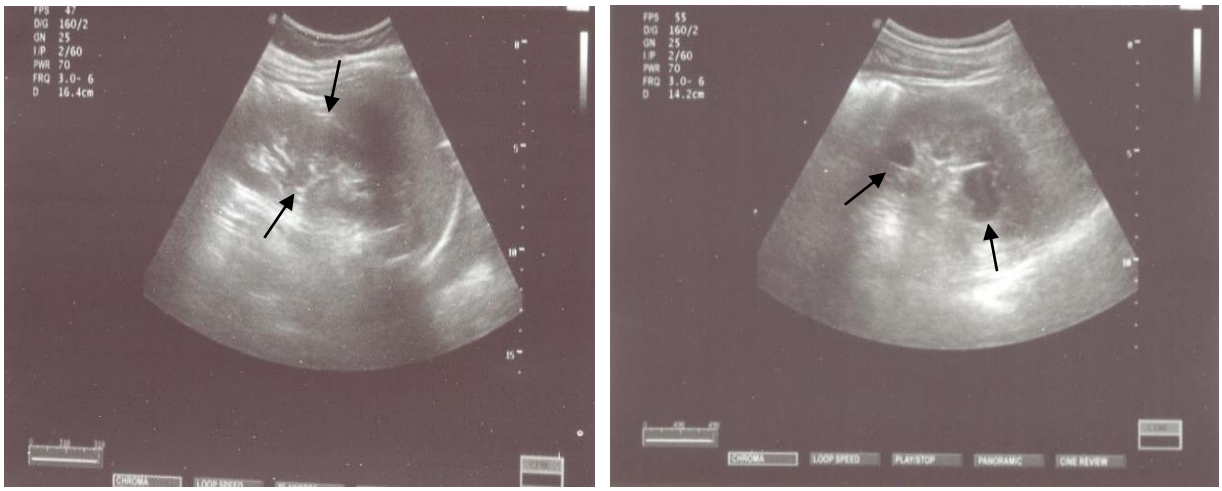


Fig. 3.27. Litiază renală cu blocare (*original*)

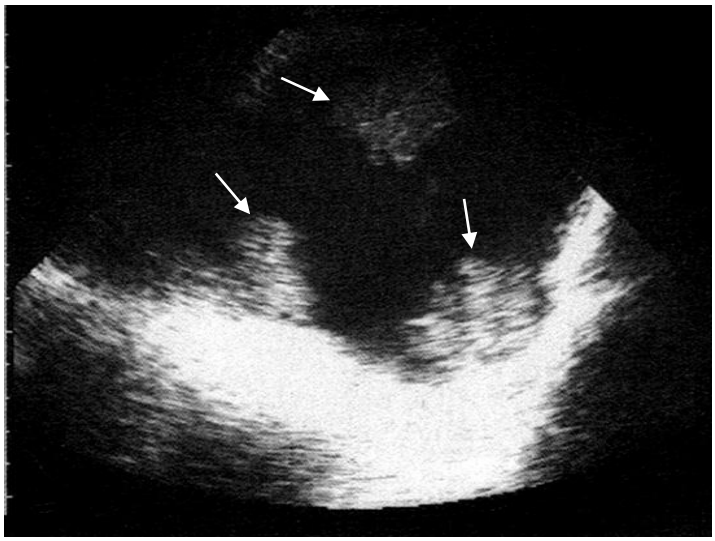


Fig. 3.28. Formațiuni tumorale a vizicii urinare [9]

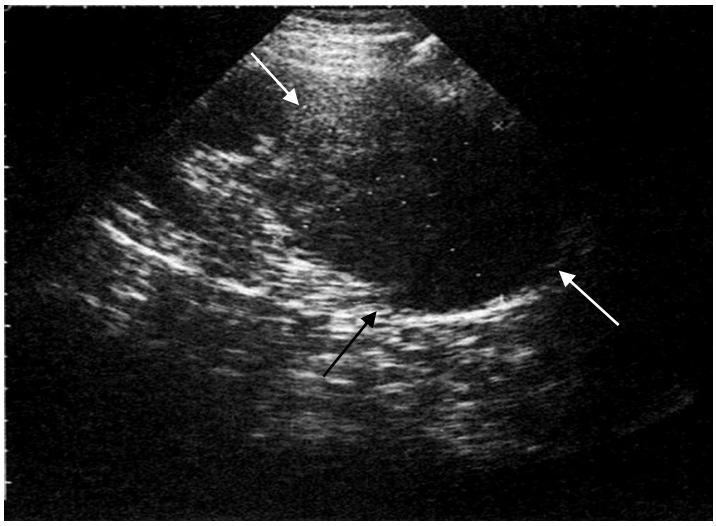


Fig. 3.29. Tumoră voluminoasă renală dreaptă. Formaţiune cu contur neregulat, solidă cu dezvoltare extrarenală [9]

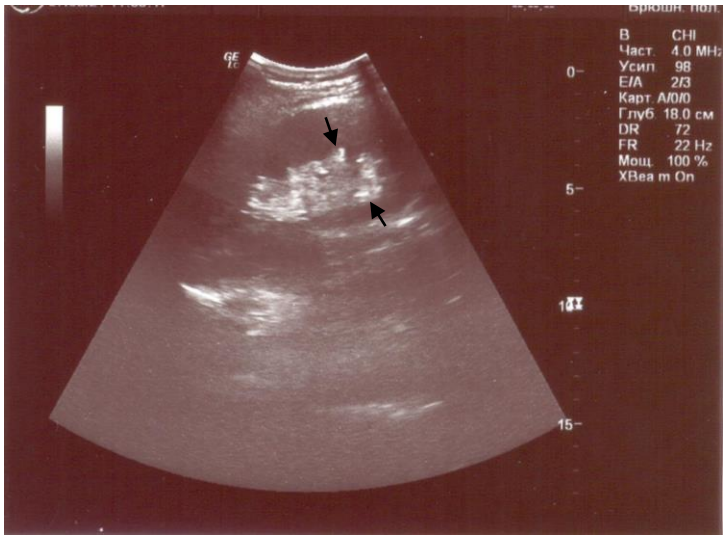


Fig. 3.30. Microlitează renală (*original*)

La bărbații cu afecțiuni ale glandei tiroide s-au depistat modificări ecografice ale prostatei. *Ecoscopic* – prostata are dimensiuni medii sau mărite difuz în volum cu structură neomogenă, cu unele atenuări, uneori cu prezența calcinatelor, ceea ce constituie 21% din cazuri. Mai rar se întâlnesc adenoame, formațiuni tumorale.

La femei s-au observat schimbări în structura glandelor mamare și ale uterului în 67% din cazuri. *Ecoscopic* uterul este mai frecvent mărit în volum, de o formă neregulată, adesea cu formațiuni (noduli fibromatoși, polipi, chisturi, mai rar tumori). În structura glandelor mamare, mai des se apreciază ultrasonor maladia fibrochistică (mastopatia), care se caracterizează prin hiperplazie epitelială și fibroză. Mai rar chisturi, fibroadenoame și formațiuni tumorale.

În multe cazuri afecțiunile organelor interne s-au depistat la unul și același pacient paralel (adică maladia tiroidei + hepatoză + litiază biliară și renală). La unele femei: maladia tiroidei + mastopatia + miom uterin și altele [9, 11]. În Figurile 3.31., 3.32., 3.33. sunt prezentate unele schimbări eco-morfologice depistate la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide.

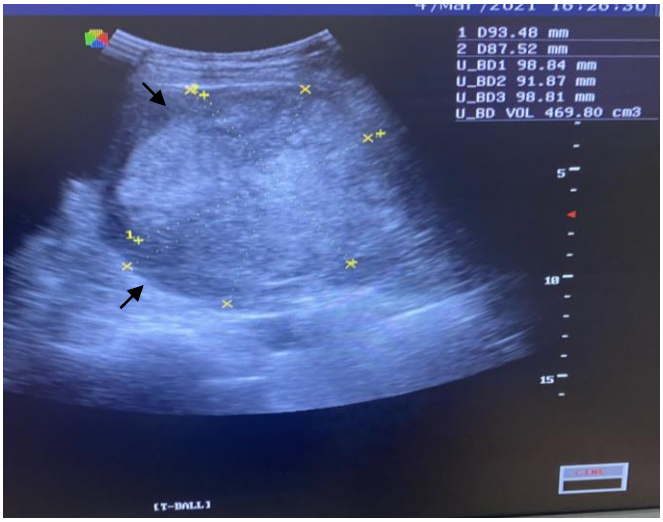


Fig. 3.31. Fibromiom uterin (*original*)

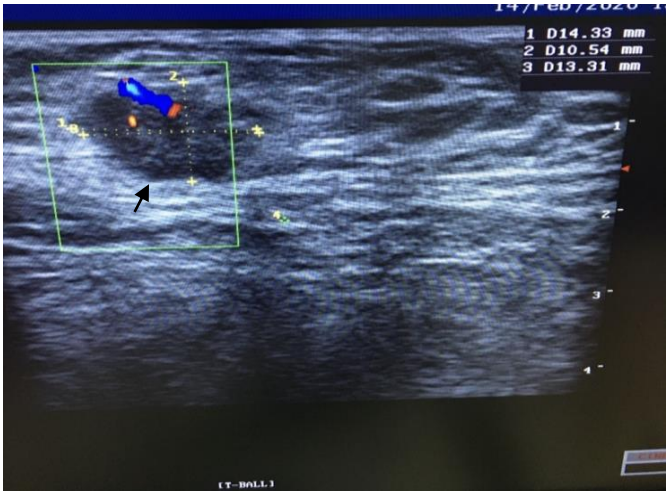
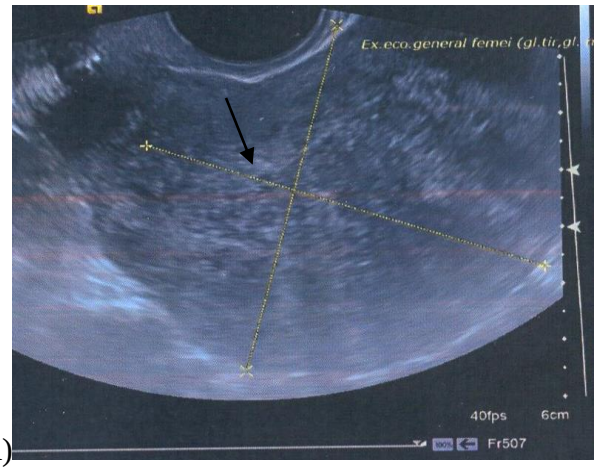


Fig. 3.32. Fibroadenom a glandei mamare pe fon de mastopatie (*original*)

A) 

B) 

Fig. 3.33. Fibromiom uterin (A) și lipom voluminos în bazinul mic (B) (*original*)

Studiile efectuate la subiecții de cercetare, nu numai a glandei tiroide, dar paralel și a organelor interne, permit de a conchide că afecțiunile tiroidiene duc direct la afecțiunile și dereglarea funcției a altor organe interne.

3.10. Concluzii la capitolul 3

1. În baza adresării cu trimitere de la medic pentru investigația glandei tiroide, procese patologice în glanda tiroidă au fost depistate la 37,9% persoane investigate unltasonografic , din ele - la 31,5% bărbați și 43,6% femei.

2. În rezultatul cercetărilor efectuate s-a constatat și s-a descris particularitățile fiziologice și eco-morfologie ale glandei tiroide în normă, clasificarea formelor glandei tiroide în dependență de constituție, clasificarea schimbărilor fiziologice și eco-morfologice conform afecțiunilor glandei tiroide, clasificarea particularităților și eco-morfologia nodulilor și diagnosticul diferențiat al afecțiunilor tiroidiene, precum și modificările eco-morfologice ale organelor interne surprinse la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide.

3. Volumul glandei tiroide variază în funcție de vârstă, sex și constituția corpului. La maturi, în raport cu copiii și la bărbați în raport cu femeile, glanda tiroidă are un volum mai mare. În majoritatea cazurilor glanda tiroidă neafectată are formă triunghiulară, dar la fiecare a cincea persoană ea are formă conică sau plată.

4. În 88, 6% datele ultrasonografice au coincis cu rezultatele biopsiei. 100% coincidență s-a constat în cazul adenomului și chistelor, iar cele mai frecvente divergențe de diagnostic s-au înregistrat în cazul Gușei Hashimoto.

4. PARTICULARITĂŢI ECO-MORFOLOGICE ȘI FIZIOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE ÎN PERIOADA POST-COVID-19

SARS-CoV-2 fiind un virus nou, nu există informații despre modul în care acest virus afectează persoanele cu boala tiroidiană. Până în prezent nu există dovezi care ar susține că boala tiroidiană este asociată cu un risc crescut de infecții virale și nici nu există o legătură între boala tiroidiană și severitatea infecției virale [9, 84]. Având în vedere contextul actual al pandemiei cu COVID-19, majoritatea pacienților cu diverse boli au fost afectați, unii dintre ei neputând să mai beneficieze de consultațiile medicale de rutină. Printre ei se numără și pacienții cu boli tiroidiene, fie cu hipo- sau hipertiroidie [84]. În contextul pandemiei de COVID-19, a apărut necesitatea examinării glandei tiroide, a unor tiroidite specifice. Mai ales că multe elemente ale probelor biologice corelează mult mai bine cu COVID-19, decât cu alte manifestări ale infecţiilor virale tiroidiene: sideremie foarte mică, limfopenie, valoarea foarte mare a VSH și a proteinei C reactive [21, 23]. Din cauza distrucţiei tiroidiene, apare evident hipertiroxinemia, și aceasta cu o valoare foarte mare, și consecutiv, scăderea TSH. Sindromul este evident hipertiroidism [21]. Din acest motiv ne-am propus de a studia aspectele fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada pre- și post-COVID-19.

4.1. Starea fiziologică și eco-morfologică la subiecții neinfectați cu maladia COVID-19

Pentru evidențierea anatomică, a volumului glandei tiroide, determinarea funcției fiziologice, a hormonilor T3, T4, TSH în dependență de vârstă, sex, greutate, au fost examinați 100 de subiecți, care au avut o formă mai pronunțată și mai complicată de COVID-19, cu consimțământ informat – 50 femei și 50 bărbați grupați în grupele de vârstă de 20-30, 30-40, 40-50 și 50-60 ani. În așa fel am omogenizat grupele și am studiat volumul glandei tiroide, dimensiunile și funcțiile glandei tiroide și a hormonilor tiroidieni. În Tabelul 4.1. este reprezintă caracteristica dimensiunilor GT la subiecții examinați conform vârstei.

Tabelul 4.1. Caracteristica dimensiunilor glandei tiroide la subiecții examinați

Vârsta	Dimensiunile lobilor GT și a istmului	
	Femei (n=50)	Bărbați (n=50)
20-30	16x12x38mm/3mm	18x14x38mm/4mm
30-40	18x14x38mm/4mm	19x15x39mm/5mm
40-50	18x12x37mm/3mm	19x14x39mm/4mm
50-60	16x12x36mm/2mm	18x13x37mm/3mm

S-a observat o tendință de majorare a dimensiunilor GT la grupele de vârstă de 20-30, 30-

40 și 40-50 ani, și o tendință de micșorare la grupul de vârstă – 50-60 ani. Această caracteristică este specifică atât pentru lobii GT, cât și pentru istm.

Volumul tiroidian este de obicei determinat clinic, dar rapoartele recente definesc ultrasonografia ca o metodă precisă de determinare a volumului glandei. Volumetria este considerată cea mai fiabilă metodă de determinare a volumului tiroidian [119, 193, 197, 255].

Se știe că mai mulți factori sunt implicați în reglarea volumului glandei tiroide, iar cei mai studiați sunt efectele iodului asupra glandei tiroide. Relația dintre dimensiunea tiroidei, vârsta, sexul și caracteristicile antropometrice este o problemă controversată și unele dintre aceste caracteristici apar ca determinanți ai volumului tiroidian în diferite studii la adulți sau copii [103, 193, 249].

De aceea ne-am propus să studiem volumul GT în dependență de sex și vârstă.

În tabelul 4.2. sunt reprezentate datele cercetării volumului GT în dependență de sex. E semnificativ, că GT la bărbați a avut în mediu un volum de 21,5±1,12 mm^3, iar la femei – 17,5±1,08 mm^3, ce dovedește o diferență semnificativă. Totodată s-au studiat hormonii tiroidieni, nivelul cărora la bărbați s-a dovedit a fi mai scăzutt, decât la femei, atât T3, cât și T4, pe când cantitatea TSH invers, a scăzut. La bărbați nivelul hormonului T3 a constituit 2,1±0,98, iar la femei – 2,22±1,04 nmol/L; nivelul T4 la bărbați a fost de 101±11,8, iar la femei 128±14,9 nmol/L. Nivelul TSH la bărbați a fost de 2,75±1,3 și la femei – 2,35±1,2 nmol/L.

O mare însemnătate în depistarea stării imune a organismului la pacienții post-COVID-19 este hormonul tiroidian AT-TG, care printr-un test de sânge face posibilă evaluarea necesității unei examinări, unde este evaluată starea corpului în timpul dezechilibrului hormonal, funcționarea defectuoasă a glandei tiroide, dezvoltarea sau inhibarea proceselor de cancer.

Indicațiile pentru analiză pot fi o deteriorare a stării de bine sub formă de manifestări, în cazul nostru stare post-COVID-19: oboseală, oboseală constantă; tulburări de somn, insomnie; apatie, letargie, depresie; nervozitate, modificări cauzale ale dispoziției; febră bruscă sau frisoane, înroșire; o senzație de „forfotă” în gât, o schimbare a vocii; o creștere a dimensiunii glandei tiroide; dermatita, deteriorarea plăcilor unghiilor și a liniei părului.

Diagnosticul stării hormonale a organismului la pacienții post-COVID-19 la timp, face posibilă diagnosticarea în timp util a unei boli în curs de dezvoltare și luarea de măsuri preventive pentru tratamentul acesteia într-un stadiu incipient.

Anticorpii sunt sintetizați pentru a proteja împotriva agenților străini și a substanțelor nedorite pentru un metabolism biochimic normal. Cantitatea lor insuficientă sau excesivă este o caracteristică a tulburărilor sistemului imunitar. Depășirea limitei superioare de 4,1 UI/ml este un motiv de îngrijorare. Conținutul de tiroglobulină variază între 1,6-59 ng/ml sau 0-110 UI/ml. La

pacienții post-COVID-19 se atestă în prima lună valori în limita normei sau o sporire nesemnificativă, în a 6-a lună – scădere și a 12-cea lună – o scădere ≤20 UI/ml.

Tabelul 4.2. Volumul și hormonii glandei tiroide la subiecții cercetați după sex

Sexul	Volumul (mm^3) (n=482)	Hormonii GT			
		T3 (nmol/L) (n=482)	T4 (nmol/L) (n=482)	TSH (nmol/L) (n=482)	AT-TG (UI/ml) (n=482)
B	21,5±1,12	2,1±0,98	101,0±11,8	2,75±1,3	37,00±0,21
F	17,5±1,08	2,22±1,09	128,0±14,9	2,35±1,2	35,00±0,23

Fluctuațiile AT-TG în intervalul admis depind de starea corpului feminin și de faza dezvoltării acestuia: pubertate; sarcinii; menopauză, menopauză; luarea pastilelor anticonceptionale; terapie cu hormoni.

Norma medie la femeile cu vârstă crește treptat până la limita admisă din cauza modificărilor hormonale asociate sistemului reproducător. Media TG-AT la bărbați este mai mică decât la femei. În corpul masculin, o creștere a normei apare odată cu vârsta, în funcție de calitatea vieții, de cantitatea de activitate fizică și de factorii generali enumerați mai sus. O atenție deosebită la sănătatea lor trebuie acordată sportivilor care iau corticosteroizi și alte medicamente care afectează echilibrul hormonal general.

A fost studiat volumul glandei tiroide și a hormonilor tiroidieni în dependență de grupele de vârstă, dar și sex selectiv. Rezultatele cercetărilor sunt prezentate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Volumul și hormonii glandei tiroide la subiecții cercetați în dependență de vârstă

Vârsta (ani)	Sexul	Volumul GT (mm^3) (n=482)	Hormonii GT			
			T3 (nmol/L) (n=482)	T4 (nmol/L) (n=482)	TSH (nmol/L) (n=482)	AT-TG (UI/ml) (n=482)
20-30	F	17,50±0,20	2,20±0,05	106,50±22,80	2,30±0,06	35,00±0,15
	B	21,50±0,18	2,14±0,01	108,30±20,10	2,40±0,30	37,00±0,21
30-40	F	21,60±0,18	2,30±0,19	147,80±24,60	2,40±0,10	35,00±0,23
	B	23,80±0,30	2,35±0,19	148,40±22,80	2,50±0,03	38,00±0,19
40-50	F	21,10±0,10	2,30±0,08	151,30±18,40	2,50±0,80	37,00±0,23
	B	23,20±0,20	2,30±0,12	153,40±21,60	2,50±0,30	37,50±0,36
50-60	F	16,00±0,10	1,84±0,08	152,20±17,90	2,50±1,40	34,00±0,24
	B	18,00±0,10	1,96±0,12	153,40±19,40	2,40±1,50	35,00±0,23

Astfel, studiile au demonstrat semnificativ, că atât volumul, cât și funcția glandei tiroide sunt diferite la diverse grupe de vârstă. Volumul glandei tiroide are o curbă de creștere odată cu

vârsta și, după 60 de ani volumul descrește ajungând până la 18,01±0,1 mm^3. La sexul masculin indicii au fost mai majorați cu 1,2±0,3 mm^3, față de cel feminin. Deși unii autori nu au găsit nicio diferență în volumul tiroidian în dependență de sex [152, 240]. Produșii de secreție ai glandei tiroide au o importanță majoră în menținerea homeostaziei, astfel că sinteza și secreția hormonilor tiroidieni, concentrațiile acestora de la nivel plasmatic precum și aportul lor tisular sunt tot mai mult studiați.

Astfel indicii medii ai hormonilor tiroidieni T3 și T4 studiați au evidențiat majorări. Nivelul hormonului T3 la bărbați a sporit cu 0,12±0,02 nmol/l față de femei, iar hormonului T4 a determinat o descreștere la grupul 20-30 ani, față de cel de 50-60 ani de la 106,0±22,8 la 153,4±21,12 nmol/l. Nivelurile hormonului TSH și al AT-TG au determinat și ei modificări în corespundere cu vârsta (Tabelul 4.3.) Vârsta este un modificator important al funcției hormonilor tiroidieni [76, 85, 158, 171] și o abordare specifică vârstei pentru diagnosticarea și tratamentul disfuncțiilor tiroidiene este tot mai susținută [83, 257].

Estimarea exactă a dimensiunii tiroidei este importantă pentru evaluarea și gestionarea tulburărilor tiroidiene. Datele din literatură stabilesc o corelație semnificativă între volumul tiroidian și greutatea corporală a subiecților ambelor sexe [226].

Există mai multe studii care investighează o asociere între volumul tiroidian și greutatea corporală. Majoritatea rapoartelor recente atestă că volumul tiroidian este semnificativ corelat cu greutatea corporală și indicele masei corporale (IMC) [129, 152, 248]. Pe de altă parte, în unele studii, numai masa corporală scăzută s-a dovedit a fi asociată cu volumul tiroidian [261]. Cu toate acestea, în ceea ce privește funcția tiroidiană, rezultatele sunt contradictorii în literatura de specialitate cu niveluri mai ridicate, mai mici sau similare de hormoni tiroidieni la obezi comparativ cu subiecții cu greutate normală [62, 122, 129, 152, 215, 248].

Dat fiind faptul că greutatea corporală influențează asupra volumului GT, a fost cercetat volumul GT în dependență de greutatea corporală (Tabelul 4.4.).

Tabelul 4.4. Volumul glandei tiroide în dependență de greutatea corporală

Vârsta (ani)	Greutatea corporală (kg) (n=482)	Volumul (mm^3) (n=482)
Până la 20	41-50	15,75±0,80
20-30	51-60	18,75±0,60
30-40	61-70	22,50±0,50
40-50	71-80	26,00±0,10
50-60	81-90	29,00±0,10

Din tabel se observă creșterea în volum a GT în dependență de grupa de vârstă cu 3,01 mm^3. Această concluzie e necesară pentru corelația antropologică a glandei tiroide în dependență

de vârstă, de greutate și de patologie [228].

A fost observată o corelație pozitivă între volumul GT și greutatea corporală în dependență de sex, ceea ce explică faptul că greutatea corporală mai mare a bărbaților este implicată în diferența de sex a dimensiunii tiroidei. În acest sens, subiecții obezi ar trebui să aibă o glandă tiroidă și mai mare [261].

4.2. Particularitățile eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Există puține date despre funcția tiroidiană la subiecții care au suportat maladia COVID-19. Aceasta este o sarcină foarte importantă în reabilitarea ulterioară a persoanelor după această infecție. Cercetarea a fost efectuată prin participarea a 482 subiecți, care au fost stocați în baza de date a instituțiilor medicale și au fost examinați de către autor, medicul Cebotari Anghela, examinați, inclusiv ultrasonografic în perioada anilor 2018-2021 și studiată eco-morfologia GT a subiecților care au fost confirmați cu maladia COVID-19 prin test specific și clinic.

Subiecților incluși în studiu li s-a efectuat examenul ultrasonografic în perioada post-COVID-19 la o lună, la 6 luni și la 12 luni. Subiecții au fost grupați în felul următor: 12 (2,48%) – până la 20 de ani; 58 (12,03%) – 20-30 de ani; 87 (18,04%) – 30-40 de ani; 151 (31,32%) – 40-50 de ani și 174 (36,12%) – 50-60 de ani. Femeile au constituit în total 256 (53,11%), iar bărbații – 226 (46,89%).

Observațiile clinice și eco-morfologice au fost descrise analitic.

Orice disfuncție a glandei tiroide (hipo- sau hiperfuncție), indiferent de vârstă, afectează tonusul energetic al tuturor organelor și sistemelor, inclusiv activitatea sistemului nervos central. Manifestările specifice ale disfuncțiilor pot să nu se manifeste mult timp sau să fie mascate sub simptome generale, cum ar fi capacitate de muncă scăzută, oboseală și tulburări de memorie. De aceea este foarte necesar de a depista la timp patologia, mai ales în perioada post-COVID-19 [55].

La o lună a perioadei post-COVID-19, glanda tiroidă, în marea majoritate a cazurilor, rămâne cu edem pronunțat, cu dimensiuni mărite, caracterizându-se ca hiperplazie difuză de gradul II-III, conturul net, structura relativ omogenă, dar cu ecogenitate redusă, ce este caracteristic pentru edemul țesutului tiroidian.

În Figura 4.1. și 4.2. (Anexa 1, Figura 1.1.) se observă la această perioadă post-COVID-19 edem, ecogenitate scazută și vascularizare sporită, iar în primele zile, în unele cazuri apare ca o tiroidită subacută cu simptome clinice, iar uneori edem simplu.

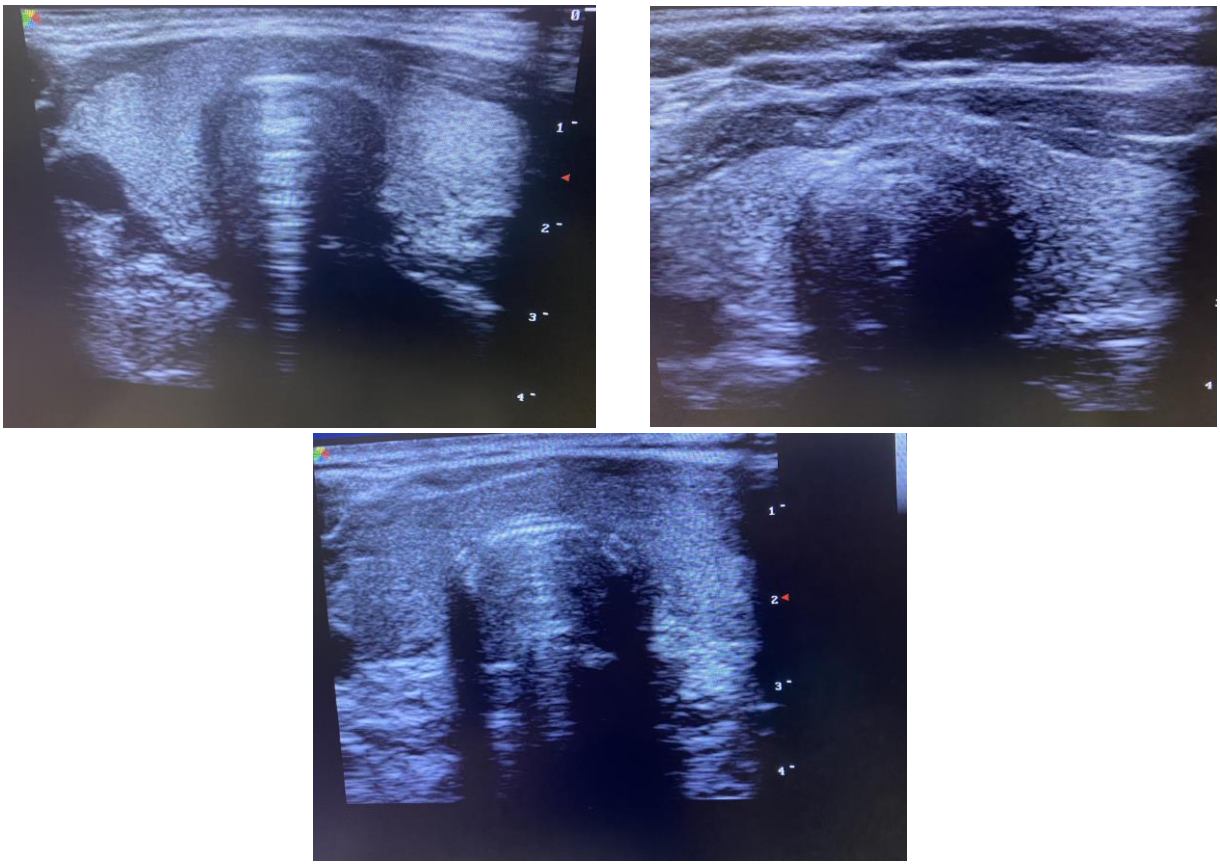


Fig. 4.1. Prezența edemului și hiperplaziilor la o lună a perioadei post-COVID-19 (*original*)

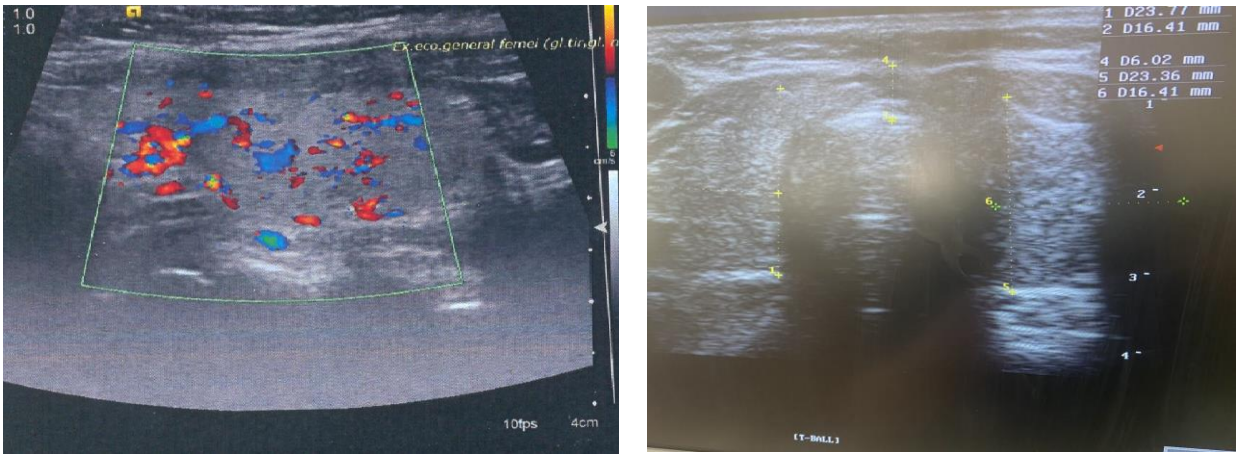


Fig. 4.2. Prezența vascularizării sporite la o lună a perioadei post-COVID-19 (*original*)

Modificări ale funcției și structurii țesutului tiroidian pot apărea în timpul COVID-19 ca o consecință a efectelor directe sau indirecte ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra glandei. Pe de o parte, SARS-CoV-2 folosește ACE2 ca receptor pentru a infecta celulele gazdă, iar ACE2 este extrem de exprimat de celulele tiroidiene foliculare. Pe de altă parte, COVID-19 este asociat cu un răspuns sistemic inflamator și imun, care implică limfocitele Th1 / Th17 / Th2 și citokinele proinflamatorii, ce seamănă cu activarea imună care apare în bolile tiroidiene mediate imun.

Tulburările tiroidiene legate de COVID-19 includ tiroidita distructivă și debutul sau recidiva tulburărilor autoimune ale tiroidei, ducând la un spectru larg de disfuncții tiroidiene, de la tireotoxicoză la hipotiroidism, care pot agrava cursul clinic al COVID-19 și poate afecta prognosticul [223].

În perioada de 6 luni post-COVID-19 dimensiunile glandei tiroide au tendință de descreștere, ajungând până la norma fiziologică a grupului de vârstă (Anexa 2, Figura 2.1.). Conturul devine boselat, iar structura neomogenă, greu se percepe structura tisulară, cu arii de țesut preponderent hiperecogenic (Figura 4.3.) și cu semne de fibrozare (Figura 4.4.).

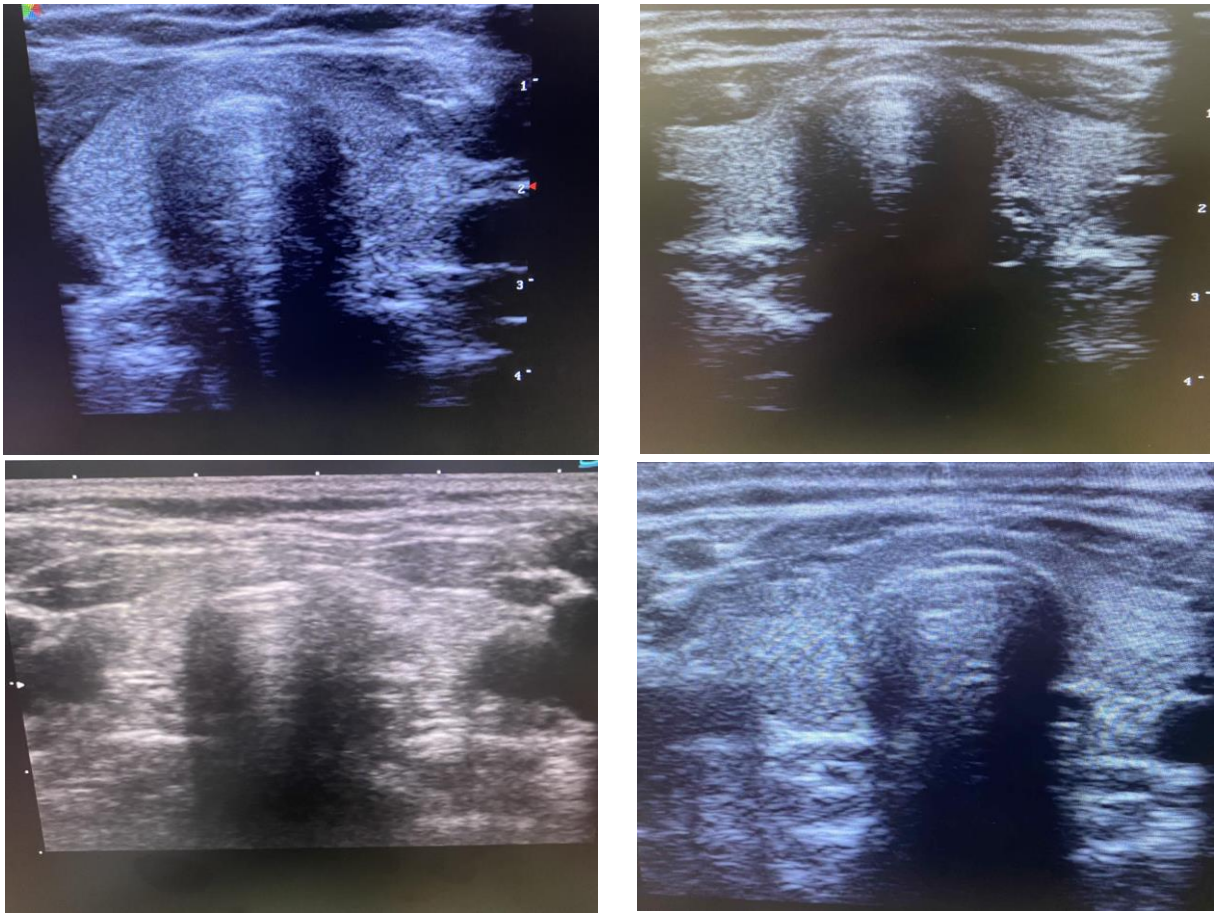


Fig. 4.3. Prezența ecogenității sporite la 6 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

S-a atestat, că în cazul tiroiditelor subacute asociate cu infecția COVID-19, examenul ecografic tiroidian arată o sporire relativ difuză a vascularizației și o eterogenitate a parenchimului [71].

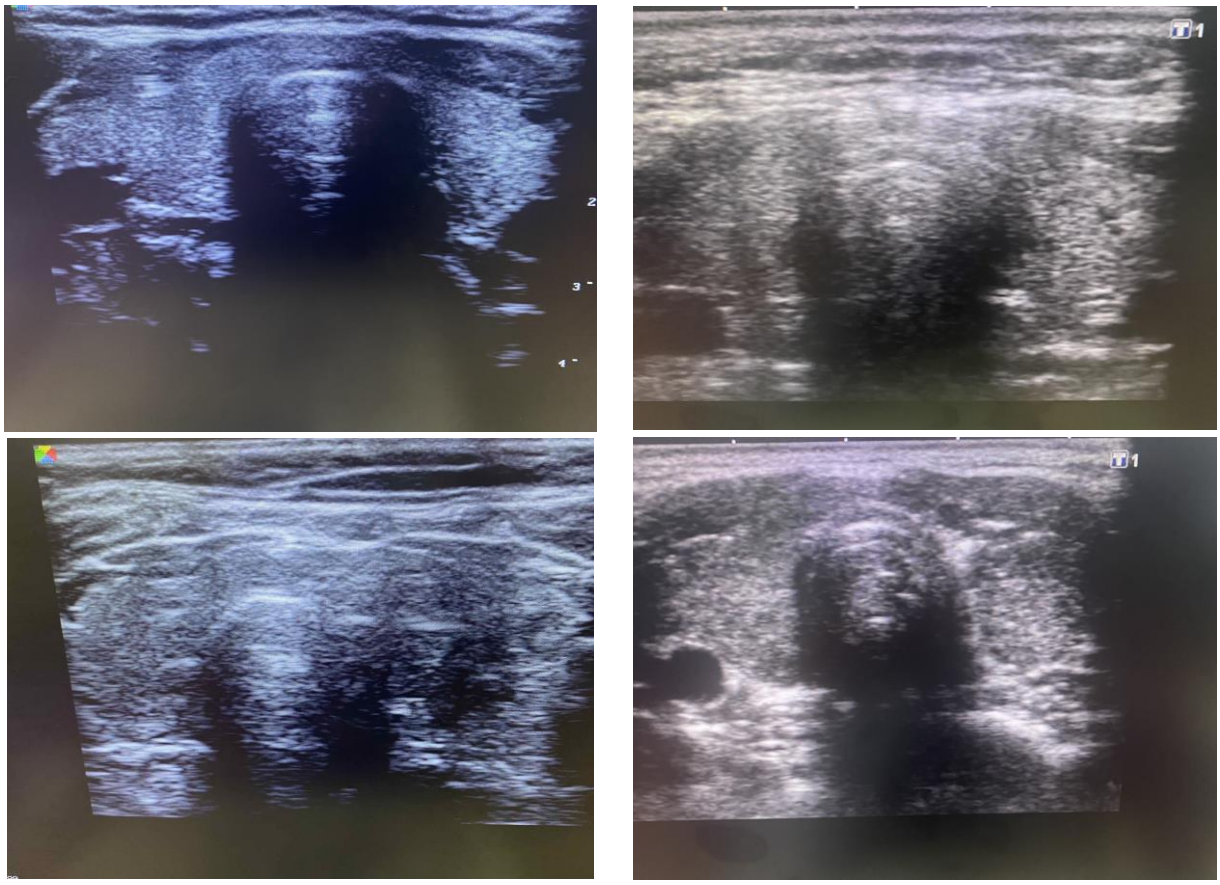


Fig. 4.4. Început de sclerozare la 6 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

La 12 luni post-COVID-19 pe fondal de fibrozare, glanda tiroidă se micșorează, se observă atrofierea țesutului glandular cu substituție de țesut conjunctiv și proces de fibrozare (Figura 4.5.) (Anexa 3, Figura 3.1.).

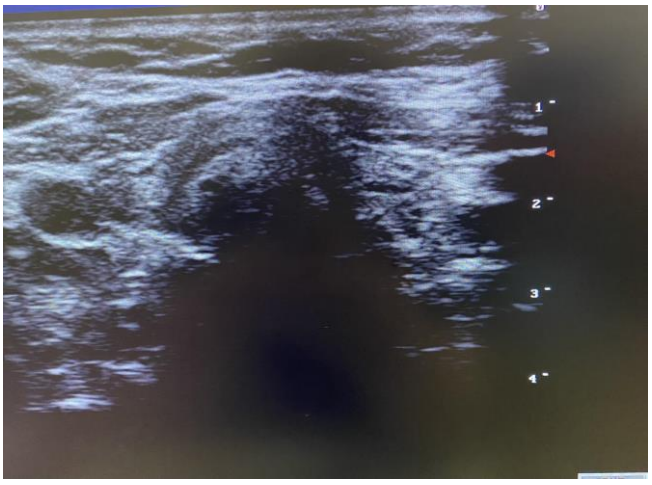


Fig. 4.5. Prezență de sclerofibrozare la 12 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

E de menționat că atrofierea GT are loc nu numai ca volum (Figura 4.6.), dar și ca funcționalitate, apare clinica de hipotiroidită – creșterea în greutate, centoare în mișcări, în

gândire, tulburări de memorie, de concentrare, astenie, depresie, senzație de nod în gât și sufocare, constipație, chiar tulburări ale ciclului menstrual etc. Are loc dereglarea metabolismului și apariția diabetului zaharat tip II.

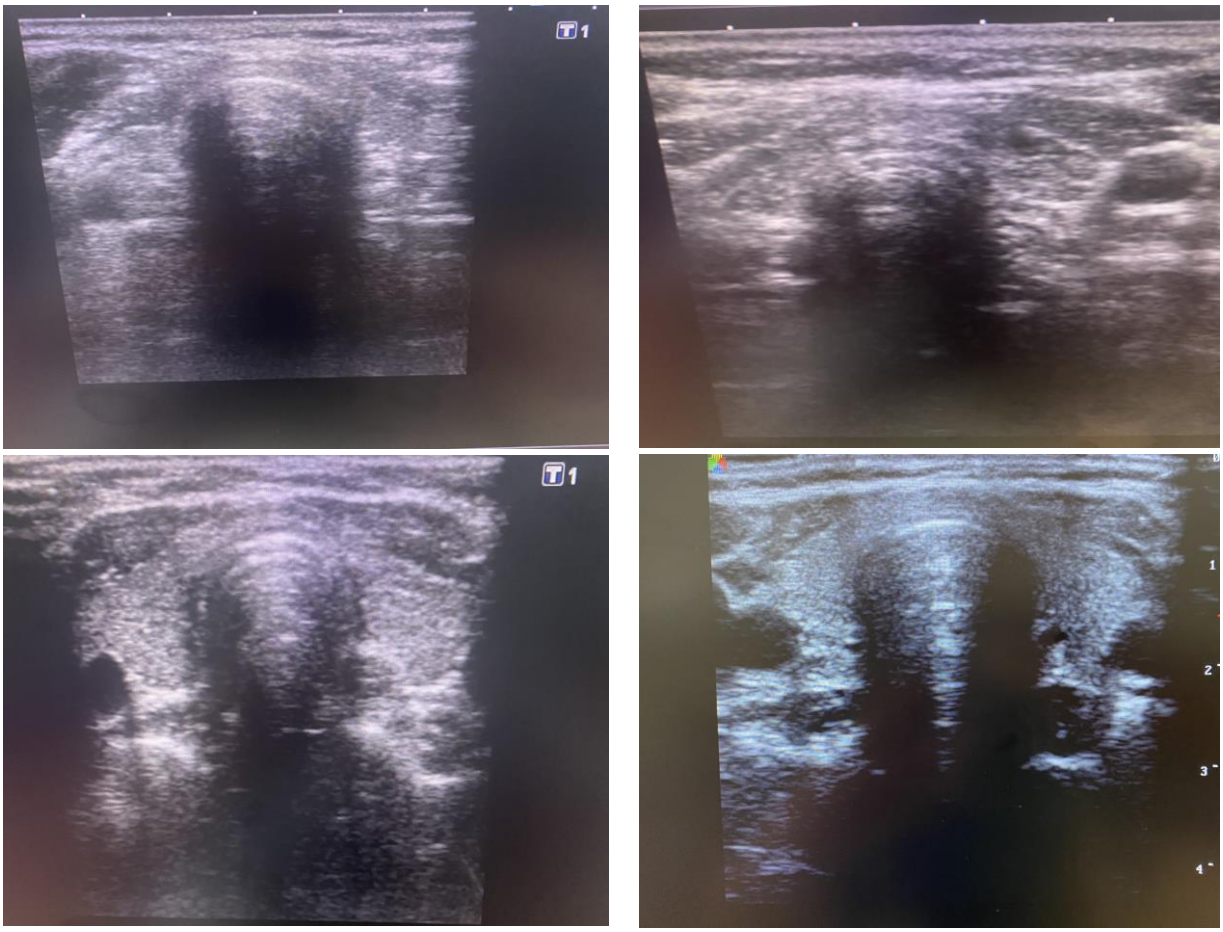


Fig. 4.6. Micșorarea glandei tiroide la 12 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

Totodată în urma investigațiilor s-a constatat că în rezultatul procesului de fibrozare în urma infecției cu COVID-19 este în creștere de la prima lună până la 12 lună proba cu timol de la 1-4 unități dimmer până la 5-6 unități.

Volumul glandei tiroide la subiecții cercetați în perioada post-COVID-19 are o dinamică în dependență de sex: la bărbați fiind mai mare, decât la femei (Tabelul 4.5.). Se deosebește volumul glandei tiroide și în dependență de vârstă, fiind mai mare la 30-40 de ani și mai mică la 50-60 de ani. Totodată deosebindu-se și prin etapele de examinare. La o lună fiind cu un volum mai mare, decât la a șasea și la a 12-a lună a perioadei post-COVID-19.

Creșterea volumului glandei tiroide se explică prin manifestarea în urma edemului, fiind o consecință a complicațiior post-COVID-19, al reacției autoimune în dependență de gravitatea infecției și a perioadei de adaptare și reabilitare.

Tabelul 4.5. Dinamica volumului glandei tiroide la subiecții cercetați în perioada post-COVID-19 în dependență de sex

Vârsta (ani)	Sexul	Norma stabilită (mm^3) (n=482)	1 lună (mm^3) (n=482)	6 luni (mm^3) (n=482)	12 luni (mm^3) (n=482)
20-30	F	17,50±0,20	18,90±0,30*	17,80±0,40	16,80±0,30*
	B	21,50±0,18	22,80±0,23*	21,90±0,27	21,30±0,22*
30-40	F	21,60±0,18	22,40±0,27	21,90±0,29	21,40±0,20*
	B	23,80±0,30	25,10±0,20	23,90±0,47	23,30±0,40*
40-50	F	21,10±0,10	22,90±0,40	21,80±0,40	21,20±0,10*
	B	23,20±0,20	24,90±0,30	23,40±0,30	23,00±0,10*
50-60	F	16,00±0,10	17,60±0,30	16,40±0,40*	14,90±0,10*
	B	18,00±0,10	19,80±0,30	18,80±0,70	18,00±0,10*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

În urma investigațiilor din numărul total al subiecților a fost depistat un caz de modificare a țesutului tiroidian cu hiperplazie, la 12 luni pe fondal de țesut schimbat au apărut semne de formațiune tumorală (Figura 4.7.).

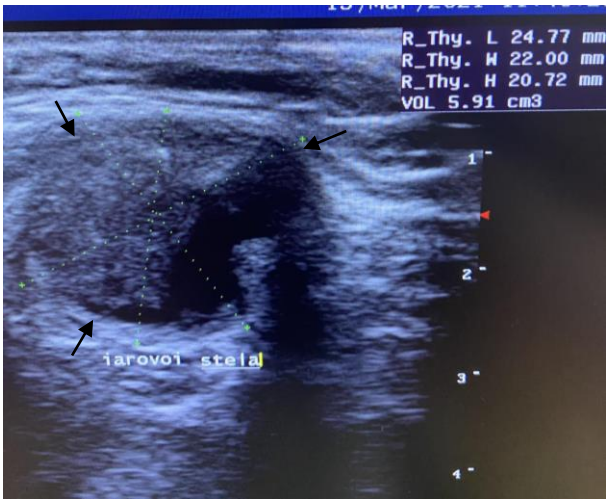


Figura 4.7. Formațiune tumorală a lobului stâng al glandei tiroide (*original*)

Unele motive de apariție a posibilelor formațiuni tumorale depistate în rezultatul analizei investigațiilor efectuate, pot apărea în urma hiperplaziilor provenite, a scăderii imunității și stresului posttraumatic suportat în urma infecției COVID-19.

4.3. Particularitățile hormonale ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Indicii fiziologici la subiecții studiați în perioada anilor 2019-2021 în dependență de vârstă, a nivelului hormonilor tiroidieni (Tabelul 4.6., 4.7., 4.8.) au avut mărimi concludente. La vârsta de 20-30 ani, concentrația hormonului T3 la femei este de 2,20±0,05 și la bărbați – 2,14±0,10 nmol/L; a hormonului T4 la femei este de 106,50±22,80, iar la bărbați – 108,30±20,10 nmol/L; a TSH la femei este de 2,30±0,06 și la bărbați – 2,40±0,30 nmol/L.

Tabelul 4.6. Conținutul hormonului T3 al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19

Vârsta (ani)	Sexul	Norma stabilită (nmol/L) (n=482)	1 lună (nmol/L) (n=482)	6 luni (nmol/L) (n=482)	12 luni (nmol/L) (n=482)
20-30	F	2,20±0,05	2,40±0,06*	2,30±0,17	1,10±0,17*
	B	2,14±0,01	2,38±0,11*	2,2±0,19	1,20±0,11*
30-40	F	2,30±0,19	2,39±0,17	2,37±0,04	1,20±0,14*
	B	2,35±0,19	2,40±0,08	2,31±0,06	1,12±0,17*
40-50	F	2,30±0,08	2,39±0,11	2,30±0,07	1,20±0,13*
	B	2,30±0,12	2,38±0,09	2,30±0,08	1,20±0,11*
50-60	F	1,84±0,08	1,98±0,01	1,34±0,09*	1,11±0,14*
	B	1,96±0,12	2,00±0,09	1,98±0,07	1,14±0,13*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

La vârsta de 30-40 ani nivelul hormonului T3 la femei este de 2,30±0,19, iar la bărbați de 2,35±0,19 nmol/L; concentrația hormonului T4 la femei constituie 147,80±24,60, iar la bărbați – 148,40±22,80 nmol/L; a TSH la femei este de 2,40±0,10, iar la bărbați – 2,50±0,03 nmol/L.

Tabelul 4.7. Conținutul hormonului T4 al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19

Vârsta (ani)	Sexul	Norma stabilită (nmol/L) (n=482)	1 lună (nmol/L) (n=482)	6 luni (nmol/L) (n=482)	12 luni (nmol/L) (n=482)
20-30	F	106,50±22,80	108,40±21,60	77,30±11,90	50,30±1,30*
	B	108,30±20,10	109,00±22,40	78,40±29,30	50,50±1,10*
30-40	F	147,80±24,60	149,00±19,60	74,60±11,90*	52,10±1,10*
	B	148,40±22,80	150,00±17,30	79,00±18,70*	51,20±1,20*
40-50	F	151,30±18,40	152,00±18,90	72,60±22,10*	50,40±1,80*
	B	153,40±21,60	154,60±15,30	74,80±19,30*	52,10±1,20*
50-60	F	152,20±17,90	153,40±18,90	73,70±19,30*	52,10±1,30*
	B	153,40±19,40	154,60±12,10	74,90±11,90*	52,10±1,10*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

La vârsta de 40-50 ani concentrația hormonului T3 la femei este de 2,30±0,80, iar la bărbați – 2,30±0,12 nmol/L; nivelul hormonului T4 la femei este de 151,30±18,40, iar la bărbați – 153,40±21,60 nmol/L; concentrația TSH la femei este de 2,50±0,80, iar la bărbați – 2,30±0,30 nmol/L.

Tabelul 4.8. Conținutul hormonului TSH al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19

Vârsta (ani)	Sexul	Norma stabilită (nmol/L) (n=482)	1 lună (nmol/L) (n=482)	6 luni (nmol/L) (n=482)	12 luni (nmol/L) (n=482)
20-30	F	2,30±0,06	3,30±0,07*	8,40±0,90*	11,50±0,70*
	B	2,40±0,30	3,40±0,06*	8,50±0,50*	11,60±0,70*
30-40	F	2,40±0,10	3,40±0,09*	3,50±0,07*	10,80±0,90*
	B	2,50±0,03	3,50±0,08*	8,60±0,90*	11,20±0,80*
40-50	F	2,50±0,80	3,50±0,60	8,60±1,20*	12,10±1,10*
	B	2,50±0,30	3,50±0,50	8,60±0,90*	11,30±1,20*
50-60	F	2,50±1,40	3,50±1,60	8,60±1,90*	11,20±1,30*
	B	2,40±1,50	3,40±1,90	8,50±0,80*	11,70±1,10*

Notă: * - diferențe semnificative comparative (p<0,05)

La vârsta de 50-60 ani valoarea T3 la femei este de 1,84±0,80, iar la bărbați –1,96±1,20 nmol/L; concentrația T4 la femei este de 152,20±17,90, iar la bărbați – 153,40±19,40 nmol/L; nivelul TSH la femei este de 2,50±1,40, iar la bărbați – 2,40±1,50 nmol/L [101].

Tabelul 4.9. Conținutul hormonului AT-TG al glandei tiroide în sânge, perioada post-COVID-19

Vârsta (ani)	Sexul	Norma stabilită (UI/ml) (n=482)	1 lună (UI/ml) (n=482)	6 luni (UI/ml) (n=482)	12 luni (UI/ml) (n=482)
20-30	F	35,00±0,15	36,00±0,06	35,20±0,15	25,30±0,13*
	B	37,00±0,21	38,10±0,41	36,20±0,17	26,19±0,18*
30-40	F	35,00±0,23	36,32±0,15	35,19±0,24	24,90±0,21*
	B	38,00±0,19	37,50±0,29	36,00±0,36	27,40±0,09*
40-50	F	37,00±0,23	36,00±0,15	35,00±0,13	22,00±0,15*
	B	37,50±0,36	36,10±0,31	35,20±0,36	25,23±0,34*
50-60	F	34,00±0,24	36,20±0,13	35,00±0,18	19,10±0,23*
	B	35,00±0,23	36,30±0,19	35,23±0,15	20,00±0,15*

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p<0,05$)

În rezultatul studiilor efectuate, conținutul hormonului AT-TG a determinat scăderi atât în prima lună, cât și în a șasea și a 12-a lună ($p<0,05$) a perioadei post-COVID-19.

În rezultatul unui studiu, în perioada post-COVID-19 s-a observat o scădere a indicilor TSH, iar în perioada post-COVID-19 valorile acestuia au revenit la valoarea inițială, sugerând că modificările sunt reversibile odată cu recuperarea de la COVID-19 [160].

Pacienții cu COVID-19 care au fost diagnosticați cu sindrom eutiroidian patologic (SPE), caracterizat printr-un nivel seric scăzut de T3 și T4, fără o secreție crescută a TSH, poate fi cauzat de acțiunea directă a SARS-CoV-2 asupra celulelor tiroidiene. Enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), un receptor important în patogeneza COVID-19, s-a dovedit a fi exprimată în țesuturile tiroidiene, făcând glanda tiroidă o țintă pentru SARS-CoV-2 [124, 181]. Furtunile de citokine la pacienții cu COVID-19, în special în cazurile severe, provoacă inflamații sistemice marcante și disfuncții poliorganice. Răspunsuri inflamatorii mai puternice au fost atestate la pacienții cu SEP cu niveluri mai sporite de proteină C reactivă, procalcitonină și cu viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută. Citokinele, la rândul lor, sunt moleculele cheie implicate în coordonarea răspunsurilor hormonale, imune și inflamatorii în situații stresante.

La pacienții internați în unitatea de terapie intensivă, s-au atestat concentrații serice mai scăzute de T4, T4L, T3, T3L și TSH, pe fondalul nivelurilor crescute de citokine inflamatorii (IL-1β, TNF-α), responsabile de suprimarea activității TSH și 5'-deiodinazelor. Pacienții cu SEP au fost mai predispuși să prezinte febră, decât pacienții fără SEP. Infecția cu SARS-CoV-2 care cauzează hipertermie, poate duce la reducerea reglării activității 5'-deiodinazelor, cu niveluri

scăzute de T3. COVID-19 determină un echilibru azotat negativ și un consum de proteine care poate duce la scăderea nivelului seric al proteinelor de transport al hormonilor tiroidieni, inhibând transportul T4 în țesuturile producătoare de T3 [273].

Diminuarea nivelului de TSH la pacienţii cu COVID-19 poate fi explicată prin afectarea directă a foliculilor sau prin disfuncţie hipofizară. Totuşi, la pacienţii cu forme critice există o disfuncţie tiroidiană – sindromul eutiroidian patologic, determinat de mai multe mecanisme: modificarea secreţiei de TSH, legarea hormonului tiroidian de proteinele transportoare, absorbţia hormonului tiroidian [182].

În număr limitat de cazuri al subiecților infectați cu COVID-19, s-au detectat scăderea nivelului seric de T3, T4 și TSH [101, 234]. La pacienţii cu COVID-19 au fost raportate cazuri de tiroidită subacută (tiroidita de Quervain) [99, 239]. Evaluările funcţiei tiroidiene au arătat tireotoxicoză, cu TSH seric suprimat, nivel crescut de T4L, T3L şi tiroglobulină, precum şi absenţa autoanticorpilor tiroidieni.

La pacienţii cu tiroidită subacută, disfuncţia tiroidiană este de obicei trifazică: tireotoxicoza se dezvoltă la majoritatea pacienţilor, urmată de hipotiroidism (mai puţin frecvent). În caz că pacientul nu este tratat, cu trei luni mai târziu se instalează starea de eutiroidism. Tiroidita subacută poate fi determinată de infecţia virală sau de reacţiile inflamatorii postvirale la persoanele predispuse genetic. Nu există date că pacienţii cu boală tiroidiană autoimună sunt cei mai sensibili la infecţia virală (inclusiv cu SARS-CoV-2) şi nici că riscă să dezvolte o formă mai severă de COVID-19. Totuşi se sugerează că SARS-CoV-2 ar putea acţiona şi ca factor declanşator al bolii tiroidiene autoimmune [99, 229, 239].

4.4. Dinamica indicilor biochimici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Răspândirea rapidă virală a maladiei COVID-19 a determinat publicarea a numeroase studii pentru a identifica predictori clinici, biologici, radiologici și genetici pentru a preîntâmpina progresul formelor severe și fatale ale bolii [207]. S-au raportat predictori biologici (limfopenie, hiperferitinemie, niveluri serice de proteină C reactivă) [63, 210, 219]. Rezultatele de laborator au arătat că pacienții cu infecția COVID-19 atestă un nivel ridicat al LDH, glucozei, ALT și AST [63, 126].

Un alt studiu a raportat modificări ale markerilor inflamatori la pacienții cu COVID-19, inclusiv proteina C reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor și Interleukina-6, gama-glutamil transferaza, lactat dehidrogenaza și un nivel scăzut al nivelurilor de acid lactic și limfocite [184, 254]. COVID-19 poate provoca atât inflamații pulmonare, cât și sistemice,

determinând disfuncția multor organe. Datele referitoare la relația dintre COVID-19 și tiroidă au apărut și cresc rapid din martie 2020. Glanda tiroidă și infecția cu virusul, cu răspunsurile sale inflamatorii-imune asociate, sunt cunoscute ca fiind implicate în interacțiuni complexe.

Tulburările tiroidiene legate de COVID-19 includ tireotoxicoza, hipotiroidismul, precum și sindromul bolilor netiroidiene [239]. Mai mult, protocoalele de tratament pentru cancerul tiroidian se schimbă considerabil în direcția mai multor teleconsultări și mai puțin în direcția procedurilor diagnostice și terapeutice. Revizuirea actuală include constatări care ar putea aduce schimbări în curând prin noi rezultate pe această temă, având în vedere rapiditatea cercetărilor la nivel mondial privind COVID-19 [229]. De aceea scopul acestui studiu a fost determinarea indicilor biochimici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 482 de subiecți de cercetare cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

Tabelul 4.10. Indicii biochimici ai sângelui la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima lună

Indicatorul evaluat	Perioada		
	1 lună (n=482)	6 luni (n=482)	12 luni (n=482)
Ureea, mM/L	5,40±0,05	5,30±0,03	5,30±0,02
Glucoza, mmol/l	14,40±0,03	5,20±0,05*	4,10±0,09*
Proteine totale, g/l	67,14±0,33	60,00±0,09*	59,08±0,02*
Indicele protrombinic, %	79,17±0,37	79,00±0,09	72,00±0,23*
Timpul coagulării	6,10±0,04	6,00±0,03	6,00±0,02
ALT, U/L	71,10±4,80	65,50±4,30	65,40±4,20
AST, U/L	71,80±3,10	63,40±2,90	63,30±2,70
GGTP, un/l	21,20±0,60	21,40±0,80	21,30±0,70
Bilirubina totală, μmol/l	22,00±1,80	22,00±2,10	21,60±1,90
Bilirubina indirectă, μmol/l	13,20±2,10	13,20±1,90	13,08±1,70
Albumina, g/l	33,80±1,90	34,10±2,00	34,10±1,80
Creatinina, μM/l	118,00±1,30	117,00±0,90	117,00±0,70
Colesterol, mmol/l	4,61±0,14	4,72±0,18	4,71±0,14
Trigliceride, mmol/l	0,39±0,09	0,39±1,00	0,38±0,80
Proba cu timol	4,50±0,05	5,10±0,09	5,40±0,04

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p<0,05$)

Reieşind din datele obţinute de noi (Tabelul 4.10.) la subiecții cercetați, activitatea alaninaminotransferazei (ALT), ce catalizează reacţia reversibilă de transferare a grupelor amino de la alanină la oxoglutarat cu obţinerea de glutamat şi piruvat, precum și activitatea aspartataminotransferazei (AST), ce catalizează transferarea reversibilă a grupei amino din acidul L-aspartic în 2-oxoglutaric au avut tendință de scădere atât la 6 lună, cât și la 12 luni ai

perioadei post-COVID-19, comparativ cu prima lună a perioadei de cercetare, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură unde în cazul maladiei COVID-19 s-au atestat majorări ale AST și ALT [264].

Indicii γ-glutamiltranspeptidazei, ureei, bilirubinei totale, biliribinei indirecte, albuminei, creatininei, colesterolului și trigliceridele nu au suportat modificări, rămânând practic la nivelul indicilor din prima lună ai perioadei post-COVID-19. Nivelul glucozei a scăzut la 6 și 12 luni a perioadei post-COVID-19 comparativ cu indicii din prima lună.

În literatura de specialitate, la persoanele fără diabet cu maladia COVID-19, s-au atestat niveluri ridicate a glicemiei, ceea ce poate fi cauzată parțial de consumul redus de glucăză de către celule [146]. Timpul coagulării de asemenea a rămas neschimbat. Conținutul proteinelor totale au scăzut veridic și la 6 luni și la 12 luni ai perioadei post-COVID-19, comparativ cu prima lună. Indicele protrombinic a scăzut veridic la 12 luni ai perioadei post-COVID-19, comparativ cu prima lună (72,00±0,23 ($p<0,05$)) [7]. În rezultatul investigațiilor se atestă schimbările indicilor probei cu timol, și anume, în luna a șasea și a 12-a sunt în creștere comparativ cu prima lună a perioade post-COVID-19.

Analizând schimbările indicilor biochimici, se atestă o corelare directă și profundă între afecțiunile tiroidiene și modificările biochimice, ceea ce ar oferi posibilitatea de a concretiza un diagnostic corect și o îmbunătățire a tratamentului complicațiilor post-COVID-19.

4.5. Dinamica indicilor hematologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Au fost efectuate numeroase cercetări în determinarea indicilor hematologici la persoanele infectate cu boala COVID-19 [106, 243], au fost determinați predictorii acesteia [131, 194, 202], dar foarte puține date se cunosc despre dinamica indicilor hematologici în perioada post-COVID-19, inclusiv la persoanele cu modificări eco-morfologice a glandei tiroide. De aceea ne-am propus de a studia dinamica indicilor hematologici în perioada post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide.

În rezultatul studiului efectuat (Tabelul 4.11.), cele mai relevante scăderi s-au constatat în cazul valorilor de trombocite, dar cu diferenţe foarte semnificative statistic ($p<0,05$): la 6 luni – 175,0±0,03 $x10^9$/l; la 12 luni – 174,3±0,09 $x10^9$/l. În cazul numărului total de leucocite, valorile medii găsite au fost foarte apropiate: la o lună – 6,30±0,05 $x10^9$/l; la 6 luni – 6,20±0,02 $x10^9$/l; la 12 luni – 6,20±0,01 $x10^9$/l ai perioadei post-COVID-19 [7].

Tabelul 4.11. Indicii hematologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima lună

Indicatorul evaluat	Perioada		
	1 lună (n=482)	6 luni (n=482)	12 luni (n=482)
Hemoglobina, g/l	95,0±0,39	96,0±0,54	102,0±0,59*
Eritrocite, $x10^{12}$/l	3,30±0,02	3,10±0,04*	3,00±0,02*
Leucocite, $x10^{9}$/l	6,30±0,05	6,20±0,02	6,20±0,01
Trombocite, $x10^{3}$/mL	176,0±0,02	175,0±0,03*	174,3±0,09*
Eozinofile, %	0,6	0,6	0,6
Limfocite, %	21	20	20
VSH, mm/oră	26,00±0,39	25,00±0,21	22,00±0,19*

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p<0,05$)

De remarcat sunt şi diferenţele foarte semnificative statistic, înregistrate în cazul concentrațiilor hemoglobinei, atingând cel mai ridicat nivel (102,0±0,59 g/l) la 12 luni. Numărul total de eritrocite a prezentat modificări semnificative statistic şi s-a caracterizat prin valori medii de 3,10±0,04 $x10^{12}$/l la 6 luni și 3,00±0,02 $x10^{12}$/l la 12 luni ai perioadei post-COVID-19.

Datele din literatura de specialitate care au fost obținute la pacienții cu COVID-19 au arătat o scădere semnificativă a limfocitelor, monocitelor, eozinofilelor, hemoglobinei și trombocitelor [133, 141]. Nivelul mai scăzut al hemoglobinei în cazurile severe ale maladiei COVID-19 ar putea fi cauzat de afecțiuni medicale subiacente, malnutriție sau anomalii ale coagulării. Anomalia coagulării este, de asemenea, asociată cu un număr scăzut de trombocite [7, 133, 212]. Viteza de sedimentare a hematiilor a atestat și ea valori statistic semnificative ($p<0,05$) la 6 luni – 25,00±0,21 mm/oră și 12 luni – 22,00±0,19 mm/oră, comparativ cu prima lună a perioadei post-COVID-19 (26,00±0,39 mm/oră).

Valorile medii de eozinofile și limfocite au fost lipsite de semnificaţie statistică, dar care a avut tendință de scădere la 12 luni. Conform datelor din literatură, nivelul crescut al acestora ar putea juca un rol important în recuperarea pacienților cu forme ușoare de COVID-19 [145, 207]. S-a demonstrat că la copii, conținutul limfocitelor extrem de sporit ar putea fi asociat cu morbiditate scăzută în cazul maladiei COVID-19 [146].

Rezultatele obținute, că indicii hematologici suferă schimbări atât la maturi, cât și la copii, oferă posibilitatea abordării nespecifice în diagnosticul și tratamentul referitor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

4.6. Dinamica indicilor imunologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

În condiții clinice severe, pot apărea modificări nu numai a diferitor sisteme de organe, dar și ale funcției și structurii glandei tiroide. În timpul maladiei COVID-19, schimbarile apar ca o consecință a efectelor directe sau indirecte ale infecției cu SARS-CoV-2 asupra glandei tiroide.

SARS-CoV-2 folosește ACE2 ca receptor pentru a infecta celulele gazdă, iar ACE2 este exprimat de către celulele tiroidiene foliculare.

Pe de altă parte, COVID-19 este asociat cu un răspuns sistemic inflamator și imun, care implică limfocitele Th1/Th17/Th2 și citokinele proinflamatorii, care seamănă cu activarea imună care apare în bolile tiroidiene mediate imun. Tulburările tiroidiene legate de COVID-19 includ tiroidita distructivă și debutul sau recidiva tulburărilor autoimune ale tiroidei [14], ducând la un spectru larg de disfuncții tiroidiene, de la tireotoxicoză la hipotiroidism [222].

Nivelurile serice de imunoglobulină sunt determinate în practica clinică, deoarece oferă informații cheie despre starea imunitară umorală. Nivelurile scăzute de imunoglobuline (Ig) definesc unele imunodeficiențe umorale [93]. În schimb, nivelurile sporite de imunoglobuline sunt observate în afecțiunile hepatice, bolile inflamatorii cronice, tulburările hematologice, infecțiile și tumorile maligne [121]. Mai mult, nivelurile de imunoglobulină ajută la diagnosticarea unor tulburări, în special a bolilor hepatice [65, 264].

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 482 de subiecți de cercetare cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (la o lună, la 6 luni și 12 luni).

Subiecților li s-a determinat cantitatea de imunoglobuline A, G și M. Concentrațiile imunoglobulinelor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 sunt prezentate în Tabelul 4.12. IgA îndepărtează cantitățile mici de antigene, provenite din alimente sau antigenele solubile ale microorganismelor, absorbite în circulația generală, având rol important în lupta împotriva bacteriilor din mucoase [22, 231].

Funcția esențială a IgG este neutralizarea toxinelor bacteriene, activarea sistemului complement și liza celulelor bacteriene și a particulelor virale, dar îndeplinește și rol opsonizant. IgM este principala opsonină imunoglobulinică a serului, fiind foarte eficientă în reacția de apărare de bacteriemii și toxine [22, 230].

Din Tabelul 4.12. și Figura 4.8. se observă că la subiecții examinați în perioada post-COVID-19 toate clasele de imunoglobuline au sporit comparativ cu prima lună de după COVID-19.

Tabelul 4.12. Conținutul indicilor imunologici în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (mg/dl)

Clasa imunoglobulinei	Valori minime de referință	Perioada		
		1 lună (n=482)	6 luni (n=482)	12 luni (n=482)
IgM	40	27,30±4,30	36,40±1,20*	41,60±0,90*
IgG	700	632,10±1,20	694,60±2,30*	669,00±1,02*
IgA	70	54,80±5,60	61,80±3,60	70,10±1,80*

Notă: * - diferențe semnificative comparative ($p<0,05$)

Astfel, comparativ cu prima lună, IgM a sporit veridic cu 33,3% la 6 luni și cu 52,4% la 12 luni; IgG a sporit statistic veridic cu 9,9% la 6 luni și cu 5,8% la 12 luni și IgA a sporit cu 12,8% la 6 luni și cu 27,9% la 12 luni.

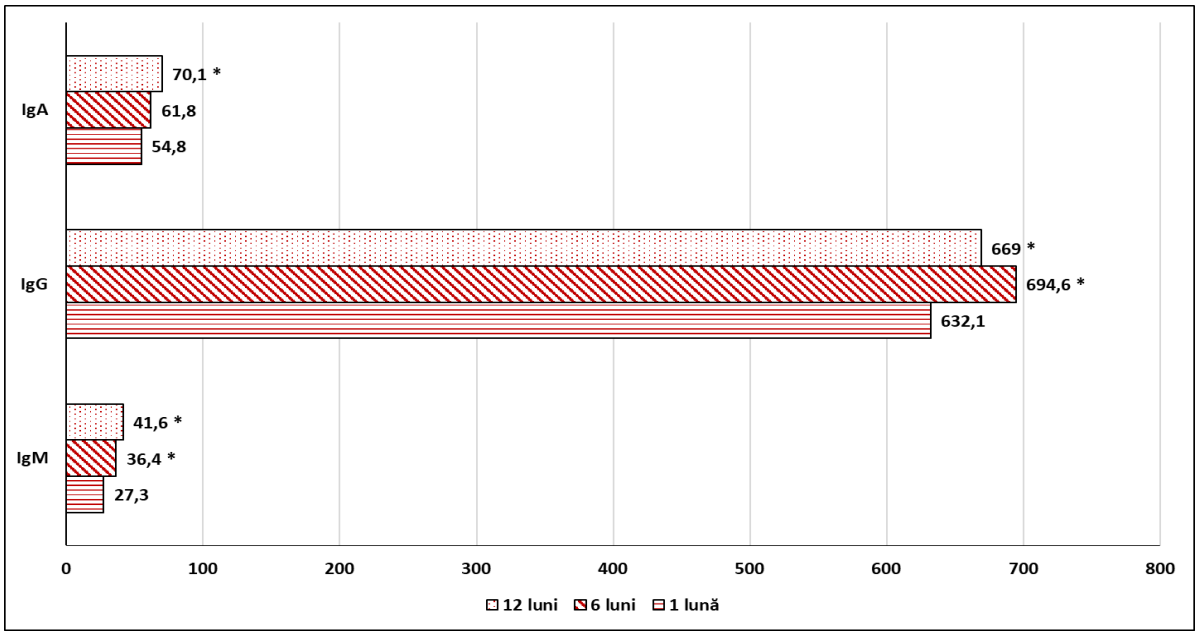


Fig. 4.8. Conținutul indicilor imunologici în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (mg/dl) în comparație cu prima lună

S-a demonstrat că nivelurile inferioare de IgG sunt asociate cu o cantitate mai mică de limfocite la pacienții cu maladia COVID-19 [6, 151, 172, 270].

Cunoscând faptul, că funcția tiroidiană include și funcția de sporire a imunității, rezultatele obținute în urma cercetărilor efectuate, oferă posibilitatea de precizare a diagnosticului și îmbunătățirea tratamentului complicațiilor la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19.

4.7. Dinamica indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19

Radicalii liberi provoacă deteriorare oxidativă a lipidelor, proteinelor şi acizilor nucleici. Speciile reactive de oxigen atacă/deteriorează toate componentele celulare, şi, în primul rând, lipidele membranelor. Lipidele (colesterolul, acizii graşi polinesaturaţi), componenţa principală a membranelor celulare, situate în imediata apropiere de mitocondrii, sunt ţinta principală de atac oxidativ cu formarea şi acumularea produselor de peroxidare lipidică (POL), în special hidroperoxizi, oxisteroli şi endoperoxizi [79, 199].

Speciile reactive de oxigen şi produsele POL modifică permeabilitatea şi fluiditatea membranei lipidice şi deteriorează semnificativ funcţia membranei şi integritatea celulelor [67,

79]. Toate aceste modificări duc la producţia şi eliberarea crescută a speciilor reactive de oxigen [96], dereglarea integrităţii membranei celulare şi moartea celulelor [73]. Peroxidarea lipidică, concomitent cu stresul oxidativ şi leziunile oxidative moleculare, este o cauză importantă de disfuncţie tisulară şi celulară, cu un rol semnificativ în procesul de îmbătrânire, dezvoltarea majorităţii stărilor patologice şi afecţiunilor determinate de vârstă şi de stresul oxidativ (inflamaţia, ateroscleroza, bolile neurodegenerative şi cancerul) [75, 199].

Noţiunea de stres oxidativ propusă de mai mulţi cercetători, cuprinde toate deteriorările oxidative produse de radicalii liberi ai oxigenului. Stresul sistemic oxidativ se dezvoltă în rezultatul dizechilibrului între hiperproducerea formelor active de oxigen şi insuficienţei sistemelor antioxidante. Este constatat că un statut echilibrat în sistemul radicalilor liberi este considerat când este normalizat raportul între sistemul oxidativ şi antioxidant. Dialdehida malonică în ser şi activitatea oxidantă totală a eritrocitelor sunt apreciate drept criterii de balanţă ale activităţii oxidante şi antioxidante totale [39].

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 482 de subiecți de cercetare cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-Covid-19 [20].

Pe parcursul studiului efectuat a fost estimată valoarea conţinutului seric concentraţional al indicilor stresului oxidativ (Tabelul 4.13.) care a permis de a constata o stabilitate a indicilor hidroperoxizilor lipidici în toate perioadele post-COVID-19.

Tabelul 4.13. Conținutul indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant în sânge la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 în comparație cu prima lună

Indicele	Perioada		
	1 lună (n=482)	6 luni (n=482)	12 luni (n=482)
HPL faza hexanică			
HPL-I hexan, uc/ml	74,5±1,11	75,1±1,09	75,1±1,11
HPL-M hexan, uc/ml	74,01±0,15	74,00±0,20	74,00±0,19
HPL-T hexan, uc/ml	74,6±0,08	75,1±0,22	75,1±0,19
HPL faza izopropanolică			
HPL-I izopr, uc/ml	386,6±1,9	387,0±1,8	387,0±1,6
HPL-M izopr, uc/ml	446,8±1,10	447,2±0,98	447,2±0,87
HPL-T izopr, uc/ml	449,02±1,22	450,02±1,11	449,09±0,91
Produşii finali ai POL			
Dialdehida malonică, μM/L	40,02±1,12	40,16±1,81	40,16±0,79
Enzimele protecției antioxidante			
Ceruloplasmina, mg/dL	245±1,6	244±1,8	244±1,6
Catalaza, μM/L	11,6±1,0	12,0±0,9	11,9±1,0
Glutationperoxidaza, μM/L	7,0±0,7	7,0±0,3	7,0±0,2
Superoxid dismutaza, uc/L	1095±21,5	1093±19,9	1092±18,9
AAT izopr, μM/L	1,36±0,11	1,36±0,15	1,36±0,13

Produsul final al POL, dialdehida malonică de asemenea nu a demonstrat modificări, precum și enzimele protecției antioxidante (ceruloplasmina, catalaza, glutationperoxidaza, superoxid dismutaza și activitatea antioxidantă totală).

Modificările acestor indicatori atestă faptul, că factorii sistemului de apărare antioxidantă participă activ la mecanismele imunității înnăscute, iar insuficiența lor poate duce la consecințe extrem de negative în timpul infecției SARS CoV-2 [41].

De rând cu informația despre activitatea sporită a verigii non-enzimatice a sistemului de apărare antioxidantă împotriva tulburărilor de reglare ale sistemului respirator, există și dovezi ale unei scăderi semnificative a titrurilor virale sub acțiunea enzimelor antioxidante. Superoxid dismutaza, principala enzimă antioxidantă care inactivează radicalul superoxid, și catalaza, care inactivează hidroperoxidul de hidrogen, au proprietăți similare [163].

Astfel, analiza surselor din literatura de specialitate arată rolul important al stresului oxidativ și al lipsei de protecție antioxidantă în patogenia infecțiilor cu coronavirus [163], drept care pare rezonabilă utilizarea terapiei antioxidante pentru îmbunătățirea protocolului de prevenire și tratament a complicațiilor post-COVID-19 a glandei tiroide și a organelor interne.

4.8. Particularități psihofiziologice în perioada post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide

Pandemia cu care ne confruntăm cu toții, cauza bolii fiind coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), ne-a marcat viața și ne-a modificat comportamentele, percepțiile și mediul. Din literatura de specialitate existentă, studiile au arătat că cifrele de diagnostic a anxietății au crescut în urma pandemiei COVID-19. Diagnosticul de anxietate se prezintă frecvent cu probleme de somn și depresie. Identificarea populațiilor cu cel mai mare risc al rezultatelor negative asupra sănătății mintale, inclusiv a pacienților cu COVID-19 și a familiilor acestora, a persoanelor cu morbiditate fizică sau psihiatrică existente, este o sarcină foarte importantă a sănătății publice în timpul și după pandemie [200]. Pacienții cu maladia COVID-19 vor prezenta niveluri ridicate de anxietate și o calitate scăzută a somnului datorită tratamentului de izolare. Unele medicamente care îmbunătățesc somnul pot inhiba sistemul respirator și pot agrava starea de sănătate [177]. Dovezile din focarele anterioare de coronavirus au arătat că pacienții infectați sunt expuși riscului de a dezvolta tulburări psihiatrice și de sănătate mintală, cum ar fi depresia, anxietatea și tulburările de somn [24, 118, 232, 260].

Evaluarea psihodinamică a subiecților investigați în perioada post-COVID-19 s-a efectuat luând în considerare că GT este foarte sensibilă și reacționează vădit la stresuri și infecții severe, fiind organul principal care răspunde și de imunitate. Cercetări în domeniul stresului au permis

descrierea unor legități privind formarea și menținerea sănătății psihice, descrise de către academicianul Teodor Furdui [59], care încă o dată au confirmat rolul stresului asupra organismului uman, în cazul dat infecția COVID-19.

Trăsăturile de personalitate joacă un rol important în explicarea diferențelor interindividuale în ceea ce privește stilurile de adaptare la solicitările stresante, specifice vieții și activității. O situație stresantă este evaluată și trăită în mod diferit de o persoană sau alta, rezistența la stres fiind dependentă de anumite particularități din sfera personalității. De aceea scopul studiului a fost de a studia particularitățile psihofiziologice în perioada post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide.

Rezultatele expuse în studiul dat au fost obținute la examinarea a 482 de subiecți de cercetare cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 [10]. Dereglările de somn reprezintă un fenomen caracteristic ca urmare a influenţei stresante a maladiei COVID-19, având caracter epizodic sau periodic, manifestându-se în descreștere la o lună, 6 luni și 12 luni ai perioadei post-COVID-19 (Figura 4.9.).

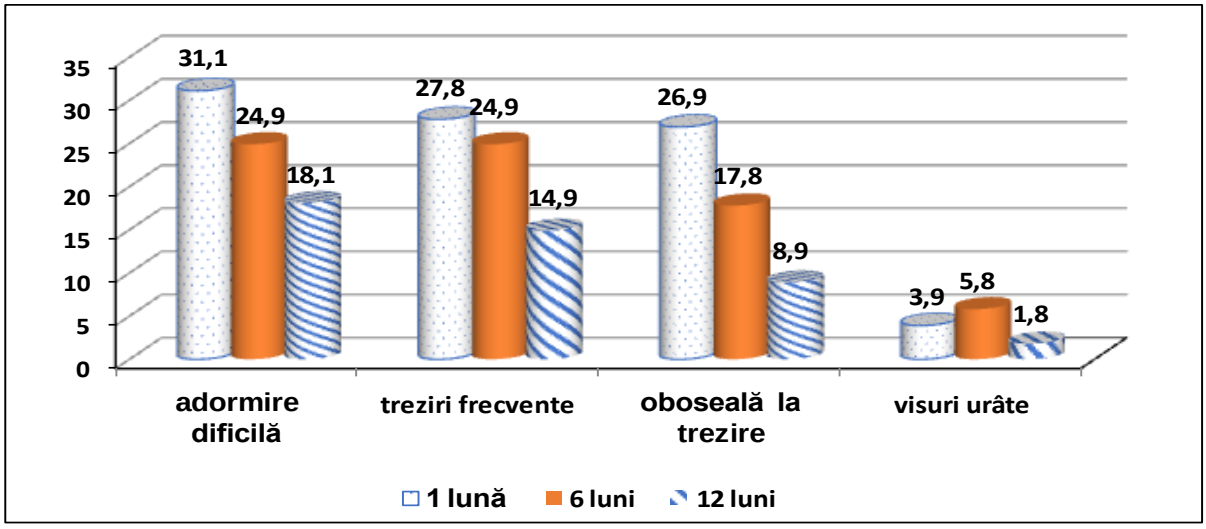


Fig. 3.35. Dereglări de somn la subiecții în perioada post-COVID-19 (%) în comparație cu prima lună

Din figura Figura 4.9. se atestă, că majoritatea subiecților (340/482, 70,5%) au prezentat dereglări de somn, preponderent adormire dificilă la o lună post-COVID-19 la 150/482 (31,1%), la 6 luni la 120/482 (24,9%) subiecți și la 12 luni la 87/482 (18,1%) subiecți în perioada post-COVID-19. Treziri frecvente s-au observat la 134/482 (27,8%) din subiecți la o lună, la 120/482 (24,9%) subiecți la 6 luni și la 72/482 (14,9%) la 12 luni. Oboseală la trezire au atestat 130/482 (26,95%) subiecți la o lună, la 86/482 (17,8%) la 6 luni și 43/482 (8,9%) dintre aceștia la 12 luni.

Schimbări neadecvate s-au observat la compartimentul visuri urâte – la 19/482 (3,9%) dintre subiecți la o lună, la 28/482 (5,8%) la 6 luni și la 9/482 (1,8%) la 12 luni.

Evaluarea psihodiagnostică a subiecților în perioada post-COVID-19. Aprecierea gradului depresiei prin *testul Hamilton* a permis de a aprecia prezenţa şi gradul depresiei la subiecții în perioada post-COVID-19, precum şi factorii, care sunt responsabili de inițierea şi menţinerea acestei stări în perioada 1-12 luni (Figura 4.10.).

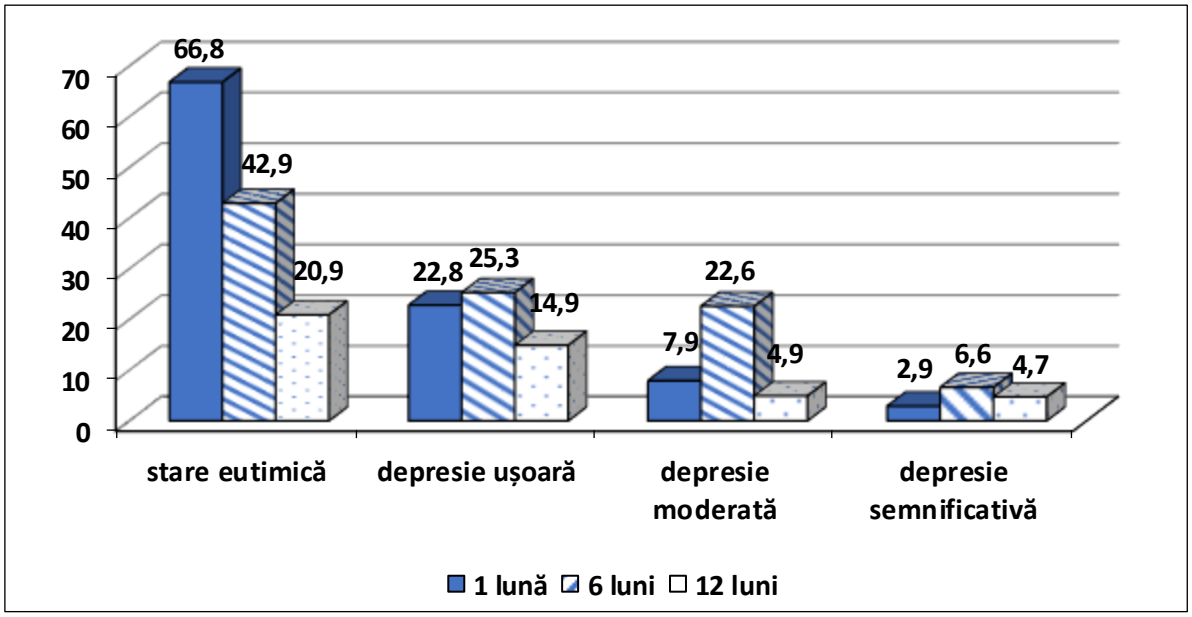


Fig. 4.10. Repartizarea conform gradului de depresie (%) în comparație cu prima lună

La 389 subiecți a fost determinată stare eutimică, care pe parcursul perioadelor 1-12 luni post-COVID-19 a avut o tendință de descreștere. La o lună starea eutimică a fost atestată la 322/482 (66,8%), la 6 luni – la 207/482 (42,9%), iar la 12 luni – la 101/482 (20,9%).

Depresia ușoară a avut o tendință diferențiată la o lună la 110/482 (22,8%) subiecți, la 6 luni cu o creștere la 122/482 (25,3%) și la 12 luni descrește la 72/482 (14,9%) subiecți.

Depresia moderată a fost atestată la o lună post-COVID-19 la 38/482 (7,9%), la 6 luni la 109/482 (22,6%), la 12 luni la 24/482 (4,9%) subiecți în perioada post-COVID-19.

Depresia semnificativă s-a atestat la o lună la 14/482 (2,9%), la 6 luni la 32/482 (6,6%) subiecți, iar la 12 luni la 23/482 (4,7%) subiecți în perioada post-COVID-19.

Factorii care determină prezenţa depresiei sunt legaţi atât de activitatea profesională, cât şi de viaţa cotidiană. Astfel, au fost menţionaţi mai des stresul, neîncrederea, regimul istovitor de muncă, insuficienţa permanentă a timpului liber; pentru femei, ponderea mai mare revine problemelor de ordin familiar şi sanogen.

Aprecierea gradului anxietăţii la subiecţii cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 prin testul Spilberger. Chestionarul Spilberger, propus subiecților investigaţi a permis de a obiectiviza, prin procedeul de autoapreciere, nivelul

anxietăţii în momentul dat (anxietatea reactivă) şi anxietatea personalităţii (ca trăsătură caracteristică a persoanei) (Figura 4.11.).

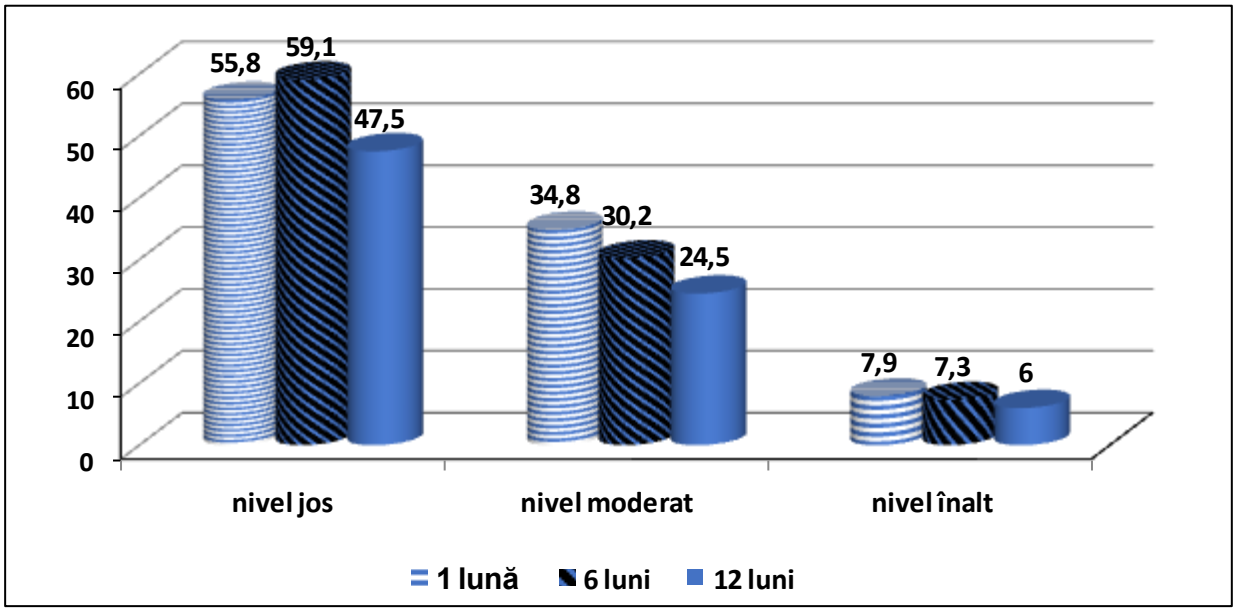


Fig. 4.11. Nivelul anxietăţii la subiecţii cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 (%) în comparație cu prima lună

Cercetările au demonstrat că nivelul anxietății la subiecții examinați a avut tendințe diferite, atât la nivelul jos, moderat cât și cel înalt. Nivelul jos de anxietate a fost apreciat la o lună la 269/482 (55,8%), la 6 luni la 285/482 (59,1%), la 12 luni la 229/482 (47,5%) dintre subiecții examinați în perioada post-COVID-19.

Nivelul moderat al anxietății a fost evidențiat la o lună la 168/482 (34,8%) subiecți, la 6 luni la 146/482 (30,2%) și la 12 luni la 118/482 (24,5%) dintre subiecții în perioada post-COVID-19.

Nivelul înalt al anxietății s-a demonstrat la 38/482 (7,9%) subiecți cercetați la o lună ai perioadei post-COVID-19, la 35/482 (7,3%) subiecți la 6 luni și la 29/482 (6,0%) din subiecții examinați la 12 luni ai perioadei post-COVID-19.

Chestionarul „H. Schmieschek" (Explorarea „Personalităţii accentuate"). În ansamblu, se poate aprecia că la chestionarul „H. Schmieschek", ce vizează explorarea personalităţii accentuate, subiecţii grupului nostru de studiu se încadrează în „limitele normalului", media accentuărilor pentru fiecare subiect în parte aflându-se sub nivelul procentajului critic de 75%, $p<0,05$. Se observă că există trăsături de personalitate care pot să depăşească nivelul accentuării medii, dar în cazul fiecărui subiect, acestea sunt „compensate" sub diverse forme şi armonios integrate în structura de ansamblu a personalităţii.

În Tabelul 4.14. sunt prezentate datele mediilor scalelor „Personalităților accentuate” la o lună, la 6 luni și la 12 luni la subiecții în perioada post-COVID-19.

Tabelul 4.14. Media scalelor „Personalităților accentuate” (%) în comparație cu prima lună

Scala		Media la 1 lună (n=482)	Media la 6 luni (n=482)	Media la 12 luni (n=482)
1	Demonstrativitate	55,82±1,04	54,96±1,04	56,30±1,06
2	Hiperexactitate	54,16±1,02	55,28±1,04	53,56±1,02
3	Hiperperseverență	49,45±0,94	49,68±0,96	49,32±0,98
4	Nestăpânire	43,84±0,84	43,32±0,84	44,12±0,84
5	Hipertimie	48,56±0,86	48,47±0,86	48,61±0,88
6	Distimie	50,21±0,92	49,81±0,98	50,43±0,98
7	Ciclotimie	49,68±0,90	49,05±0,92	50,04±0,98
8	Exaltare	47,67±0,88	48,09±0,86	47,44±0,86
9	Anxietate	50,75±0,94	51,15±1,02	50,53±1,02
10	Emotivitate	49,11±0,92	48,28±0,86	49,57±0,98

Scala 1 – *scala demonstrativităţii* – se caracterizează prin egocentrism, demonstrativitate comportamentală, dorinţa de a fi permanent în centrul atenţiei, apreciere neadecvată a unor situaţii. În medie, scala 1 a prezentat valori statistic majorate la o lună – 55,82±1,04. Indici înalți s-au păstrat și la 6 și 12 luni – respectiv 54,96±1,04 și 56,30±1,06.

Scala 2 – *scala hiperexactităţii* – se caracterizează prin punctualitate, acurateţe şi pedantism exagerat, rigiditate. Aceste persoane greu trec de la o stare emoţională la alta, totul trebuie sa fie sub control, pot fi agresivi, dacă nu sunt respectate cerinţele acestora. Hiperexactitatea este practic uniform repartizată în toate cele trei etape ale studiului.

Scala 3 – *scala hiperperseverenţei* – se caracterizează prin sensibilitate la obide şi supărări, spirit răzbunător, implicare emotivă de lungă durată în tot ce i se întâmplă, pedantism; aceştea sunt obsedaţi deseori de o singură idee, pe care vor în orice chip s-o realizeze, în plan emoţional – rigid, uneori pot manifesta agresiune. Hiperperseverența este uniform repartizată la toate cele trei etape – 49,45±0,94; 49,68±0,96; 49,32±0,98.

Scala 4 – *scala nestăpânirii* – se caracterizează prin impulsivitate sporită, control scăzut asupra imboldurilor şi tentaţiilor. S-a observat la o lună și 6 luni o menținere și la 12 luni o diminuare de 44,12±0,84.

Scala 5 – *scala hipertimiei* – se caracterizează prin dispoziţie preponderent bună, spirit întreprinzător, activism înalt, optimism, tendinţă de dominare, lideri. Aceste persoane nu suportă constrângerea, disciplina severă, singurătatea, monotonia. Valorile obţinute sunt omogene la toate cele trei etape ale studiului.

Scala 6 – *scala distimiei* – se caracterizează prin deprimare accentuată, centrarea atenţiei asupra aspectelor sumbre ale vieţii, inhibiţie ideomotoră, pesimism. S-a păstrat o medie de 50% la toate trei perioade.

Scala 7 – *scala ciclotimiei* – se caracterizează prin alternare a fazelor hipertimice şi distimice. Primele au durată scurtă, deprimarea fiind prelungită. În depresie se comportă anxios, pot avea idei de suicid, în perioade favorabile se comportă ca hipertimicii. Media generală pe eşantion – 49,68±0,90%, cu o creștere nesemnificativă la 12 luni.

Scala 8 – *scala exaltării* – se caracterizează prin trăiri intensive, uneori nemotivate, a stărilor de bucurie, fericire, satisfacţie şi alternarea frecventă a acestora cu stările de tristeţe şi disperare. Media generală – 47,67±0,88%. Etapele nu au evidențiat semnificativ schimbări ale indicilor.

Scala 9 – *scala anxietăţii* – se caracterizează prin predispunere spre fobie, timiditate şi anxietate exagerată, neîncredere însine, subapreciere personală, frică de responsabilitate, nu pot stăpâni frica, influenţându-i şi pe cei apropiaţi. Media generală – 50,75±0,94%. Indicii au fost identificați la o lună la 50,75±0,94 din subiecți, la 6 luni la 51,15±1,02, la 12 luni la 50,53±1,0.

Scala 10 – *scala emotivităţii* – se caracterizează prin sensibilitate, profunzime şi fineţe a trăirilor spirituale, schimbări frecvente a dispoziției cu motiv neînsemnat, de dispoziţie depinde tot – capacitatea de muncă, relaţiile cu lumea înconjurătoare, greu suportă bruscheţea, agresivitatea, au depresie în cazul înrăutăţirii relaţiilor cu cei apropiaţi. La etapa a treia s-au păstrat indicii la 49,57±0,98%.

4.9. Modificările patologice ale organelor interne surprinse ecografic la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide post-COVID-19

Consecințele infecției cu SARS CoV-2 a subiecților cu comorbidități, cu riscuri metabolice crescute așa ca sindromul metabolic, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, dar și a maladiilor sistemice, autoimune sunt vădite. Observațiile clinice, dar și ecografice la subiecții cu tiriopatii au determinat schimbări post-COVID-19 ale organelor și sistemelor inclusiv cardiovascular, inflamația specifică cronică, miocardită, uneori însoțită de pericardită exudativă, la unii subiecți chiar însoțită de insuficiență cardiacă. Aceasta argumentează și determinarea markerilor specifici de inflamație, diabetul zaharat ca nozologie, dar și mecanismele fiziologice de inhibare a funcției pancreasului, cu glucozemie pronunțată în perioada post-COVID-19 cu determinarea eco-morfologică la acești subiecți. Aceasta se referă și la pacienții cu diabet zaharat tip I și diabet zaharat tip II, asociat la sindromul metabolic [173, 174]. E de menționat că anume diabetul zaharat și riscurile metabolice determină severitatea

maladiei COVID-19. Eco-morfologic se determină o inflamație cronică a organelor parenchimatoase.

Anume inflamația cronică și schimbările fiziologice și morfologice în organele interne argumentează examinarea sistemică ecografică a fiecărui subiect infectat cu SARS CoV-2, inclusiv în perioada post-COVID-19 [2].

Cercetările observaționale atestă că la subiecții cu schimbări eco-morfologice tiroidiene se atestă și obezitatea ca factor de risc metabolic. Cercetările noastre au demonstrat că această asociere corelează în cazul când masa corporală este de IMC $\geq$ 30 kg/m^2. Obezitatea corelează direct cu majorarea riscurilor metabolice la acești subiecți, dar și cu schimbările eco-morfologice ale sistemelor și organelor examinate paralel cu glanda tiroidă [184].

La subiecții cu maladia COVID-19 se observă patologiile și schimbările eco-morfologice mai pronunțate ale ficatului și rinichilor [11]. Schimbările post-COVID-19 se asociază cu maladiile de bază însoțite de steatoză hepatică, edem și paranefrite exudative și de inflamație specifică. Aceste caracteristici sunt evidențiate și la subiecții cu tumori asociate, cu modificarea nivelului hormonilor tiroidieni post-COVID-19 [66].

COVID-19 este o boală emergentă care se răspândește rapid la nivel mondial și amenință biosecuritatea tuturor țărilor fiind o boală complexă, în unele cazuri, foarte gravă [187, 263]. Virusul SARS-CoV-2, datorită unei S-glicoproteine speciale („spake”), se leagă de „ținta” sa principală – enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), care este larg reprezentată pe membrana multor celule ale organismului uman (în primul rând epiteliale și endoteliale), apoi cu ajutorul serinproteazei transmembranare 2 (TMPRSS2), pătrunde în spațiul intracelular și efectuează un ciclu de replicare, provocând modificări necrobiotice și moartea ulterioară a celulei infectate. Apariția antigenelor virale și a produselor de distrugere celulară (DAMP – un model molecular asociat cu deteriorarea) provoacă un răspuns sistemic al sistemului imunitar cu activarea celulelor din seria macrofagelor monocitare, a limfocitelor T și B și a creșterii sub formă de undă a producerii de citokine cum ar fi interleukinele (IL) 1, 2, 6, 8 etc., factorului de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, factor de necroză tumorală (TNF) α, a interferonilor (IFN) γ, α și β, diverse chemokine. Activarea în cascadă a sintezei de citokine și chemokine, care crește brusc concentrația acestora în plasma sanguină, într-un curs nefavorabil al bolii, se realizează sub forma unei „furtuni de citokine”. Necrobioza celulelor endoteliale vasculare, asociată cu acțiunea citopatică a SARS-CoV-2, fixarea complexelor imune și activarea complementului, provoacă vasculită pe scară largă, hiperproducție al factorului de creștere a endoteliului vascular, activarea sistemului de coagulare și trombocitelor. Această patologie se manifestă prin inflamarea acută a vaselor de diferite dimensiuni, tromboză locală,

tromboembolism și sindrom de coagulare intravasculară diseminată. Atacul viral direct, răspunsul inflamator sistemic, tulburările de microcirculație și complicațiile tromboembolice duc la afectarea multor organe și sisteme. Pe lângă pneumonia bilaterală și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) tipice infecției cu SARS-CoV-2, COVID-19 dezvoltă leziuni ale sistemului cardiovascular (pericardită, miocardită, endocardită, vasculită, complicații tromboembolice), ale sistemului digestiv (tractul gastrointestinal, pancreas și ficat), rinichi, sistemul nervos periferic și central (SNC), sistemul musculo-scheletic etc. [52, 97, 112].

Această răspândire rapidă virală a determinat publicarea a numeroase studii pentru a identifica predictori clinici, biologici, radiologici și genetici pentru a preîntâmpina progresia formelor severe și fatale ale bolii [209]. S-au raportat predictori biologici (limfopenie, hiperferritinemie, niveluri serice de proteină C reactivă) [63, 126, 219].

Rezultatele de laborator au arătat că pacienții cu infecția COVID-19 atestă un nivel ridicat al lactat dehidrogenazei (LDH), glucozei, alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransferazei (AST) [63, 126].

Un alt studiu a raportat modificări ale markerilor inflamatori la pacienții cu COVID-19, inclusiv proteina C reactivă, viteza de sedimentare a eritrocitelor și Interleukina-6, gama-glutamil transferaza, LDH și un nivel scăzut al nivelurilor de acid lactic și limfocite [184, 254].

COVID-19 poate provoca atât inflamații pulmonare, cât și sistemice, determinând disfuncția multor organe. Datele referitoare la relația dintre COVID-19 și tiroidă au apărut și cresc rapid din martie 2020. Glanda tiroidă și infecția cu virusul, cu răspunsurile sale inflamatorii-imune asociate, sunt cunoscute ca fiind implicate în interacțiuni complexe. Tulburările tiroidiene legate de COVID-19 includ tirotoxicoza, hipotiroidismul, precum și sindromul bolilor netiroidiene [239]. Mai mult, planurile de tratament pentru cancerul tiroidian se schimbă considerabil în direcția mai multor teleconsultări și mai puțin în direcția procedurilor diagnostice și terapeutice. Revizuirea actuală include constatări care ar putea fi schimbate în curând prin noi rezultate pe această temă, având în vedere rapiditatea cercetărilor la nivel mondial privind COVID-19 [229].

Conform studiilor efectuate la subiecții în perioada post-COVID-19 a glandei tiroide s-au depistat afecțiuni nu numai a acesteia, dar și a organelor interne.

Se cunoaște că în perioada post-COVID-19 suferă afecțiuni nu numai glanda tiroidă, dar și tot organismul: sistemul nervos, pielea, vederea, mirosul, sistemul respirator, sistemul cardiovascular, sistemul gastrointestinal și sistemul urogenital.

O consecință inevitabilă a pneumoniei virale este fibroza pulmonară interstițială difuză, a cărei prevalență este determinată de volumul de distrugere a țesutului pulmonar și de severitatea

modificărilor vasculare. Un rol fundamental îl joacă aici supraproducția factorului de creștere transformant β (TGF-β), principalul activator al fibrozei, care are efect antiinflamator și imunosupresor, stimulează proliferarea și diferențierea fibroblastelor, accelerează sinteza fibrelor de colagen și suprimă activitatea colagenazelor. Progresia modificărilor fibrotice duce la pierderea unei părți semnificative a țesutului alveolar activ, la scăderea capacității vitale și a capacității de perfuzie a plămânilor, ceea ce provoacă hipoxemie cronică și hipoxie, precum și creșterea presiunii pulmonare în sistemul arterial [94, 189, 267]. De asemenea, modificările fibroase implică și miocardul. Motivele dezvoltării cardiosclerozei pot fi: efectul citopatic direct al SARS-CoV-2, provocând moartea cardiomiocitelor; asociat cu blocarea proteinei S a virusului ACE2 stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), conducând la hiperaldesteronism secundar; hipoxie cronică; creșterea postsarcinii pe ventriculul drept cu pneumonie și dezvoltarea ulterioară a fibrozei pulmonare; efectul cardiotoxic al medicamentelor utilizate pentru tratarea COVID-19 (cum ar fi hidroxiclorochina și azitromicina). Cardioscleroza duce la formarea cardiomiopatiei dilatate, scăderea fracției de ejecție și dezvoltarea insuficienței cardiace cronice [128, 234].

Una dintre complicațiile viscerale frecvente în formele grave de COVID-19 este afectarea rinichilor. Efectul citopatic direct al SARS-CoV-2 asupra nefrocitelor, hipertensiunea arterială, disfuncția endotelială și tromboza vasculară renală duc la disfuncție renală până la insuficiență renală acută. Conform unor studii observaționale și de cohortă, complicații renale potențial periculoase au fost observate la unul din cinci pacienți internați cu COVID-19. La 3-4% dintre pacienți, dezvoltarea insuficienței renale acute a necesitat hemodializă. Rezultatul acestei patologii poate fi nefroscleroza progresivă cu dezvoltarea sau progresia bolii renale cronice [66, 72, 147].

În perioada acută a maladiei COVID-19, marea majoritate a pacienților raportează dureri musculare și articulare, slăbiciune musculară și oboseală severă. Patogenia acestor manifestări ale bolii poate fi asociată cu afectarea țesutului muscular cauzată de inflamația imunocomplexului, tulburări sistemice de microcirculație și hipoxie tisulară. Modificările necrobiotice ale miocitelor în COVID-19 sunt confirmate de o creștere a nivelului de creatin fosfokinază, aspartat aminotransferază și lactat dehidrogenază. În forma critică al bolii, rabdomioliza este descrisă ca un grad sever de afectare a țesutului muscular, însoțit de intoxicație severă și dezvoltarea rapidă a insuficienței renale acute. Consecințele post-COVID-19 sunt fibroza diseminată a țesutului muscular, atrofia musculară, precum și tulburările proceselor neurotransmițătoare [116, 206].

O altă complicație a infecției cu SARS-CoV-2 pot fi tulburările endocrine, inclusiv

insuficiența suprarenală acută și cronică. Acest virus are capacitatea de a exercita un efect citopatic direct asupra celulelor hipotalamusului, glandei pituitare și cortexului suprarenal. Necrobioza celulelor endocrine este, de asemenea, cauzată de vasculită, hipoxie, răspuns inflamator sistemic și procese autoimune secundare. De exemplu, a fost înregistrată mimicria moleculară a proteinei S a SARS-CoV-2 și a hormonului adrenocorticotrop, ceea ce poate duce la apariția autoanticorpilor. Insuficiența relativă și absolută a cortexului suprarenal în perioada de convalescență poate fi o consecință a activității sintetice extrem de ridicate („epuizare") a sistemului simpatoadrenal în formele severe de COVID-19, în special cu dezvoltarea sepsisului sau șocului. Trebuie menționat despre posibilitatea dezvoltării hipocorticismului prin mecanismul „feedback-ului negativ" ca complicație după utilizarea glucocorticoizilor exogeni, care sunt utilizați pe scară largă în terapia complexă a cazurilor spitalizate de COVID-19 [206].

La persoanele cu afecțiuni ale glandei tiroide post-COVID-19, ecoscopic s-au depistat și afecțiuni ale organelor abdominale. *Ecoscopic* apar în evidență schimbări la organele interne: a ficatului, pancreasului, rinichilor și organelor genitale. În rezultatul investigației subiecților post-COVID-19 s-au depistat afecțiuni pronunțate ale ficatului, care în prima lună post-COVID-19, ecoscopic au avut dimensiuni mărite, cu aspect de hepatită toxică, structură neomogenă, cu arii hipoecogene haotic amplasate de diferite dimensiuni, cu ecogenitate de tip mixt, uneori cu tablou ecografic specific cirozei hepatice (Figura 4.12., 4.13.).

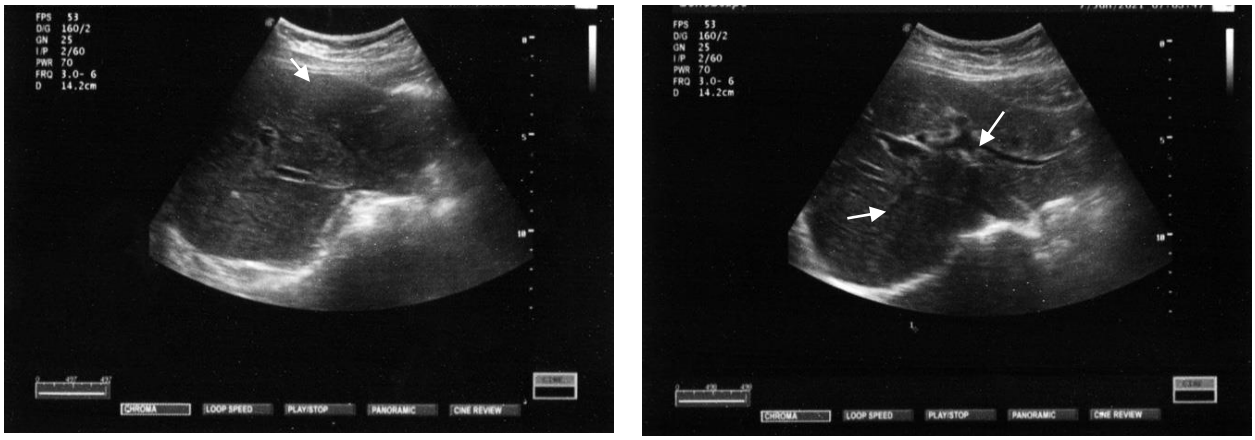


Fig. 4.12. Aspect eco-morfologic al ficatului post-COVID-19 (în primele zile) (*original*)

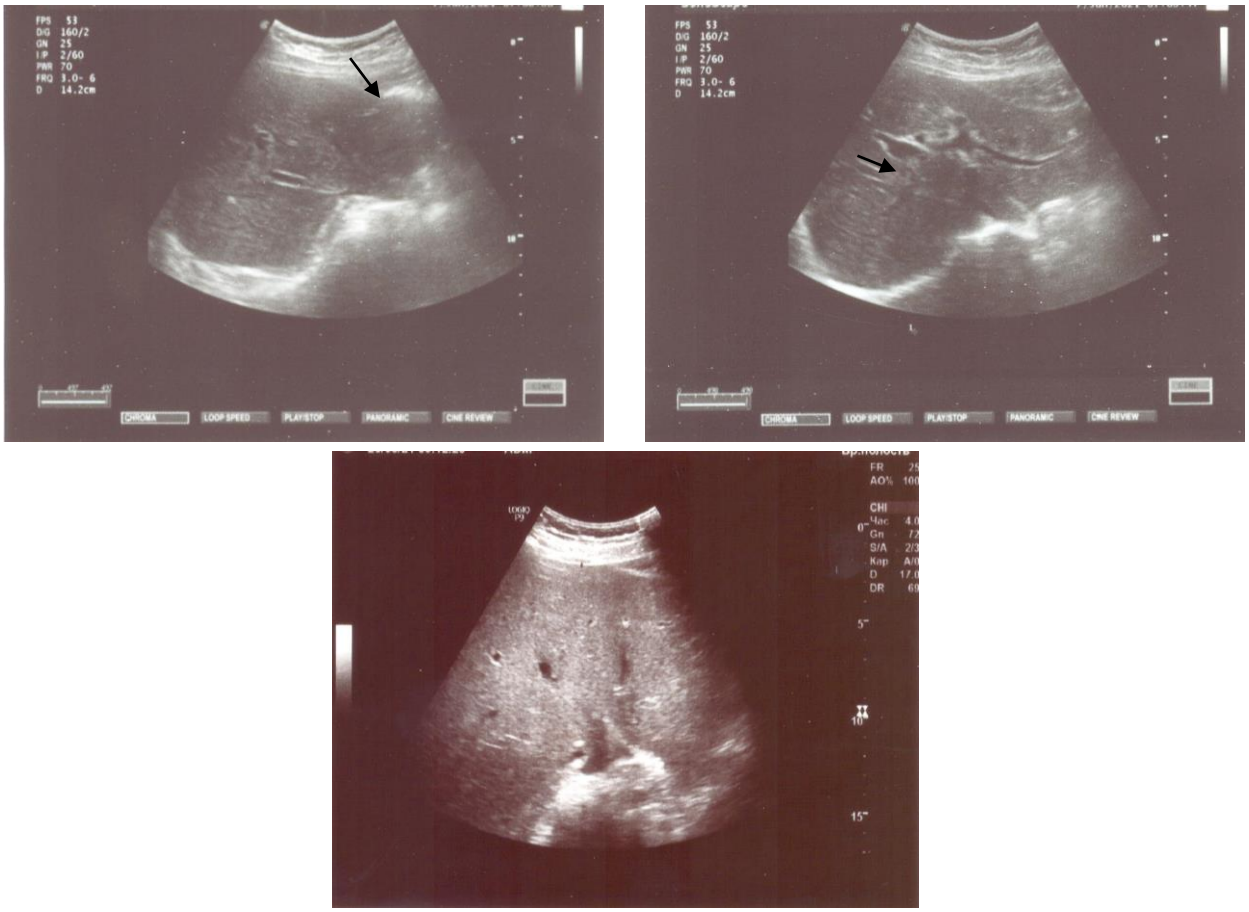
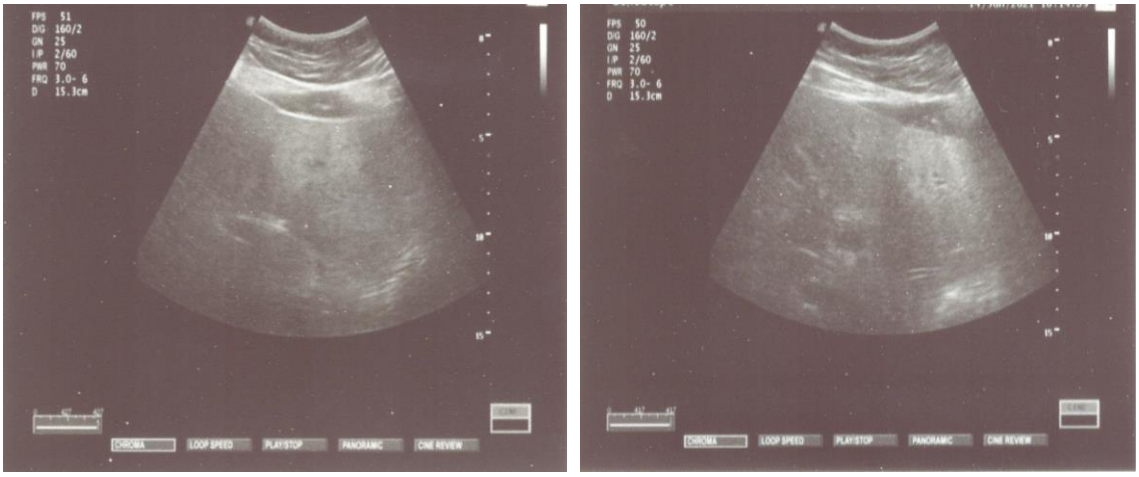


Fig. 4.13. Modificări eco-morfologice ale ficatului la subiecții post-COVID-19 (după o lună) (*original*)

În rezultatul investigării ultrasonografice, la 6 luni post-COVID-19, tabloul ecoscopic se atenuiază, ariile hipoecogene se micșorează, iar unele dispar (Figura 4.14.).



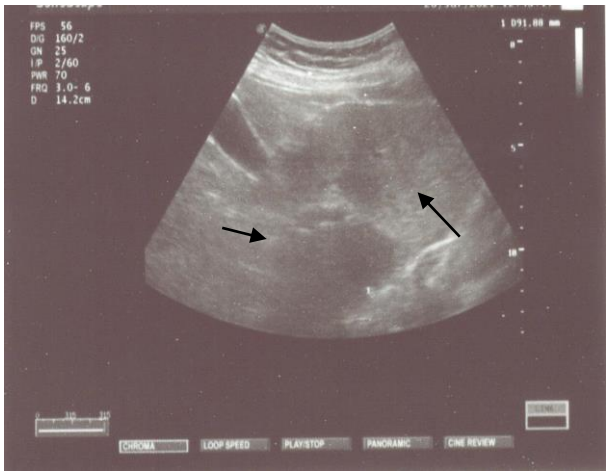


Fig. 4.14. Modificări eco-morfologice ale ficatului post-COVID-19 (după 6 luni) (*original*)

La 12 luni ai perioadei post-COVID-19, în rezultatul studiului ultrasonografic, ariile hipoecogene sunt slab evidențiate (Figura 4.15.).

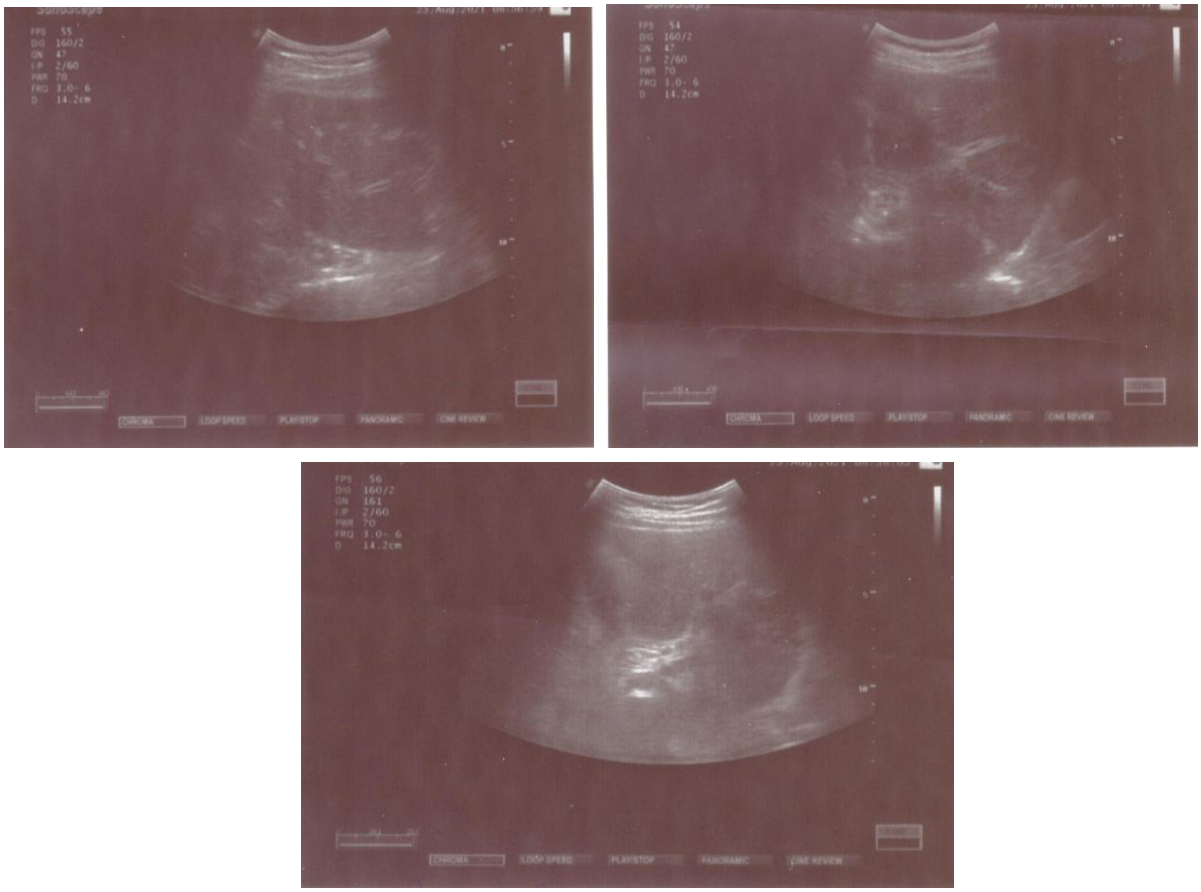


Fig. 4.15. Modificări eco-morfologice ale ficatului post-COVID-19 (după 12 luni) (*original*)

Analizele biochimice se caracterizează prin hepatită reactivă nespecifică și o hiperglicemie fără precizare. De obicei indicii sunt ca și la hepatita toxică, fiind ca o hepatită nespecifică cu indici ai glucozei până la 14-20 mmol/l. În rezultatul analizei biochimice s-au

atestat indici ai glucozei de 6-8 mmol/l (la început formă ascunsă), mai rar până la 12-17 mmol/l, care pe fon de infecție severă, indicii glucozei pot urca la cifre mai mari și pot pune viața în pericol. Foarte des se întâlnesc indici sporiți ai colesterolului – 8-9 mmol/l.

Colecistul ecosopic are pereții îngroșați, în lumen se întâlnesc elemente flotante, tipice pentru acutizare. *Pancreasul* ecoscopic uneori este mărit în dimensiuni, cu structură neomogenă, caracteristică pentru acutizare. Se observă schimbări în analize. Rar se întâlnesc modificări ecoscopice ale *splinei*, dar poate fi cu dimensiuni mărite cu structură omogenă.

În rezultatul investigațiilor ultrasonografice ale *rinichilor* s-a constat o clinică tipică cu dureri în regiunea lombară și temperatură subfebrilă, dereglări ale tensiunii arteriale (preponderent mărită). Rinichii *ecoscopic* sunt măriți ușor în dimensiuni. Zona pielocalicială este afectată în majoritatea cazurilor „cu brazde”. Se atestă desen accentuat, îngroșat cu dilatări de calicii, uneori dilatări și de bazinet (hidronefroză) (Figura 4.16.).

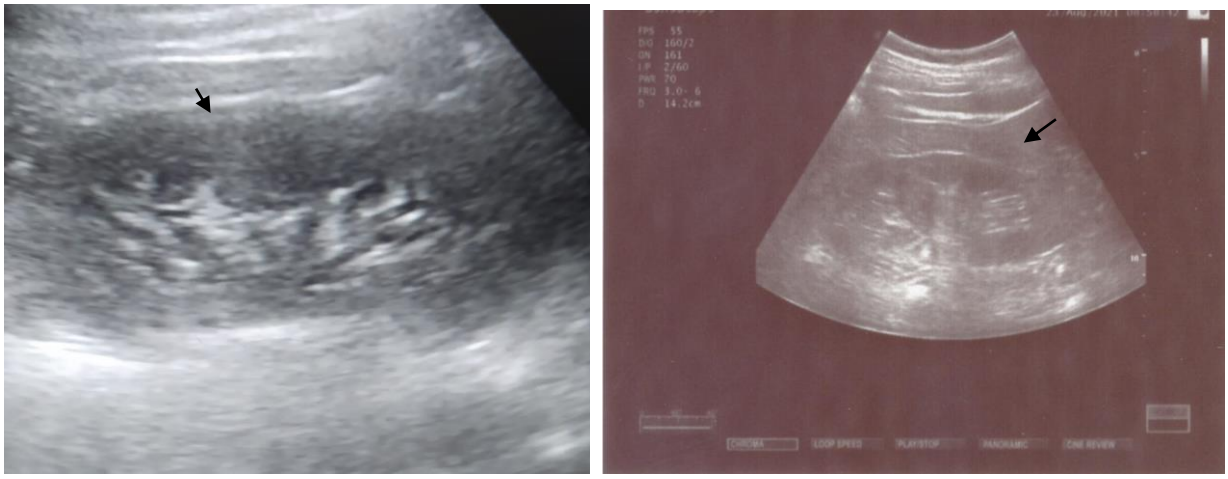


Fig. 4.16. Modificări eco-morfologice ale rinichilor post-COVID-19 (*original*)

Analizele urinei se caracterizează prin numărul mare de leucocite, mai rar eritrocite.

La bărbați în perioada post-COVID-19 s-a depistat și afectarea prostatei, fiind o hiperplazie ușoară, iar la femei se atestă dereglări ale ciclului menstrual.

De asemenea s-au depistat afecțiuni ale plămânilor prin examinarea ecoscopică a spațiilor pleurale (Figura 4.17.).

La examinarea ecoscopică a spațiilor pleurale la subiecții care au suportat infecția COVID-19, s-a depistat colecții de lichid liber în diferite cantități. În majoritatea cazurilor, lichidul conținea elemente flotante, uneori semne de fibroză, în dependență de momentul adresării subiectului pentru investigație.

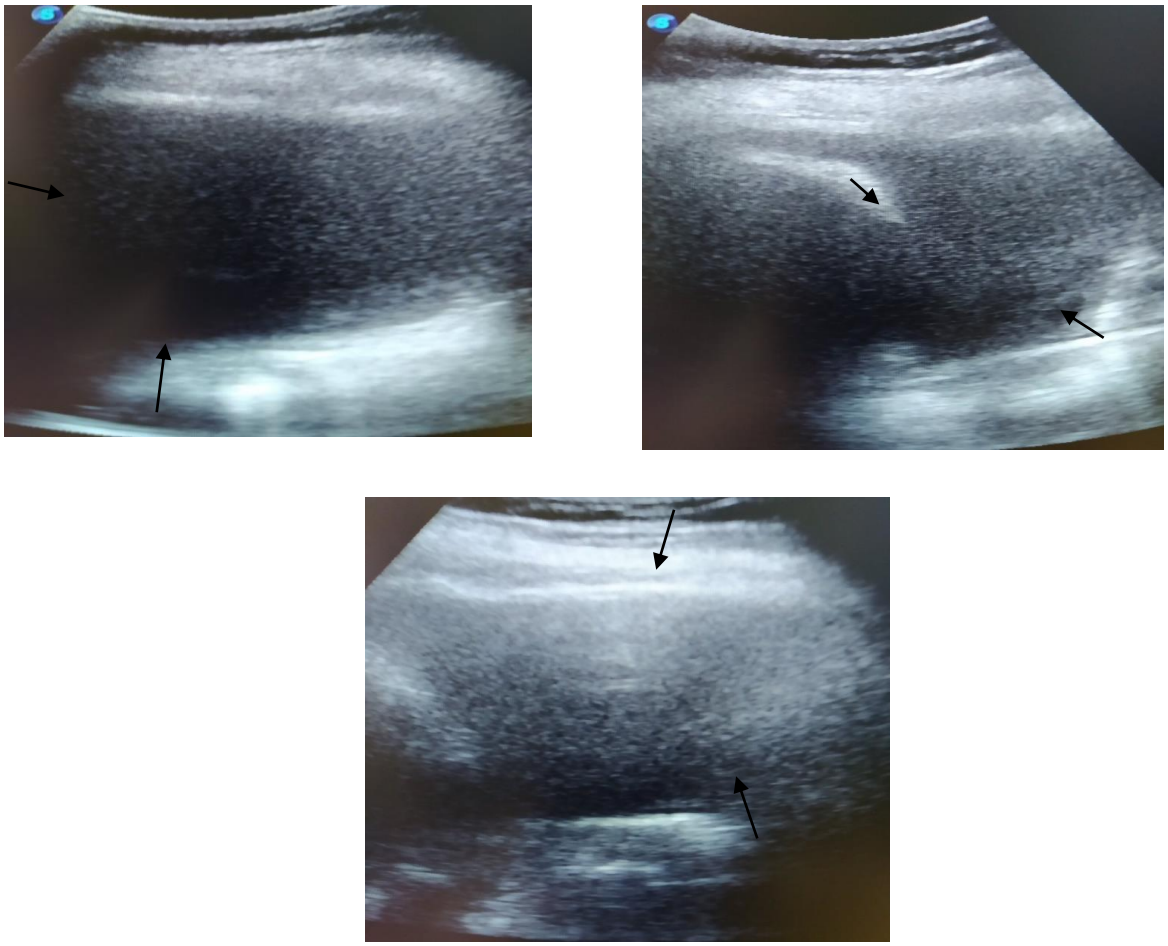


Fig. 4.17. Colecții de lichid liber în spațiile pleurale (*original*)

În rezultatul infectării organismului cu maladia COVID-19 sunt afectate toate sistemele organismului. E de dorit ca bolnavii să fie investigați în complex pentru a evita complicațiile post-COVID-19. Din păcate, distrugerea masivă a celulelor extrem de diferențiate și a matricei intercelulare organizate cauzate de infecția cu SARS-CoV-2, de către dereglările imune, hipoxice și microcirculatorii, precum și stresul suportat (în special în cazurile severe ale bolii), chiar și un sfârșit favorabil al COVID-19 și eliminarea completă a virusului nu pot trece fără consecințe.

În rezultatul bolii, trebuie să ne așteptăm la dezvoltarea, într-o măsură mai mare sau mai mică, a modificărilor degenerative și distrofice (în special fibroză pulmonară, fibroză a glandei tiroide și a altor organe), a disfuncțiilor moderate sau severe ale organelor și sistemelor, precum și a problemelor psihoemoționale (inclusiv tulburare de stres posttraumatic) [205]. După cum s-a menționat mai sus, efectul citopatic direct al SARS-CoV-2 și inflamația imună sistemică care apare ca răspuns la infecție pot provoca leziuni a diferitor organe și țesuturi ale organismului uman.

4.10. Afecțiunile glandei tiroide și osteoporoza

4.10.1. Corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza la subiecții în perioada pre-COVID-19

În urma investigațiilor subiecților s-a mai depistat o corelare între afecțiunile glandei tiroide și oteoporoză. După cum se cunoaște, prin afecțiunea de osteoporoză, fiind fragilitatea osoasă crescută, în rezultatul traumelor, uneori și un efort destul de mic provoacă fracturi osoase care duc la invaliditate. Cele mai multe fracturi se întâlnesc la oasele membrelor inferioare (colul femurului). Osteoporoza este o maladie a oaselor scheletului, sistemică, legată de dereglările activităţii osoase şi micşorarea masei cu alterarea microarhitecturii ţesutului osos și ca urmare creşterea riscului de fracturi. Osteoporoza este definită de Organizația Mondială a Sănătății ca o scădere a densității minerale osoase cu mai mult de 2,5 deviații standard față de media persoanelor tinere de același sex. Numele bolii provine din latină şi înseamnă „os poros”. Ţesutul osos este un ţesut viu, în care are loc permanent atât depunere de os cât şi pierderea acestuia. După vârsta de 35 de ani, pierderea de os depăşeşte depunerea. Când acest proces este accelerat, oasele devin tot mai fragile şi structura lor se aseamănă tot mai mult cu a unui „burete” cu găuri mari în interior (Anexa 11, Figura 11.1.).

Cercetările efectuate de mai mulţi autori, arată că osteoporoza nu este specifică numai pentru vârsta a treia, ci şi pentru pacienţii mult mai tineri. Începând cu vârsta de 35-40 ani se produc schimbări în oase, dar de multe ori, sub acţiunea diferitor factori, aceste distrucții se produc mult mai devreme. Se cunosc 3 forme de gravitate a osteoporozei: 1) osteopenia; 2) osteoporoza; 3) osteoporoza manifestată sau complicată prin fracturi de fragilitate asociate [81]. Boala evoluează timp îndelungat, fără semne clinice debutând prin apariţia complicaţiilor fracturii, asociate cu dureri cronice, deformaţii şi impotență funcţională. Osteoporoza afectează mai frecvent articulația mânii, şoldului, coloanei vertebrale [80]. Motivele osteoporozei sunt: alimentația iraţională cu conţinut de Ca şi vitamina D; activitatea fizică; abuz de alcool şi fumatul; menopauza; dereglari de ciclu menstrual; factorul genetic; vârsta după 70 de ani; afecţiunile glandei tiroide etc. [139].

Una din metodele de apreciere a conţinutului mineral osos, este osteodensitometria. Această metodă este neinvazivă, cu ajutorul careia se măsoară densitatea oaselor, care se bazează pe măsurarea dispersării vitezei undei ultra pe os. Rezultatul reflectă elasticitatea, densitatea şi microarhitectura ţesutului osos [81]. Altă metodă pentru investigaţia osteoporozei este rentghenografia, cu ajutorul căreia se poate depista maladia, unde ţesutul osos a pierdut mai mult de 20%, precum şi metoda analizei biochimice, care arată viteza proceselor metabolice în oase [81].

Cercetările științifice constată, că un rol important îl joacă hormonii tiroidieni. Ei activează procesele eritropoezei în măduva osoasă. De asemenea hormonii tiroidieni iau parte în schimbul de apă, acţionează la creşterea şi dezvoltarea organismului. Ei măresc întrebuinţarea de O_2 în ţesuturi, mărirea şi puterea contracţiilor cordului, măresc mişcarea activă, temperatura corpului, nivelul schimbului de substanţe etc. [27].

Tireocalcitonina este hormonul care mai mult acţionează asupra proceselor din oase, scade conţinutul de calciu şi fosfat în plasma sângelui. De asemenea stimulează înmulţirea şi activitatea funcţională a osteoblastelor, totodată frânează activitatea funcţională a osteoclastelor şi proceselor de resorbţii în oase. Tireocalcitonina ia parte şi la reglarea schimbului de fosfor şi calciu în organism, la echilibrul de activitate a osteoclastelor şi osteoblastelor [167].

Maladiile tiroidiene provoacă diferite simtome clinice, precum şi diferite complicaţii şi dereglări a diferitor organe şi sisteme. La copii şi adolescenţi, maladiile tiroidiene afectează în primul rând dezvoltarea şi creşterea normală a organismului. Pacienţii sunt predispuşi la formare de calculi, chiar în vârstă fragedă, fragilitatea oaselor, şi alte dereglări.

Femeile care au probleme cu glanda tiroidă, au dereglări ale ciclului menstrual, menopauză precoce, chisturi sau polichistoza ovariană, mastopatia sau fibromastopatia glandelor mamare, miom uterin, obezitate, diabet zaharat, formare de calculi a colecistului şi a rinichilor, osteoporoza, dereglări ale sistemului nervos, cardiovascular şi altele. La bărbaţi, maladiile glandei tiroide se întâlnesc mai rar, dar complicaţiile acestor maladii sunt aceleaşi, inclusiv adenomul de prostată [167].

Deci, reieșind din activitatea directă a hormonilor tiroidieni în procesul de osteoporoză, scopul acestui studiu a fost investigarea raportului (frecvenţei) îmbolnavirilor de osteoporoză pe fondalul maladiilor glandei tiroide.

Pentru studiu au fost formate şi investigate două grupe de subiecți (pacienţi) de ambele sexe şi vârstă, cu maladii tiroidiene mai frecvent întâlnite (guşe difuze, tiroidite autoimune, tiroidite cu diferite formaţiuni) şi două grupe cu osteoporoză de gradul 1, gr. 2 şi gr. 3.

Maladiile glandei tiroide au fost investigate prin metoda de ultrasonografie care este o metodă contemporană, neinvazivă, rapidă, necostisitoare, practic neavând contraindicaţii la copii, gravide și vârstnici. Această metodă duce la depistarea oricărei devieri de la normă și a oricărei schimbări (dimensiune, contur, structură a ţesutului, formaţiune) în evoluția maladiei.

Conform datelor prezentate în tabelul 4.15., din primul grup cu fon normal au fost depistaţi 4 pacienţi (13%). Aproximativ 86% din pacienţii cu maladii ale glandei tiroide suferă de osteoporoză: cu vârsta de 25-45 ani: 53,34% – gr. I şi 33% – gr. II. Din grupul al doilea, cu vârsta de 46-65 ani: 43% – gr. I; 40% – gr. II; 16% – gr. III.

Tabelul 4.15. Depistarea osteoporozei la pacienţii cu maladii tiroidiene

Nr. subiecți	Vârsta	Maladii tiroidiene	Osteoporoză	%
30 pacienţi	25-45 ani	gușă difuză – 15	Norma - 4	13,34
		tiroidită autoimună – 9	gr. I - 16	53,34
		cu noduli – 6	gr. II - 10	33,34
30 pacienţi	46-65 ani	gușă difuză – 9	gr. I - 13	43,34
		tiroidită autoimună - 13	gr. II - 12	40,00
		cu noduli - 8	gr. III - 5	16,67

Deci, conform investigațiilor efectuate conchidem că subiecții cu maladii ale glandei tiroide prezintă un risc mare pentru dezvoltarea osteoporozei. Astfel, se recomandă ca subiecţii cu semne de începutul osteoporozei să fie investigaţi obligatoriu pentru a opri procesul. Iar subiecții ce atestă osteoporoză, să investigheze glanda tiroidă pentru a regla schimbul de substanțe și a stopa procesul, deoarece este mult mai ușor de a preveni şi a trata osteoporoza de gr. I şi gr. II, decât cea de gr. III.

De asemenea au fost efectuate examinări a subiecților cu afecțiuni ale glandei tiroide la subiecții cu diagnoză de osteoporoză. Se confirmă datele obținute că există o corelare strânsă la subiecții cu afecțiuni tiroidiene și osteoporoză.

Din datele prezentate în tabelul 4.16. rezultă că 33% din pacienţii de 25-45 ani cu osteoporoză de gr. I suferă de maladii ale gladei tiroide, 10% – de gr. II. La pacienții cu vârsta de la 46-65 ani, 40% suferă de osteoporoză de gr. 1, 43% – de gr. 2, 17% – de gr. III.

Tabelul 4.16. Depistarea maladiilor tiroidiene la pacienţii cu osteoporoză

Nr. subiecți	Vârsta	Osteoporoză	Maladii tiroidene	%
30 pacienţi	25-45 ani	Norma - 3	gușă difuză - 17	56,67
		gr. I - 15	tiroidită autimună - 10	33,34
		gr. II - 12	cu noduli - 3	10,00
30 pacienţi	46-65 ani	gr. I - 15	gușă difuză - 12	40,00
		gr. II - 11	tiroidită autoimună - 13	43,34
		gr. III - 4	cu noduli - 5	16,67

S-a constatat că din pacienţii cu maladii ale gladei tiroide, mai ales femeile suferă de diferit grad de osteoporoză. Şi invers, pacienţii cu osteoporoză au maladii tiroidiene. Astfel, unul din factorii de risc ai osteoporozei, sunt maladiile glandei tiroide.

Pentru profilaxia, depistarea precoce şi tratamentul osteoporozei, precum şi monitorizarea pacienţilor, în afară de metodele – rentghenografia, densitometria, analizele biochimice, se poate folosi şi metoda de ultrasonografie a glandei tiroide, fiind una din cele mai rapide metode de profilaxie și selectare a pacienţilor care se află în grupul de risc. Paralel cu examenul ultrasonografic acestor categorii de subiecți (bolnavi) se poate efectua osteodensitometria, cu analiza comparativă a ambelor rezultate de investigații. Reieșind din rezultatele obținute, metoda ecografică se poate folosi ca metodă de screening pentru a preveni și micșora numărul cazurilor de invaliditate.

4.10.2. Corelația afecțiunilor glandei tiroide cu osteoporoza la subiecții în perioada post-COVID-19

În rezultatul afecțiunii a glandei tiroide și a sistemului imun se micșorează producerea calcitoninei, în urma căreia apar afecțiuni și a scheletului osos, ca osteoporoza. Aceste afecțiuni au fost depistate și la subiecții examinați cu afecțiuni tiroidiene post-COVID-19. Astfel, în studiu au fost incluși 60 de subiecți cu vârsta de 25-45 de ani și 46-60 de ani.

În urma studiului s-au atestat următoarele rezultate (Tabelul 4.17.). Distrugerea celulelor foliculare se manifestă prin scăderea indicilor hormonilor T3 și T4, iar afectarea celulelor parafoliculare ar duce teoretic la niveluri scăzute de calcitonină serică. Acest proces a fost propus ca un mecanism plauzibil de osteonecroză a capului femural observat la pacienții recuperați cu SARS-CoV-2. Deficitul de calcitonină duce la dezinhibarea osteoclastelor conducând la osteoporoză și osteonecroză [258].

Tabelul 4.17. Aspectul eco-morfologic al glandei tiroide și rezultatul osteodensitometriei la subiecții în perioda post-COVID-19 la 12 luni

Nr. subiecților	Vârsta (ani)	Aspectul eco-morfologic	Rezultatul osteodensitometriei
30	25-45	Norma – 12	Norma – 12
		Hiperplazie ușoară – 18	Gr. I – 8
			Norma – 10
30	46-60	Norma – 5	Norma – 5
		Hiperplazie – 7	Norma – 2
			Gr. I – 5
		Hipoplazie – 18	Gr. I – 5
			Gr. II – 11
			Gr. III – 2

De la 25 până la 45 de ani structura osoasă în normă a fost stabilită la 12 subiecți, care aveau și aspect eco-morfologic normal al glandei tiroide. Din 18 subiecți, care aveau hiperplazie ușoară a glandei tiroide, cu osteoporoză de gradul I au fost depistați 8 subiecți, iar restul nu au prezentat semne de osteoporoză.

La vârsta de 46-60 de ani, cu aspect eco-morfologic normal al glandei tiroide au fost 5 subiecți care la fel n-au prezentat semne de osteoporoză. Cu hiperplazia glandei tiroide au fost depistați 2 subiecți cu aspect eco-morfologic normal și 5 – cu gradul I de osteoporoză.

Cu hipoplazie și fibroză a glandei tiroide au fost depistați 18 subiecți, dintre care au fost atestați cu semne de osteoporoză de gradul I – 5 subiecți, gradul II – 11 și gradul III – 2 subiecți. Rezultatul investigațiilor ne-a confirmat faptul că osteoportoza este în strânsă corelație cu funcția și afecțiunile glandei tiroide și după suportarea infecției COVID-19.

4.11. Efectele biologice ale suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” asupra funcției glandei tiroide

În legătură cu schimbările și afecțiunile parvenite post-COVID-19, este necesar un tratament care ar ameliora starea GT a subiectului. În acest scop a fost elaborat un supliment alimentar care ajută la reabilitarea glandei tiroide și a organismului în perioada post-COVID-19. Componența fitopreparatului elaborat se bazează pe ingrediente fitoterapeutice, care poate fi livrat persoanelor fără rețetă, diminuează semnificativ termenii de însănătoșire și nu provoacă reacții adverse.

Dat fiind faptul că subiecții infectați cu SARS CoV-2 suferă de un șir de patologii asociate, acești factori devin primordiali în instalarea stării de eutiroidită. Preparatul diminuează sau stopează procesul de inflamație și procesul de fibrozare. Glanda tiroidă cu ajutorul acestuia se readaptează și reabilitează mult mai rapid. Ca urmare, se reglează și celelate procese din organism.

În urma utilizării acestui supliment s-a evidențiat efectul biologic al acestuia, prin inițierea unor studii observaționale, care au inclus 36 de subiecți în perioada post-COVID-19 – la o lună, la 6 luni și la 12 luni. Suplimentul a fost administrat grupelor de cercetare cîte 2 capsule *per os* cu o cantitate suficientă de lichid (150-200 ml de apă) de 3 ori pe zi cu 15 minute înainte de masă. Analizele au fost preluate consecutiv peste o lună, 6 luni și 12 luni a perioadei post-COVID-19. Administrarea timp de 15 zile a suplimentului fitoterapeutic „X” a demonstrat un efect biologic de stimulare și de readaptare a funcției glandei tiroide (Tabelul 4.18. și 4.19.).

Tabelul 4.18. Funcția glandei tiroide (T3 și T4) în perioada post-COVID-19 după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X”

Vârsta (ani)	Sexul	Hormonii glandei tiroide					
		T3 (n=36)			T4 (n=36)		
		Norma stabilită (nmol/L)	Post-COVID-19 (nmol/L)	15 zile după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” (nmol/L)	Norma stabilită (nmol/L)	Post-COVID-19 (nmol/L)	15 zile după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” (nmol/L)
20-30	F	2,20±0,81	1,10±0,17*	2,30±0,42*	106,50±22,80	50,43±1,30*	109,80±24,60*
	B	2,14±0,01	1,20±0,11*	2,20±0,10*	108,30±20,10	50,51±1,10*	110,20±11,40*
30-40	F	2,30±0,79	1,20±0,14*	2,30±0,46*	147,80±24,60	52,10±1,10*	143,90±18,30*
	B	2,35±0,9	1,12±0,17*	2,30±1,10*	148,40±22,80	51,20±1,20*	147,50±22,40*
40-50	F	2,30±1,08	1,20±0,13*	2,30±1,09*	151,30±18,40	50,40±1,08*	150,60±12,70*
	B	2,30±1,12	1,20±0,11*	2,30±0,42*	153,40±21,60	52,10±1,20*	152,30±18,40*
50-60	F	1,84±0,98	1,11±0,14*	2,00±0,31*	152,20±17,90	52,10±1,20*	151,40±13,60*
	B	1,96±1,12	1,14±0,13*	2,00±0,29*	153,40±19,40	52,10±1,10*	152,30±14,30*

Notă: * - diferențe semnificative comparativ cu perioada post-COVID-19 ($p<0,05$)

Tabelul 4.19. Funcția glandei tiroide (TSH și AT-TG) în perioada post-COVID-19 după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X”

Vârsta (ani)	Sexul	Hormonii glandei tiroide					
		TSH (n=36)			AT-TG (n=36)		
		Norma stabilită (nmol/L)	Post-COVID-19 (nmol/L)	15 zile după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” (nmol/L)	Norma stabilită (UI/ml)	Post-COVID-19 (UI/ml)	15 zile după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” (UI/ml)
20-30	F	2,30±0,60	11,50±0,70*	2,40±0,80*	35,00±0,15	25,30±0,13*	34,00±0,19*
	B	2,40±0,30	11,60±0,70*	2,40±0,10*	37,00±0,21	26,19±0,18*	36,20±0,23*
30-40	F	2,40±1,10	10,80±0,90*	2,40±0,90*	35,00±0,23	24,90±0,21*	35,30±0,23*
	B	2,50±1,30	11,20±0,80*	2,50±0,80*	38,00±0,19	27,40±0,09*	37,19±0,16*
40-50	F	2,50±1,80	12,10±1,10*	2,50±1,10*	37,00±0,23	22,00±0,15*	36,00±0,26*
	B	2,50±1,30	11,30±1,20*	2,50±1,40*	37,50±0,36	25,23±0,34*	37,40±0,24*
50-60	F	2,50±1,40	11,20±1,30*	2,50±1,10*	34,00±0,24	19,10±0,23*	32,18±0,21*
	B	2,40±1,50	11,70±1,10*	2,40±1,90*	35,00±0,23	20,00±0,15*	32,23±0,23*

Notă: * - diferențe semnificative comparativ cu perioada post-COVID-19 ($p<0,05$)

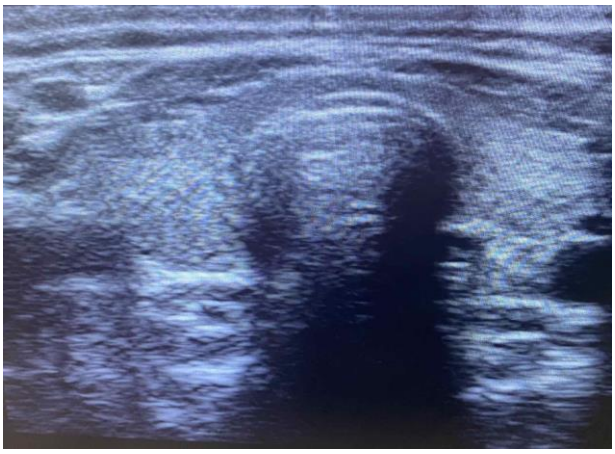
Rezultatul benefic al al prepartului se datorează selectării reușite a componentelor cantitative și calitative care manifestă un sinergism și produc un efect net superior față de acțiunea lor luată în parte.

Concentrațiile hormonilor T3, T4, TSH și AT-TG, proba cu timol au revenit la limitele normelor fiziologice stabilite în toate grupele de vârstă. Nivelul T3: norma stabilită – 2,20±0,81, în perioada post-COVID-19 – 1,10±0,17 și după administrarea suplimentului „X” a fost de 2,30±0,42 nmol/L ($p<0,05$); concentrația T4: norma stabilită – 108,30±20,10, în perioada post-COVID-19 – 50,51±1,10, iar după administrarea suplimentului „X” – 110,20±11,40 nmol/L ($p<0,05$); valoarea TSH: norma stabilită – 2,40±0,30, în perioada post-COVID-19 – 11,60±0,70 și după administrarea suplimentului „X” – 2,40±0,10 nmol/L ($p<0,05$). În mod similar, tiroidita subacută cu tirotoxicoză clinică a fost raportată la câteva săptămâni după rezolvarea simptomelor respiratorii [84, 216].

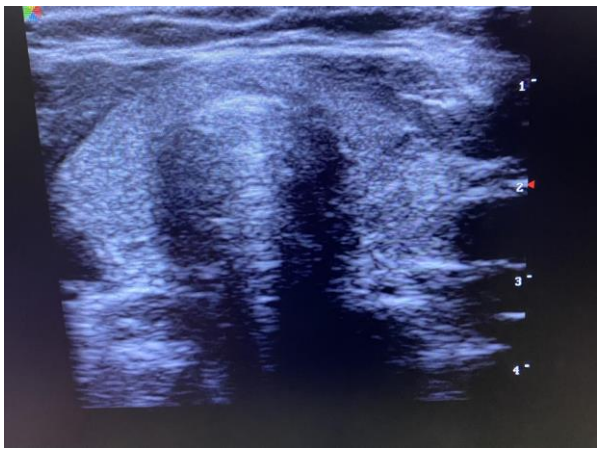
S-a dovedit că infecția COVID-19 poate provoca, de asemenea, tiroidita autoimună latentă, manifestându-se prin dezvoltarea tiroiditei Hashimoto [197] sau a bolii Graves [184].

Hipertiroidismul apărut în urma procesului autoimun și asociat cu infecția SARS-CoV-2 poate fi tratat cu corticosteroizi, dar tratamentul cu suplimentul fitoterapeutic, fiind de origine natural, este mai inofensiv și mai ușor acceptat de către organism [220].

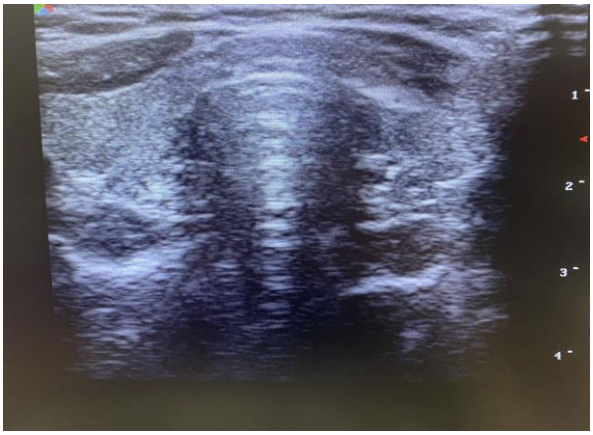
În urma administrării remediului s-a atestat o atenuare considerabilă a țesutului tiroidian (Figura 4.18.).



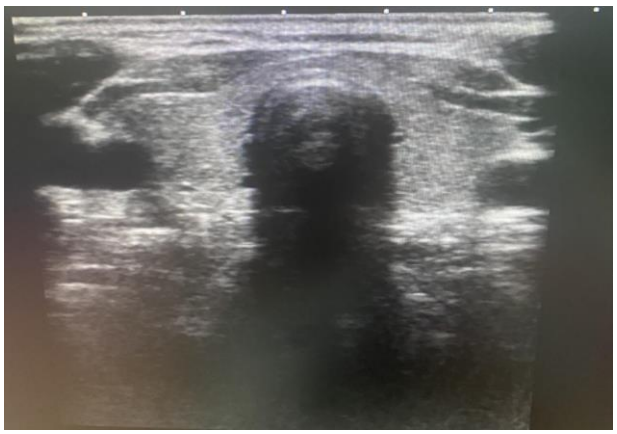
a) până la administrarea preparatului



b) după o lună de administrare a preparatului



c) după 6 luni de administrare a preparatului



d) după 12 luni de administrare a preparatului

Fig. 4.18. Eco-morfologia glandei tiroide după administrarea suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” (*original*)

Eco-morfologic se atestă o micșorare a dimensiunilor glandei tiroide, precum și îmbunătățirea structurii țesutului tiroidian prin dispariția edemului și prin diminuarea procesului de fibrozare. De asemenea are loc îmbunătățirea stării clinice a subiectului prin atenuarea simptomelor de nod la înghițire, oboseală, insomnie, poftei de mâncare, a mirosului, gustului etc.

Conform rezultatelor obținute, suplimentul fitoterapeutic „X” poate fi administrat la tratamentul și reabilitarea subiecților cu afecțiuni ale glandei tiroide și a organelor interne în perioada post-COVID-19.

4.7. Concluzii la capitolul 4

1. În urma investigațiilor s-a constatat că devierile de dimensiuni, volum și indicii hormonilor tiroidieni (T3, T4, TSH și AT-TG) al subiecților în perioada pre-COVID-19 depind atât de perioada de vârstă, de sex, precum și de constituția subiectului (greutate corporală, înălțime, sex).

2. Studiile hormonilor tiroidieni în perioada post-COVID-9 a demonstrat că la 1-12 luni post-COVID-19 indicii T3, T4 se diminuează până la indicii medii de 1,13±0,12 nmol/L pentru T3 și 50,40±1,10 nmol/L și pentru T4 ($p<0,05$), atât la femei, cât și la bărbați ceea ce denotă apariția hipotiriozei. Aceasta se confirmă și prin majorarea TSH în mediu de la 2,30±0,08 până la 11,40±0,60 nmol/L peste 12 luni ($p<0,05$). Totodată indicele hormonului AT-TG a scăzut la 12 luni față de norma stabilită, ajungând până la 25±0,58 UI/ml.

3. Cercetări concludente la subiecții de investigație în perioada post-COVID-19 a glandei tiroide atestă modificări semnificative ale indicilor biochimici sanguini, care au demonstrat că proteinele totale au scăzut veridic de la o lună la 12 luni a perioadei post-COVID-19 (în prima lună – 67,14±0,33; la 6 luni – 60,00±0,09 ($p<0,05$) și la 12 luni 59,08±0,02 ($p<0,05$)), iar indicele protrombinic a scăzut veridic la 12 luni ai perioadei post-COVID-19, comparativ cu prima lună (79,17±0,37 – la o lună și 72,00±0,23 ($p<0,05$) la 12 luni). Proba cu timol a sporit veridic la 12 luni ai perioadei post-COVID-19, comparativ cu prima lună (4,50±0,05 – la o lună; la 6 luni 5,10±0,09 și 5,40±0,05 la 12 luni) [7].

4. În perioada post-COVID-19 au loc modificări semnificative ale nivelului hemoglobinei, eritrocitelor, trombocitelor și vitezei de sedimentare a hematiilor, indici hematologici care au scăzut veridic la 12 luni ai perioadei post-COVID-19.

5. Statutul sistemului imun în perioada post-COVID-19 are o importanță deosebită în perioada de reabilitare. Astfel indicii imunoglobulinelor la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 au sporit veridic la 6 luni și la 12 luni, comparativ cu prima lună.

6. Studiul efectuat al dinamicii indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19, a constatat o stabilitate atât a indicilor hidroperoxizilor lipidici în toate perioadele post-COVID-19 (1 lună 6 luni și 12 luni), cât și produsului final al peroxidării lipidice (dialdehida malonică) precum și a enzimelor protecției antioxidante (ceruloplasmina, catalaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza și activitatea antioxidantă totală).

7. Perioada post-COVID-19 la majoritatea subiecților (70,5%) a evidențiat diverse particularități psihofiziologice: disomnii la toate etapele de cercetare – la o lună, 6 luni și 12 luni, caracterizate prin adormire dificilă (31,1%; 24,9%; 18,1%), trezire frecventă (27,8%; 24,9; 14,9%), oboseală la trezire (26,9%; 17,8%; 8,9%), visuri urâte (3,9%; 5,8%; 1,8%).

8. Evaluarea psihodinamică a subiecților cercetați în perioda post-COVID-19, a evidențiat stare eutimică, depresie ușoară, depresie moderată și depresie semnificativă în toate cele trei perioade de studiu (o lună, 6 și 12 luni), Iar cercetările „personalităților accentuate” au

demonstrat că subiecții s-au încadrat sub nivelurile limitelor accentuărilor de 75%.

9. Volumul glandei tiroide în perioada post-COVID-19, dacă nu este tratată, are tendință de micșorare atât la femei, cât și la bărbați în toate grupele de vârstă.

10. Funcția fiziologică a glandei tiroide în perioada post-COVID-19 a avut o tendință de majorare după o lună, de atenuare după 6 luni, și de micșorare la 12 luni ai perioadei post-COVID-19. Nivelul T3, T4 și AT-TG la subiecții de cercetare a scăzut, iar nivelul TSH a sporit la 12 luni ai perioadei post-COVID-19, comparativ cu norma stabilită indiferent de perioada de vârstă și sex, ceea ce reconfirmă starea de hipotiroză.

11. Se atestă o corelație strânsă și de mare însemnătate între afecțiunile și funcția glandei tiroide cu afecțiunile și funcția organelor interne, precum și a sistemului osos, deoarece, corespunzător, la afecțiunile tiroidiene dereglarea fonului hormonal acționează direct asupra funcției tuturor sistemelor organismului uman (sistemul imunitar, sistemul gastrointestinal (prin infiltrație lipidică a ficatului, formarea de pietre în colecist, diabet zaharat tip II), sistemul urinar (formare de calculi), sistemul urogenital (dereglări de ciclu, miome, polichistoză ovariană etc.), precum și dereglarea schimbului de substanțe în schelet – osteoporoza).

12. Administrarea timp de 15 zile a suplimentului alimentar fitoterapeutic „X” a demonstrat un efect biologic de stimulare și de readaptare a funcției glandei tiroide. Valorile hormonilor T3, T4, TSH și AT-TG au revenit la limitele normelor fiziologice stabilite în toate grupele de vârstă.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele obținute în corelație cu ipotezele emise, scopul și obiectivele formulate în cadrul tezei de doctor **„Particularitățile fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19”**, au condus la formularea următoarelor concluzii generale:

1. Acțiunea COVID-19 asupra statusului hormonal și eco-morfologic a glandei tiroide s-a manifestat nu numai ca agent infecțios, dar după conștientizarea acestuia ca factor de mare primejdie pentru societate și ca factor psihogen [Cap. 4, p. 96-135] [7, 9].

2. Evaluarea funcției glandei tiroide în perioada post-COVID-19 prin determinarea în dinamică a nivelurilor serice ale T3, T4, AT-TG și TSH s-a constatat prezența statusului de hipertiroidism la distanța de 1 lună, care s-a atenuat la distanța de 6 luni și a trecut într-un status de hipotiroidism după 12 luni. Acesta din urmă s-a manifestat prin diminuarea semnificativă independentă de gender a T3 și T4 în medie cu 50-70% și elevarea TSH de până la 4,8 ori [Cap. 4, subcap. 4.3., p. 105-106] [9].

3. Dimensiunea glandei tiroide în perioada post-COVID-19 a avut o dinamică inteligibilă cu statusul ei funcțional. Astfel, volumul glandei la femei s-a majorat la luna 1 de la 17,50±0,20 până la 18,90±0,10 mm^3, urmând în continuare un declin atestat semnificativ la luna 12 – 16,80±0,30 mm^3. La bărbați de asemenea s-a stabilit o schimbare semnificativă la distanța de 12 luni: de la 21,50±0,18 mm^3 s-a marit până la 22,80±0,23 mm^3 apoi a scazut la 21,30±0,22 mm^3. Variații de vârsta nu s-au constat în ambele loturi [Cap. 4, subcap. 4.2., p. 104-105] [9].

4. Afectarea post-COVID a glandei tiroide excelat prin reducerea semnificativă a proteinelor totale și a indicelui protrombotic cu până la 12% la distanța de 12 luni, fapt ce reflectă periclitatrea funcției hepatice. Indicele probei cu timol, markerul fibrozei, s-a majorat cu 20% după 12 luni și se corelează autentic cu modificările eco-cardiografice de sclerozare a glandei iminente acestei perioade [Cap. 4, subcap. 4.4., p. 109-110] [9]. Remarcabil că stresul oxidativ nu a fost activat pe toată perioada de supraveghere dată fiind discrepanța statistic nesemnificativă a markerilor principali (hidroperoxizii lipidici, dialdehida malonică, ceruloplasmina, catalaza, glutationperoxidaza, superoxid dismutaza și activitatea antioxidantă totală) [Cap. 4, subcap. 4.7., p. 114-115] [9, 20].

5. Modificările hematologice caracteristice perioadei post-COVID-19 se impun prin reducerea semnificativă a hemoglobinei, eritrocitelor și trombocitelor după 1 lună și, deși, acești indici au o tendință de majorare în dinamică nu revin nici la distanța de 12 luni la valori normale. VSH-ul este în declin pe perioada de supraveghere (26-25-20 mm/oră), dar rămâne semnificativ majorat față de normă, fapt ce indică asupra unui răspuns inflamator sustenabil [Cap. 4, subcap.

4.5., p. 110-111] [7, 9]. Nivelurile plasmatice ale IgM, IgG și IgA reduse după 1 lună au elevat în dinamică și la distanța de 12 luni au atins valorile de referință [Cap. 4, subcap. 4.6., p. 112-113].

6. Evaluarea psihodinamică a subiecților cercetați în perioada post-COVID-19, a evidențiat stare eutimică, anxietate, depresie ușoară, depresie moderată și semnificativă în toate cele trei perioade de studiu (o lună, 6 și 12 luni). În perioada post-COVID-19 la majoritatea subiecților (70,5%) s-au evidențiat diverse particularități psihofiziologice: disomnii la toate etapele de cercetare – la o lună, 6 și 12 luni, caracterizate prin adormire dificilă (31,1%; 24,9%; 18,1%), trezire frecventă (27,8%; 24,9; 14,9%), oboseală la trezire (26,9%; 17,8%; 8,9%), visuri urâte (3,9%; 5,8%; 1,8%) [Cap. 4, subcap. 4.8., p. 116-118].

7. Administrarea per os timp de 15 zile a suplimentului alimentar fitoterapeutic „X" elaborat și brevetat de autor a demonstrat un efect biologic concludent de ameliorare a redresării statusului morfo-funcțional al glandei tiroide pe perioada post-COVID de 12 luni. Astfel, nivelurile circulante ale hormonilor T3, T4, TSH și AT-TG au revenit la limitele normelor fiziologice stabilite în toate grupele de vârstă, iar dimensiunea și volumul glandei tiroide au marcat un declin mai temperat pe perioada 6-12 luni [Cap. 4, subcap. 4.11., p. 133-135] [9].

Aportul personal. Toate rezultatele obținute și analiza acestora, generalizările și concluziile conform temei abordate aparțin integral autorului. În comun cu colegii Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie și a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu" a fost depus 1 brevet de invenție și obținute 4 certificate de inovator, astfel autorului îi revine cota parte în corespundere cu lista autorilor (Anexele 12 și 13).

Rezultatele științifice principale, care au contribuit la soluționarea problemei științifice importante puse în fața acestei lucrări (*Influența COVID-19 asupra organismului, recuperarea stării fiziologice și eco-morfologice în perioada post COVID-19, constă în demonstrarea modificărilor fiziologice și eco-morfologice la subiecții cu consecințe COVID-19 care s-au reflectat și asupra glandei tiroide în perioada post-COVID-19, precum și elaborarea unui supliment alimentar în scopul readaptării fiziologice și eco-morfologice a glandei tiroide și a metabolismului. Schimbările eco-morfologice, fibroza țesutului glandular și hipofuncția glandei tiroide în perioada post-COVID-19, pot fi stopate și îmbunătățite de către acțiunea fitopreparatului elaborat*), sunt următoarele:

- În perioada pre-COVID-19 a fost studiată și elaborată metoda ultrasonografică de examinare a glandei tiroide.
- Au fost studiați și elaborați parametrii în limitele normei a glandei tiroide.
- A fost elaborată clasificarea afecțiunilor glandei tiroide.

- În urma examinărilor afecțiunilor glandei tiroide au fost elaborate criteriile de diagnostic diferențiat.

- În rezultatul examinării suplimentare a organelor interne au fost descrise schimbările eco-morfologice la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide.

- În perioada post-COVID-19 sunt vădite schimbările metabolice ale glandei tiroide, a metabolismului energetic, glucidic, lipidic și proteic.

- Schimbările eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19 sunt însoțite de inflamație, edem și fibroză.

- Schimbările eco-morfologice ale glandei tiroide corelează cu afecțiunile organelor interne și denaturările fiziologice și psiho-fiziologice în perioada post-COVID-19.

- A fost elaborat un fitopreparat care, în mare măsură, ameliorează, atenuează, stopează procesul de fibroză și reabilitează funcția glandei tiroide.

În aspect teoretic, rezultatele lucrării au adus o contribuție importantă în obținerea noilor date despre influența infecției SARS CoV-2 asupra statusului hormonal și eco-morfologic a glandei tiroide și a altor organe în perioada post-COVID-19 la o lună, 6 și 12 luni, ce prezintă un suport suficient în dezvăluirea mecanismelor dereglării funcției și structurii glandei tirode.

În aspect aplicativ, constă în realizarea unui studiu, ce a permis de a aduce dovezi semnificative practice a participării glandei tiroide în procesul patologic cauzat de COVID-19 și elaborarea unui supliment alimentar, ce recuperează starea fiziologică și eco-morfologică în perioada post-COVID-19.

Rezultatele științifice obținute în lucrare au fost aprobate la ședințele Consiliului Științific al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie (2020, 2021); Simpozionul național de endocrinologie și al XII-lea Simpozion de endocrinologie clinică (Iași, 1995); Simpozionul „Școala de ultrasonografie, Cluj-Chișinău" (Chișinău, 2019); Simpozionul privind utilizarea aplicațiilor de terapie cu lumină Bioptron în medicină cu participare internațională (Chișinău, 2008); I Conferință „Terapia cu lumina – Bioptron – 2008" cu participare internațională (Chișinău, 2008); Simpozionul „Școala de ultrasonografie Cluj-Chișinău" (Chișinău, 2018); Conferința Națională Științifico-Practică cu participare internațională „Medicina personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii" (Chișinău, 2021); Simpozionul științific național cu participare internațională „Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane" (Chișinău, 2021); Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare" (Chișinău, 2021); Conferința științifică cu participare internațională „Tradiție și inovare în cercetarea științifică" (Bălți, 2021); Conferința științifică internațională „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter

și pluridisciplinare” (Chișinău, 2021); Conferința științifico-practică „Reabilitare medicală pentru noua infecție cu coronavirus (COVID-19)” (Federația Rusă, 2021); ședința Centrului științifico-metodologic în sănătate și biomedicină (12.10.2021); Seminarul Științific de Profil de pe lângă Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie (20.12.2021), Seminarul Științific de Profil din cadrul Universității de Stat din Moldova (30.06.2023).

Rezultatele științifice obținute în lucrare sunt publicate în 13 lucrări ştiinţifice, inclusiv 4 articole (1 articol în reviste din străinătate recunoscute și 3 articole în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil), 5 articole în culegeri științifice şi 2 comunicări ştiinţifice la foruri de specialitate (Anexa 15). Au fost publicate 2 monografii, depusă 1 cerere de brevet de invenție și obținute 4 inovații.

Rezultatele științifice obținute în teză se implementează în procesul de cercetare, în programele de readaptare, reabilitare fiziologică și metabolică post-COVID-19, în procesul de diagnosticare ultrasonografică, în entitățile științifice – Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, în Institutul Oncologic, în Universitatea „Ioan Cuza” din Iași, în Centrul Medical de diagnostic și tratament ambulatoriu al Ministerului Justiției din București, în cabinetele consultative endocrinologice publice și private (Anexa 14).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Impactul Sars-Cov-2 asupra glandei tiroide este de lungă durată, manifestându-se la distanță de 12 luni prin fibrozarea glandei și instalarea unui status funcțional hipotiroid, ceea ce necesită acțiuni de recuperare a stării morfofuncționale a acesteia în perioada post-COVID.

2. Suplimentul alimentar fitoterapeutic „X" bogat în iod se recomandă a fi utilizat în perioada post-COVID-19 câte 2 capsule *per os* cu o cantitate suficientă de lichid (150-200 ml de apă) de 3 ori pe zi cu 15 minute înainte de masă, timp de 15 zile, ce asigură normalizarea nivelurilor circulante ale hormonilor (T3, T4, TSH) și reducerea gradul de fibrozare a glandei la distanța de 12 luni.

3. Particularitățile psihofiziologice, imunologice, biochimice, hematologice, ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, ale hormonilor tiroidieni și paternului eco-morfologic al glandei tiroide în perioada post-COVID-19, se recomandă de a fi utilizate drept repere a procesului de recuperare a stării funcționale a organismului în procesul de pregătire universitară în fiziologie, endocrinologie, fiziopatologie și ultrasonografie la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu" și Universitatea de Stat din Moldova.

BIBLIOGRAFIE

1. BABSCHI, E.B., ZUBCOV A.A., KOSIȚKI G.I., HODOROV B.I. *Fiziologia omului*: *Manual pentru studenții institutelor de medicină.* Chișinău: Lumina, 1991, 624 p. ISBN 5-372-00760-5.

2. BACINSCHI, N., VUDU, L., CHIRIAC, A., BACINSCHI-GHEORGHIȚĂ, S., BACINSCHI, A. Interrelaţia dintre infecţia cu SARS-CoV-2 și glanda tiroidă. *Farmacist.ro.* 2021, 3, p. 28-36. doi: 10.26416/Farm.200.3.2021.4905

3. BADEA, R.I., DUDEA, S.M., MIRCEA, P.., STAMATIAN, F. *Tratat de ultrasonografie clinică.* București; Editura Medicală, 2018, Vol. I, 724 p.

4. BADEA, R.I., DUDEA, S.M., MIRCEA, P.A., STAMATE, M. Tratat de ultrasonografie clinică. București: Editura Medicală, 2018, Vol. III, 728 p.

5. BADEA, R.I., DUDEA, S.M., MIRCEA, P.A., ZDRENGHEA, D. *Tratat de ultrasonografie clinică.* București: Editura Medicală, 2014, Vol. II, 460 p.

6. **CEBOTARI, A.** Dinamica imunoglobulinelor, aminoacizilor imunoactivi și a glutationului la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții.* 2021, nr. 1 (343), pp. 44-49. doi: 10.52388/1857-064X.2021.1.06.

7. **CEBOTARI, A.** Dinamica indicilor biochimici și hematologici la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. În: Materialele Conferinței științifice internaționale *„Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 363-368. ISBN 978-9975-56-935-4.

8. **CEBOTARI, A.** *Ecografia glandei tiroide, paratiroide și salivare.* Chișinău: Centru editorial „PRESA”, 1996, 231 p. ISBN 5-85268-249-7.

9. **CEBOTARI, A.** *Fiziologia și ecografia glandei tiroide, paratiroide și salivare*. Chișinău: S.n., Ediția a II-a, 2021, 96 p. ISBN 978-9975-87-857-9.

10. **CEBOTARI, A.** Particularități psihofiziologice în perioada post-COVID-19 la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide. În: Materialele Conferinței Științifice cu participare Internaţională „*Tradiţie şi inovare în cercetarea ştiinţifică*”, 8 octombrie 2021, ediţia a X-a, vol. 1. Bălți: CEU US, 2022, p. 179-183. ISBN 978-9975-50-270-2. ISBN 978-9975-50-271-9 (vol.1).

11. **CEBOTARI, A.** Schimbari fiziologice și eco-morfologice ale colecistului și rinichilor la subiecții cu afecțiuni ale glandei tiroide. În: Materialele Conferinței științifice

internaționale „*Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare*”, 29-30 octombrie 2021, ediția a IV-a. Chișinău: Print Caro, 2021, p. 375-377. ISBN 978-9975-56-935-4.

12. **CEBOTARI, A.** Ultrasonografia glandei tiroide – una din metodele de profilaxie în depistarea osteoporozei. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională, dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova „*Integrare prin cercetare și inovare*”. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 28-30. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.

13. COSTACHE, A., COSTACHE, C., DUMITRU, M. *Ecografie generală teoretică și practică. Noțiuni de bază.* Craiova: Sitech, 2019, 205 p. ISBN 9786061145386.

14. CRIVOI, A., BACALOV, Iu., CHIRIŢA, E. și al. *Modularea statusului imunitar cu ajutorul principiilor bioactive naturale pentru prevenirea şi profilaxia infecţiilor acute în contextul pandemiei COVID-19: Material ştiinţifico-didactic*. Chişinău: CEP USM, 2021, 148 p. ISBN 978-9975-158-25-1.

15. FURDUI, T. și al. *Perioadele vulnerabile în dezvoltarea fătului, factorii nocivi şi măsurile de profilaxie a consecinţelor influenţelor*. Chișinău: Medicina, 2005, 62 p.

16. FURDUI, T., VUDU, Gr. Perioadele vârstei omului după maturizare. *Zilele Universităţii de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”. Materialele conferinței ştiinţifice anuale a colaboratorilor și studenţilor*. Chişinău, 1998, p. 71.

17. GUDUMAC, V. et al. *Investigaţii biochimice: Elaborare metodică.* Chişinău: Elena-VI, Volumul II, Micrometode, 2010, 97 p.

18. GUYTON, A.C. *Fiziologie. Fiziologia umană și mecanismele bolilor*. București: Amaltea, 1997, 587 p.

19. HĂULICĂ, I. *Fiziologia umană*. București: Editura Medicală, 2007, 278 p.

20. MEREUȚĂ, I., **CEBOTARI, A.** Dinamica indicatorilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant la subiecții cu schimbări eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-COVID-19. În: Culegerea de lucrări ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională dedicată aniversării a 75-a a Universității de Stat din Moldova „*Integrare prin cercetare și inovare*”. Chișinău: CEP USM, 2021, p. 41-43. ISBN 978-9975-152-48-8. ISBN 978-9975-158-60-2.

21. MEREUȚĂ, I., FEDAȘ, V., TOMȘA, A., **CEBOTARI, A.** Sindromul metabolic și alte comorbidități în structura mortalității prin COVID-19 în Republica Moldova (martie-decembrie 2020). In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale.* 2021, nr. 2 (70), pp. 40-45. ISSN 1857-0011.

22. MEREUȚĂ, I., STRUTINSCHI, T., POLEACOVA, L. Dinamica indicilor aminoacizilor imunoactivi și a imunoglobulinelor la vârstnici. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii.* 2020, nr. 1 (340), pp. 32-39.

23. MEREUȚĂ, I., TOMȘA, A., BACIU, A., **CEBOTARI, A.**, FEDAȘ, V. Boala coronavirus și factorii cu risc metabolic crescut – probleme și soluții. In: *Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane*: Lucrările Simpozionului științific național cu participare internațională, 20-21 mai, 2021, Chișinău, p. 71. ISBN 978-9975-3498-7-1.

24. NICULESCU, C. Th., VOICULESCU, B., NITA, C., CÂRMACIU, R., SĂLĂVĂSTRU, C., CIORNEI, C. *Anatomia şi fiziologia omului, compendiu.* București: Editura Corint, 2014, 424 p. ISBN 9786068609072.

25. PEREŢIANU, D., STANCIU, M. Impactul virusului SARS-CoV-2 asupra sistemului endocrin. *Medica Academica*. 2020, An XII, Nr. 111, 22-41.

26. PEREŢIANU, D., STANCIU, M., MILOȘ, A. *Bolile imune ale tiroidei*. București: Editura ALL, 2020. 320 p. ISBN 9786065875326.

27. SAULEA, A., TACHE, S. *Fiziologia sistemului endocrin*. Cluj-Napoca: Editura RISOPRINT, 2015. 242 p. ISBN 978-973-53-1666-2.

28. VUDU, L. Dereglările metabolismului aminoacizilor mediatori la pacienții cu hipotiroidie. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii.* 2014, nr. 2 (322), 15-19.

29. VUDU, L. *Afecţiunile autoimune ale glandei tiroide. Elaborare metodică*. Chişinău, 2004. 65 p.

30. VUDU, L. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidia primară. *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină.* 2016, 4(68), 135-138. ISSN 1729-8687.

31. VUDU, L. Tiroidita autoimună – cauză frecventă a hipotiroidiei primare. *Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină.* 2017, 3(73), 181-184. ISSN 1729-8687.

32. АСТАПОВ, А.В. и др. Выделение аминокислот методом ионообменной хроматографии: состав и термодинамические параметры комплексов. В: *Аналитика РБ-2015*: Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием. 2015, с. 66. ISBN 978-985-553-287-4.

33. АФАНАСЬЕВА, А.И. Характеристика функциональной активности щитовидной железы ягнят западно-сибирской мясной породы, находящихся на подсосе с ов-цематками с применением йодсодержащего препарата «монклавит-1». В: *Вестник Алтайского Государственного Аграрного Университета.* 2020, № 5 (187), сс. 78-83.

34. АФАНАСЬЕВА, А.И., БОНДЫРЕВА, Л.А., САРЫЧЕВ, В.А. Показатели углеводного и липидного обмена у скота герефордской породы канадской селекции при

адаптации к условиям Алтайского края. В: *Вестник Алтайского Государственного Аграрного Университета*. 2016, № 3 (137), сс. 111-115.

35. БАБАК, О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения. В: *Здоровье Украины*. 2015, № 1, сс. 32-37.

36. ВАРШАВСКИЙ, Б.Я., ЕЛЬЧАНИНОВА, С.А., ГАЛАКТИОНОВА, Л.П. и др. Использование показателей оксидантного и антиоксидантного статуса для лабораторного мониторинга сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. В: *Клиническая лабораторная диагностика.* 1999, nr. 9, с. 17.

37. ВЛАСОВА, С. Н., ШАБУНИНА, Е. И., ПЕРЕСЛЕГИНА, И. А. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. В: *Лабораторное дело.* 1990, nr. 8, с. 19-22.

38. ВОЛЬФ, С.Б. Динамика уровня свободных аминокислот при развитии гепатотоксических реакций на химиотерапию туберкулеза. В: *Вестник ВГМУ*. 2007, Том 6, № 4, сс. 1-9.

39. ГАЛАКТИОНОВА, Л.П., МОЛЧАНОВ, А.В., ЕЛЬЧАНИНОВА, С.А., ВАРШАВСКИЙ, Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В: *Клиническая лабораторная диагностика.* 1998, nr. 6, сс. 10-14.

40. ГАРАЕВА, С.Н., РЕДКОЗУБОВА, Г.В., ПОСТОЛАТИ, Г.В. *Аминокислоты в живом организме.* Кишинев: AŞM, 2009, 552 с.

41. ДАРЕНСКАЯ, М.А., КОЛЕСНИКОВА, Л.И., КОЛЕСНИКОВ, С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. В: *Вестник РАМН*. 2020, Т. 75 (4), сс: 318-325. Doi: http://doi.org/10.15690/vramn1360.

42. ДОРОШЕНКО, Е.М. и др. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях. В: *Аналитика РБ-2010*: Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием. 2010, с. 126.

43. ДУБИНИНА, Е.Е., САЛЬНИКОВА, Л.А., ЕФИМОВА, Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазы крови. В: *Лабораторное дело.* 1983, nr. 10, сс. 30-33.

44. ЕРЕМЕНКО, В.И., РОТМИСТРОВСКАЯ, Е.Г. Динамика тироксина в крови телочек разных пород после нагрузки на щитовидную железу тиреотропным гормоном. В: *Ученые записки Крымского Федерального Университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия.* 2018, Т. 4 (70), № 1, сс. 15-20.

45. КОРОЛЮК, М.А. и др. Метод определения активности каталазы. В: *Лабораторное дело*. 1988, nr. 1, сс. 16-19.

46. КОСТЮК, В.А., ПОТАПОВИЧ, А.И., ЛУНЕЦ, Е.Ф. Спектро-фотометрическое определение диеновых коньюгатов. *Вопросы Медицинской Химии*. 1984, nr. 4, 125-127.

47. КОСТЮЧЕНКО, Л.Н. Парентерально-энтеральная коррекция дисбаланса аминокислот у пациентов старческого возраста. В: *Трудный пациент*. 2007, № 5, Том 5, сс. 32-36.

48. ЛЬВОВСКАЯ, Е.И. и др. Спектрофото-метрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. В: *Вопросы Медицинской Химии.* 1991, nr. 4, сс. 92-93.

49. МАРИ, Р., ГРЕННЕР, Д., МЕЙЕС П., РОДУЭЛЛ, В. *Биохимия человека*. В 2-х т. Пер. с англ. М.: Мир, 2004, Т.1, 381 с. ISBN 5-03-003600-8.

50. МАТЮШКИН, Б.Н., ЛОГИНОВ, А.С., ТКАЧЕВ, В.Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при ее хроническом поражении. В: *Лабораторное дело.* 1991, nr. 7, сс. 16-19.

51. МЕРЕУЦЭ, И.Е., СТРУТИНСКИЙ, Ф.А., БОДРУГ, Н.И., ПОЛЯКОВА, Л.Д., КАРАУШ, В.Ф., **ЧЕБОТАРЬ, А.Я.** Особенности метаболизма глутатиона при COVID-19. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale.* 2021, nr. 2 (70), pp. 137-142. ISSN 1857-0011

52. НАСОНОВ, Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. В: *Научно-практическая ревматология*. 2020, 58(2), сс. 123-132. doi.org/10.14412/1995-4484-2020-123-132.

53. ПЕТУНИНА, Н.А., ЭЛЬ-ТАРАВИ, Я.А., СУРКОВА, А.Ю., МАРТИРОСЯН, Н.С. Заболевания щитовидной железы и COVID-19. В: *Доктор.Ру*. 2021, 20(2), сс. 6-10. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10.

54. ПОЛОНИКОВ, А. *Эндогенная недостаточность глутатиона как наиболее вероятная причина серьезных манифестаций и смерти пациентов с COVID-19.* Disponibil: https://stopcovid19.com.ru/671-endogenous-deficiency-of-glutathione-as-cause-death-covid19/ (Accesat la 12.09.2020).

55. СУХАНОВ, С.Г., КАРМАНОВА, Л.В. *Морфо-физиологические особенности эндокринной системы у жителей арктических регионов Европейского Севера России*. Архангельск: Изд-во Северного (Арктического) Федерального Университета имени М.В. Ломоносова, 2014, 107 с.

56. ФУРДУЙ, Ф.И. и др. Периодизация постнатального развития ребенка. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe din Republica Moldova. Ştiinţe biologice şi chimice.* 1995, nr. 4, pp. 38-44.

57. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ВУДУ, Л.Ф. Предпосылки и основные положения санокреатологической теории питания человека. III. Санокреатологическая теория питания человека. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţele vieţii*. 2011, nr. 2 (314), pp. 15-19.

58. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф. Преждевременная общебиологическая деградация современного общества, регулирование его воспроизводства, саногенное питание и пути их решения – важнейшие межгосударственные проблемы. В: *Итоги науки. Избранные труды Международного симпозиума по фундаментальным и прикладным проблемам науки.* М.: РАН, 2014, том 3, глава 6, с. 85-112.

59. ФУРДУЙ, Ф.И., ЧОКИНЭ, В.К., ФУРДУЙ, В.Ф., ГЛИЖИН, А.Г., ВРАБИЕ, В.Г. ШЕПТИЦКИЙ, В.А. *Трактат о научных и практических основах санокреатологии. Том 2. Психическое здоровье. Психосанокреатология. Потребность общества в ее развитии*. Chișinău: Tipografia AȘM, 2018, 360 p. ISBN 978-9975-62-423-7.

60. ABDRESHOV, S., AKHMETBAEVA, N., ATANBAEVA, G. et al. Adrenergic innervation of the thyroid gland, blood and lymph vessels, and lymph nodes in hypothyroidism. In: *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019, 168(2), pp. 295-299. doi: 10.1007/s10517-019-04694-8.

61. ADELMAN, D.C., CASALE, T.B., CORREN, J. *Manual of allergy and immunology*. Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott, 2002, 544 p.

62. AEBERLI, I., JUNG, A., MURER, S,B. et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010, 95(12), pp. 5412-5418. doi: 10.1210/jc.2010-1169.

63. AL GHAMDI, M., ALGHAMDI, K.M., GHANDOORA, Y. et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. In: *BMC infectious diseases*. 2016, 16(1), p. 174.

64. ALEXANDER, L., PATEL, N., CASERTA, M., ROBBIN, M. Thyroid ultrasound: diffuse and nodular disease. In: *Radiologic Clinics of North America*. 2020, 58(6), pp. 1041-1057. doi: 10.1016/j.rcl.2020.07.003.

65. ALVAREZ, F., BERG, P.A, BIANCHI, F.B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. In: *Journal of Hepatology.* 1999, 31, pp. 929-938.

66. AMANN, K., BOOR, P., WIECH, T. et al. COVID-19 effects on the kidney. In: *Pathologe*. 2021, 1, pp. 1-5. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x.

67. ANDERSON, E.J., KATUNGA, L.A., WILLIS, M.S. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. In: *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2012, 39(2), pp. 179-193.

68. ANDRIOLI, M., CARZANIGA, C., PERSANI, L. Standardized Ultrasound Report for Thyroid Nodules: The Endocrinologist's Viewpoint. In: *European thyroid journal*. 2013, 2, pp. 37-48. doi: 10.1159/000347144.

69. ANTON-PADURARU, D., BILHA, S., MIFTODE, E., ILIESCU, M., LEUSTEAN, L., UNGUREANU, M. Screening of congenital hypothyroidism in north-east romania. benefits and messages for further improvement. In: *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005).* 2020, 16(4), pp. 437-442. doi: 10.4183/aeb.2020.437.

70. ANUGWOM, C., LEVENTHAL, T. Thyroid disease-induced hepatic dysfunction: a clinical puzzle. In: *ACG case reports journal*. 2021, 8(4), p. e00555. doi: 10.14309/crj.0000000000000555.

71. ASFUROGLU KALKAN, E., ATES, I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. In: *Journal of endocrinological investigation.* 2020, pp. 1-2. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3

72. ASKARI, H., SANADGOL, N., AZARNEZHAD, A. et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. In: *Heliyon*. 2021, 7(1), p. e06008. doi: 10.1016/j.heliyon.2021. e06008

73. AVERY, S.V. Molecular targets of oxidative stress. In: *Biochemical Journal.* 2011, 434(2), pp. 201-210.

74. BAGAMASBAD, P., ESPINA, J., KNOEDLER, J. et al. Coordinated transcriptional regulation by thyroid hormone and glucocorticoid interaction in adult mouse hippocampus-derived neuronal cells. In: *PLoS One.* 2019, 14(7), p. e0220378. doi: 10.1371/journal.pone.0220378.

75. BARAIBAR, M. et al. Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012, 2012, p. 919832.

76. BARBESINO, G. Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health: A mini-review. In: *Gerontology*. 2019, 65, pp. 1-8. doi:10.1159/000490911

77. BÁREZ-LÓPEZ, S., OBREGON, M.J., BERNAL, J. GUADAÑO-FERRAZ, A. Thyroid hormone economy in the perinatal mouse brain: implications for cerebral cortex development. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991).* 2018, 28 (5), pp. 1783-1793. Doi: 10.1093/cercor/bhx088.

78. BARRACLOUGH, B., BARRACLOUGH, B. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. In: *World Journal of Surgery*. 2000, 24(2), pp. 158-65. doi: 10.1007/s002689910028.

79. BARRERA, G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. In: *ISRN oncology*. 2012, p. 137289. doi: 10.5402/2012/137289.

80. BASSETT, J., BOYDE, A., ZIKMUND, T. et al. Thyroid hormone receptor α mutation causes a severe and thyroxine-resistant skeletal dysplasia in female mice. In: *Endocrinology.* 2014, 155(9), pp. 3699-3712. doi: 10.1210/en.2013-2156.

81. BAUER, S. Osteoporosis. In: *J. Physiother.* 2012, 58(4), pp. 275-284.

82. BELLASTELLA, G., MAIORINO, M.I., ESPOSITO, K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? In: *Journal of Endocrinological Investigation.* 2020, vol. 43, pp. 1169-1170.

83. BIONDI, B., COOPER, D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. In: *Endocrine reviews.* 2008, 29, pp. 76-131. doi:10.1210/er.2006-0043

84. BOELAERT, K. et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism. In: *European journal of endocrinology*. 2020, 183(1), pp. G33-G39. doi: 10.1530/EJE-20-0445.

85. BOWERS, J., TERRIEN, J., CLERGET-FROIDEVAUX, M.S. et al. Thyroid hormone signaling and homeostasis during aging. In: *Endocrine reviews*. 2013, 34, pp. 556-589. doi: 10.1210/er.2012-1056

86. BRANCATELLA, A. et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2020, 105(7), p. 276. doi: 10.1210/ clinem/dgaa276.

87. BRANCATELLA, A., RICCI, D., CAPPELLANI, D. et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2020, 105(10), p. dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537.

88. BRENT, G.A., DAVIES, T.F. *Hypothyroidism and thyroiditis*. Eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania. USA: Elsevier. 2012, p. 406-439.

89. BRENTA, G. Diabetes and thyroid disorders. In: *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2010, 10(4), pp. 172-177.

90. BRITO, J P. et al. Restricting ultrasound thyroid fine needle aspiration biopsy by nodule size: which tumors are we missing? A population-based study. In: *Endocrine.* 2016, 51(3), pp. 499-505.

91. BRIX, T.H., HEGEDÜS, L., HALLAS, J., LUND, L.C. Risk and course of SARS-CoV-2 infection in patients treated for hypothyroidism and hyperthyroidism. In: *The lancet. Diabetes & endocrinology.* 2021, 9(4), pp. 197-199. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00028-0.

92. BROOME, M.R. Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. In: *Clinical techniques in small animal practice*. 2006, 21(1), pp. 10-16. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.002.

93. BUCKLEY, R.H. Humoral immunodeficiency. In: *Clinical immunology and immunopathology*. 1986, 40, pp. 13-24.

94. BUDI, E,H., SCHAUB, J.R., DECARIS, M., TURNER, S., DERYNCK, R. TGF-beta as a driver of fibrosis: Physiological roles and therapeutic opportunities. In: *The Journal of Pathology*. 2021, 254(4), pp. 358-373. doi: 10.1002/path.5680.

95. BURMAN, K.D., WARTOFSKY, L. Clinical practice. Thyroid nodules. In: *The New England journal of medicine.* 2015, 373(24), pp. 2347-2356. doi: 10.1056/NEJMcp1415786.

96. BUTTERFI, D.A., BADER, L.M., SULTANA, R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. In: *Biochimica et biophysica acta.* 2010, 1801(8), pp. 924-929. doi: 10.1016/j.bbalip.2010.02.005.

97. CAPACCIONE, K.M., YANG, H., WEST, E. et al. Pathophysiology and imaging findings of COVID-19 infection: An organ-system based review. In: *Academic radiology.* 2021, 28(5), pp. 595-607. doi: 10.1016/j.acra.2021.01.022

98. CARON, P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. In: *Annales d'endocrinologie*. 2020, 81(5), pp. 507-510. doi: 10.1016/j.ando.2020.09.001.

99. CARON, P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. In: *Endocrine.* 2021, pp. 1-6. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y.

100. **CEBOTARI, A.** Physiological and echo-morphological aspects of the thyroid gland in the pre- and post-COVID-19 period. In: *International Journal of Advanced Research.* 2021, 9(08), pp. 425-433. doi:10.21474/IJAR01/13284.

101. **CEBOTARI, A.**, BAIRAC, V., GAVRILIUC, L., ANESTIADI, Z., CIOCIRLAN, I. Ultrasonographic diagnosis criteria in thyroid diseases. In: *Diagnostic și tratament în patologia tiroidiană. Osteoporoza*: Lucrările Simpozionului național de endocrinologie și al XII-lea Simpozion de endocrinologie clinică, 5-6 mai, 1995, Iași, p. 271-273.

102. CHEN, M., ZHOU, W., XU, W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. In: *Thyroid.* 2021, 1(1), pp. 8-11. doi: 10.1089/thy.2020.0363.

103. CHEN, W., ZHANG, Q., WU, Y., et al. Shift of reference values for thyroid volume by ultrasound in 8- to 13-year-olds with sufficient iodine intake in China. In: *Thyroid*. 2019, 29(3), pp. 405-411. doi: 10.1089/thy.2018.0412.

104. CHEN, W., TIAN, Y., LI, Z., ZHU, J., WEI, T., LEI, J. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review. In: *Endocrinology.* 2021, 162(3), p. bqab004. doi: 10.1210/endocr/bqab004.

105. CHUNG, C., MO, E., JUNG, G. et al. Decreased expression of ileal thyroid hormone transporters in a hypothyroid patient: a case report. In: *Frontiers in endocrinology.* 2021, 12, p. 664839. doi: 10.3389/fendo.2021.664839.

106. CLARKE, S.A., ABBARA, A., DHILLO, W.S. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. In: *Endocrinology.* 2022, 163(1), p. bqab203. doi: 10.1210/endocr/bqab203.

107. CONNORS, J.M., LEVY, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. In: *Blood*. 2020, 135(23), pp. 2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.

108. CRUZAT, V.F., KRAUSE, M., NEWSHOLME, PH. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. In: *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2014, 11, p. 61. doi: 10.1186/s12970-014-0061-8.

109. DAI, Z., SHESTOV, A., LAI, L., LOCASALE, J. A flux balance of glucose metabolism clarifies the requirements of the warburg effect. In: *Biophysical journal.* 2016, 111(5), pp. 1088-100. doi: 10.1016/j.bpj.2016.07.028.

110. DALANGIN, R., KIM, A., CAMPBELL, R.E. The role of amino acidsin neurotransmission and fluorescent tools for their detection. In: *International journal of molecular sciences.* 2020, 21(17), p. 6197. doi: 10.3390/ijms21176197.

111. D'AMBROSIO, R., CAMPI, I., MAGGIONI, M. et al. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *PLoS One.* 2021, 16(4), p. e0249614. doi: 10.1371/journal.pone.0249614.

112. DARIF, D., HAMMI, I., KIHEL, A., EL IDRISSI SAIK, I., GUESSOUS, F., AKARID, K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? In: *Microbial pathogenesis.* 2021, 18(153), p. 104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799

113. DAVIES, L., WELCH, H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. In: *JAMA otolaryngology- head & neck surgery.* 2014, 140(4), pp. 317-322. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1.

114. DAVIS, P., GOGLIA, F., LEONARD, J. Nongenomic actions of thyroid hormone. In: *Nature reviews. Endocrinology*. 2016, 12(2), pp. 111-121. doi: 10.1038/nrendo.2015.205.

115. DE GIORGIO, M.R., DI NOIA, S., MORCIANO, C., CONTE, D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. In: *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2020, 1, 39(4), pp. 307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034

116. DE LUCA, R., DAVIS, P., LIN, H. et al. Thyroid hormones interaction with immune response, inflammation and non-thyroidal illness syndrome. In: *Frontiers in cell and developmental biology.* 2021, 8, p. 614030. doi: 10.3389/fcell.2020.614030.

117. DEMPSTER, D.W., SHANE, E., HORBERT, W., LINDSAY, R. A simple method for correlative light and scanning electron microscopy of human iliac crest bone biopsies: qualitative observations in normal and osteoporotic subjects. In: *Journal of Bone and Mineral Research.* 1986, 1(1), p. 15-21. doi: 10.1002/jbmr.5650010105.

118. DENG, J., ZHOU, F., HOU, W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2021, 1486 (1), pp. 90-111. doi: 10.1111/nyas.14506.

119. DIETRICH, C.F., BOJUNGA, J. Ultrasound of the thyroid. In: *Laryngorhinootologie*. 2016, 95(2), pp. 87-104. doi: 10.1055/s-0041-111275.

120. DIGHE, M. et al. Thyroid Ultrasound: State of the Art. Part 2 – Focal Thyroid Lesions. In: *Medical ultrasonography*. 2017, 19(2), pp. 195-210. doi: 10.11152/mu-999.

121. DISPENZIERI, A., GERTZ, M.A., THERNEAU, T.M., KYLE, R.A. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. In: *Mayo Clinic proceedings*. 2001, 76, pp. 476-487.

122. DRUCKER, D. Endocrine targets related to COVID-19 infection. In: *Endocrine Abstracts*. 2020, 70, p. CS1.1. doi: 10.1530/endoabs.70.CS1.1

123. DUNTAS, L., HAUNER, H., ROSENTHAL, J., PFEIFFER, E.F. Thyrotropin releasing hormone (TRH) immunoreactivity and thyroid function in obesity. In: *International Journal of Obesity*. 1991, 15, pp. 83-87.

124. DUONG, N., LEE, A., LEWIS, J. Case of acute mixed liver injury due to hypothyroidism. In: *BMJ case reports*. 2018, p. bcr2017222373. doi: 10.1136/bcr-2017-222373.

125. DWORAKOWSKA, D., GROSSMAN, A.B. Thyroid disease in the time of COVID-19. In: *Endocrine*. 2020, 68(3), pp. 471-474. doi: 10.1007/s12020-020-02364-8.

126. FAN, B.E., CHONG, V.C.L., CHAN, S.S.W. et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. In: *American journal of hematology*. 2020, 95(6), pp. E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774.

127. FERDOUS, A., WANG, Z., LUO, Y. et al. FoxO1-Dio2 signaling axis governs cardiomyocyte thyroid hormone metabolism and hypertrophic growth. In: *Nature communications.* 2020, 11(1), p. 2551. doi: 10.1038/s41467-020-16345-y.

128. FERRARA, F., VITIELLO, A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. In: *Discovery medicine.* 2020, 30(161), pp. 155-161.

129. FUSE, Y., IGARI, T., YAMADA, C. et al. Epidemiological survey of thyroid volume and iodine intake in schoolchildren, postpartum women and neonates living in Ulaan Baatar. In: *Clinical endocrinology.* 2003, 59(3), pp. 298-306. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01840.x.

130. GABOR, S. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. In: *Endocrine development.* 2014, 26, pp. 60-78. doi: 10.1159/000363156.

131. GALLO MARIN, B, AGHAGOLI, G, LAVINE, K. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. In: *Reviews in medical virology*. 2021, 31(1), pp. 1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.

132. GAUTHIER, B., SOLA-GARCIA, A., CALIZ-MOLINA, M. et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. In: *Aging Cell.* 2020, 19(11), p. e13260. doi: 10.1111/acel.13260.

133. GHAHRAMANI, S., TABRIZI, R, LANKARANI, K.B. et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of medical research*. 2020, 25(1), p. 30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3.

134. GHERVAN, C. Thyroid and parathyroid ultrasound. In: *Medical ultrasonography*. 2011, 13(1), pp. 80-84.

135. GHEZZI, P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. In: *International journal of general medicine.* 2011, 4, pp. 105-113.

136. GIAMMANCO, M., DI LIEGRO, C., SCHIERA, G., DI LIEGRO, I. Genomic and non-genomic mechanisms of action of thyroid hormones and their catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in mammals. In: *International journal of molecular sciences.* 2020, 21(11), p. 4140. doi: 10.3390/ijms21114140.

137. GIANDALIA, A., RUSSO, G., ROMEO, E. et al. Influence of high-normal serum TSH levels on major cardiovascular risk factors and Visceral Adiposity Index in euthyroid type 2 diabetic subjects. In: *Endocrine.* 2014, 47(1), pp. 152-160. doi: 10.1007/s12020-013-0137-2.

138. GRANI, G. et al. Reducing the Number of Unnecessary Thyroid Biopsies While Improving Diagnostic Accuracy: Toward the „Right" TIRADS. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019, 104(1), pp. 95-102.

139. GREENE, D.A., NAUGHTON, G.A., Calcium and vitamin – D suplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. In: *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011, 22, pp. 489-498.

140. GROENEWEG, S., VISSER, W., VISSER, T. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2017, 31(2), pp. 241-253. doi: 10.1016/j.beem.2017.05.001.

141. GUAN, W.J., NI, Z.Y., HU, Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. In: *The New England journal of medicine.* 2020, 382(18), pp. 1708-1720.

142. GUYTON, A.C., HALL, J.E. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier, 2016, 1147 p.

143. HAKEEM, A., HAKEEM, I., JAVAID, H., WANI, F. Double pyramidal lobe of the thyroid gland a rare variation: case report. In: *Indian journal of surgical oncology*. 2019, 10(2), pp. 385-388. doi: 10.1007/s13193-018-0863-2.

144. HANLEY, B., NARESH, K.N., ROUFOSSE, C. et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. In: *Lancet Microbe.* 2020, 1(6), pp. e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4.

145. HARIYANTO, T.I., KURNIAWAN, A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. In: *Diabetes & metabolic syndrome.* 2020, 14 (5), pp. 1429-1430.

146. HE, B., WANG, J., WANG, Y. et al. The Metabolic Changes and Immune Profiles in Patients With COVID-19. In: *Frontiers in immunology.* 2020, 11, p. 2075. doi: 10.3389/fimmu.2020.02075. eCollection 2020.

147. HIGGINS, V., SOHAEI, D., DIAMANDIS, E.P., PRASSAS, I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2020, 21, pp. 1-23. doi: 10.1080/10408 363.2020.1860895.

148. HOANG, J.K. et al. Reduction in Thyroid Nodule Biopsies and Improved Accuracy with American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System. In: *Radiology.* 2018, 287(1), pp. 185-193.

149. HOULTON, J.J. et al. Thyroid fine-needle aspiration: does case volume affect diagnostic yield and interpretation? In: *Archives of otolaryngology-head & neck surgery.* 2011,137(11), pp. 1136-1139. doi: 10.1001/archoto.2011.185.

150. HUANG, C., WANG, Y., LI, X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. In: *Lancet*. 2020, 395 (10223), pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

151. INDENBAUM, V., KOREN, R., KATZ-LIKVORNIK, S. et al. Testing IgG antibodies against the RBD of SARS-CoV-2 is sufficient and necessary for COVID-19 diagnosis. In: *PLoS One.* 2020, 15(11), p. e0241164. doi: 10.1371/journal.pone.0241164. eCollection 2020.

152. IVARSSON, S.A., PERSSON, P.H., ERICSSON, U.B. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in healthy children and adolescents in noniodine-deficient area. In: *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1989, 78, pp. 633-634.

153. IWEN, A. Ultrasound Examination of the Thyroid Gland – Step by Step. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2020, 145(4), pp. 260-267. doi: 10.1055/a-0674-7845.

154. JALADANKI, C., HE, Y., ZHAO, L., MAURER-STROH, S., LOO, L., SONG, H., FAN, H. Virtual screening of potentially endocrine-disrupting chemicals against nuclear receptors and its application to identify PPARγ-bound fatty acids. In: *Archives of toxicology.* 2021, 95(1), pp. 355-374. doi: 10.1007/s00204-020-02897-x.

155. JOYCE-BRADY, M, HIRATAKE, J. Inhibiting Glutathione Metabolism in Lung Lining Fluid as a Strategy to Augment Antioxidant Defense. In: *Current enzyme inhibition.* 2011, 7(2), pp. 71-78. doi: 10.2174/157340811796575308.

156. KALRA, S, AGGARWAL, S, KHANDELWAL, D. Thyroid dysfunction and dysmetabolic syndrome: the need for enhanced thyrovigilance strategies. In: *International journal of endocrinology.* 2021, p. 9641846. doi: 10.1155/2021/9641846.

157. KARKHANEH, M., QORBANI, M., ATAIE-JAFARI, A. et al. Association of thyroid hormones with resting energy expenditure and complement C3 in normal weight high body fat women. In: *Thyroid research.* 2019, 12, p. 9. doi: 10.1186/s13044-019-0070-4.

158. KERP, H., GASSEN, J., FÜHRER, D. Age and sex influence thyroid hormone effects in target tissues with organ-specific responses. In: *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2020, 128(6-07), pp. 469-472. doi: 10.1055/a-1083-6272.

159. KESKIN, H., CADIRCI, K., GUNGOR, K. et al. Association between TSH values and GFR levels in euthyroid cases with metabolic syndrome. In: *International journal of endocrinology*. 2021, p. 8891972. doi: 10.1155/2021/8891972.

160. KHOO, B., TAN, T., CLARKE, S.A. et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2021, 106(2), pp. e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.

161. KIM, JY et al. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules based on the proportion of sponge-like areas on ultrasonography: imaging-pathologic correlation. In: *Ultrasonography*. 2015, 34(4), pp. 304-311.

162. KO, J., KIM, J., KIM, J., YOON, J. Anti-oxidative and anti-adipogenic effects of caffeine in an in vitro model of Graves orbitopathy. In: *Endocrine journal.* 2020, 67(4), pp. 439-447. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0521.

163. KOMARAVELLI, N., CASOLA, A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. In: *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014, 5(4), p. 1000141. doi: 10.4172/2153-0645.1000141.

164. KORNETOVA, E., KORNETOV, A., MEDNOVA, I., et al. Body fat parameters, glucose and lipid profiles, and thyroid hormone levels in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. In: *Diagnostics (Basel).* 2020, 10(9), p. 683. doi: 10.3390/diagnostics10090683.

165. KOSTOPOULOU, E., MILIORDOS, K., SPILIOTIS, B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. In: *Hormones (Athens).* 2021, 20(2), pp. 225-236. doi: 10.1007/s42000-020-00267-x.

166. KOTWAL, A., CORTES, T., GENERE, N., et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: a systematic review and meta-analysis. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020, 105(12), p. dgaa672. doi: 10.1210/clinem/dgaa672.

167. LAKATOS, P., FOLDES, J., HORVATH, C., et al. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997, 82, p. 78.

168. LAMARTINA, L. et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. In: *Nature reviews. Endocrinology*. 2018, 14(9), pp. 538-551. doi: 10.1038/s41574-018-0068-3.

169. LANIA, A. et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. In: *European journal of endocrinology.* 2020, 183 (4), pp. 381-387.

170. LEE, J., JO, K., HA, J., et al. A significant association of upper limb muscle strength with thyroid function in overweight and obese population: a study of the sixth korea national health and nutrition examination survey (KNHANES 2014-2015). In: *International journal of endocrinology*. 2020, p. 7195846. doi: 10.1155/2020/7195846.

171. LENG, O., RAZVI, S. Hypothyroidism in the older population. In: *Thyroid research*. 2019, 12, p. 2. doi:10.1186/s13044-019-0063-3

172. LI, K., HUANG, B., WU, M. et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. In: *Nature communications.* 2020, 11(1), p. 6044. doi: 10.1038/s41467-020-19943-y.

173. LI, M., ZHANG, X., ZHOU, X. et al. The association between serum thyrotropin within the reference range and metabolic syndrome in a community-based chinese population. In: *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2020, 13, pp. 2001-2011. doi: 10.2147/DMSO.S252154.

174. LI, Z., YU, X., REN, L., WANG, Z., WANG, F., JIA, Y., CHEN, S. Influence of low total triiodothyronine levels on bone turnover markers in Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy.* 2021, 14, pp. 2727-2733. doi: 10.2147/DMSO.S309079.

175. LÍMANOVÁ, Z. Thyroid disease in the elderly. In: *Vnitr n l kar stv* . 2018, 64(11), pp. 993-1002.

176. LIN, Y., LIN, K., YEH, C. Thyroid hormone in hepatocellular carcinoma: cancer risk, growth regulation, and anticancer drug resistance. In: *Frontiers in medicine.* 2020, 7, p. 174. doi: 10.3389/fmed.2020.00174.

177. LIU, K., CHEN, Y., WU, D., LIN, R., WANG, Z., PAN, L. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. In: *Complementary therapies in clinical practice.* 2020, 39, p. 101132.

178. LIU, Y., ZHAO, Y., FU, J., LIU, S. Ultrasonographic differentiation and Ultrasound-based management of partially cystic thyroid nodules. In: *Archives of endocrinology and metabolism*. 2021, pp. 2359-3997000000367. doi: 10.20945/2359-3997000000367.

179. LYDIATT, W.M. The importance of volume in fine-needle aspirations of the thyroid. In: *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*. 2011, 137(11), p. 1140. doi: 10.1001/archoto.2011.191.

180. LYLE, M.A., DEAN, D.S. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in patients taking novel oral anticoagulants. In: *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2015, 25(4), pp. 373-376.

181. MAHWI, T., ABDULATEEF, D. Relation of different components of climate with human pituitary-thyroid axis and FT3/FT4 ratio: a study on euthyroid and sch subjects in two different seasons. In: *International journal of endocrinology*. 2019, p. 2762978. doi: 10.1155/2019/2762978.

182. MALIK, J., MALIK, A., JAVAID, M. et al. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center. In: *PLoS One.* 2021, 16(3), p. e0249421. doi: 10.1371/journal.pone.0249421.

183. MARTI I LINDEZ, AA, REITH, W. Arginine-dependent immune responses. In: *Cellular and molecular life sciences: CMLS.* 2021, 78(13), pp. 5303-5324. doi: 10.1007/s00018-021-03828-4.

184. MARTINS-FILHO, P.R., TAVARES, C.S.S., SANTOS, V.S. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. In: *European journal of internal medicine,* 76 (2020), pp. 97-99.

185. MATEU-SALAT, M., URGELL, E., CHICO, A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. In: *Journal of endocrinological investigation.* 2020, 43, pp. 1527–1528.

186. MATTAR, S.A.M., KOH, S.J.Q., RAMA, C.S., CHERNG, B.P.Z. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. In: *BMJ case reports.* 2020, 13 (8), p. e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336.

187. MATUIZZI, C., LIPPI, G. Which lessons shall we learn from the 2019 novel coronavirus outbreak? In: *Annals of translational medicine*. 2020, 8, p. 48.

188. MAUSHART, C., SENN, J., LOELIGER, R., et al. Free thyroxine levels are associated with cold induced thermogenesis in healthy euthyroid individuals. In: *Frontiers in endocrinology*. 2021, 12, p. 666595. doi: 10.3389/fendo.2021.666595.

189. MCDONALD, L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2021, 320(2), pp. L257-L265. doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.

190. MEDICA, P., CRAVANA, C., FERLAZZO, A., FAZIO, E. Age-related functional changes of total thyroid hormones and glycosaminoglycans in growing calves. In: *Veterinary world.* 2019, 13(4), pp. 681-686. doi: 10.14202/vetworld.2020.681-686.

191. MELMED, SH., POLONSKY, K.S., LARSEN, P.R., KRONENBERG, H.M. *Williams textbook of endocrinology.* Publisher: Elsevier, 13th edition, 2016, 1888 p. ISBN 978-0-323-29738-7.

192. MOORE, S., STEIN, W. The chromatography of amino acid son sulfonated polystyrene resins. In: *The Journal of biological chemistry*. 1951, 192, pp. 663-671.

193. MORADI, M., HASHEMIPOUR, M., AKBARI, S. et al. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland volume among 8-15-year-old children in Isfahan, Iran. In: *Advanced biomedical research*. 2014, 3, p. 9. doi: 10.4103/2277-9175.124637.

194. MOUSAVI, S.A., RAD, S., ROSTAMI, T. et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. In: *Hematology*. 2020, 25(1), pp. 383-388. doi: 10.1080/16078454.2020.1833435.

195. MULLER, I. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020, 8 (9), pp. 739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.

196. MUSAOGULLARI, A, CHAI, YC. Redox Regulation by Protein S-Glutathionylation: From Molecular Mechanisms to Implications in Health and Disease. In: *International journal of molecular sciences.* 2020, 21(21), p. 8113. doi: 10.3390/ijms21218113.

197. NAFISI MOGHADAM, R., SHAJARI, A., AFKHAMI-ARDEKANI, M. Influence of physiological factors on thyroid size determined by ultrasound. In: *Acta medica Iranica*. 2011, 49(5), pp. 302-304.

198. NALBANDIAN, A. SEHGAL, K., GUPTA, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. In: *Nature medicine*. 2021, 27(4), pp. 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.

199. NEGRE-SALVAYRE, A. et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. In: *Free radical research.* 2010, 44(10), pp. 1125-1171.

200. NICOLINI, H. Depression and anxiety during COVID-19 pandemic. In: *Cirug a y cirujanos.* 2020, 88(5), pp. 542-547.

201. NISHIKIMI, M., APPAJI, N., YAGI, K. The occurence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazinemethosulfate and molecular oxigen. In: *Biochemical and biophysical research communications.* 1972, 2, pp. 849-854.

202. NOVELLI, L., RAIMONDI, F., GHIRARDI, A. et al. At the peak of COVID-19 age and disease severity but not comorbidities are predictors of mortality: COVID-19 burden in

Bergamo, Italy. In: *Panminerva medica.* 2021, 63(1), pp. 51-61. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04063-X. Epub 2020 Nov 27.

203. OERTEL, Y.C. Fine-needle aspiration of the thyroid: technique and terminology. In: *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America.* 2007, 36(3), pp. 737-751. doi: 10.1016/j.ecl.2007.05.001.

204. ORLOFF, L.A. et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. In: *Thyroid.* 2018, 28(7), pp. 830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309.

205. ORONSKY, B., LARSON, C., HAMMOND, T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). In: *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2021, 20, pp. 1-9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.

206. OSTERGAARD, L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. In: *Physiological reports.* 2021, 9(3), p. e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.

207. PAL, R., BANERJEE, M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. In: *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020, vol. 43, pp. 1027-1031.

208. PAN, F., YANG, L. , LI, Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. In: *International journal of medical sciences.* 2020, 17(9), pp. 1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614. eCollection 2020.

209. PITOIA, F., SMULEVER, A. Active surveillance in low risk papillary thyroid carcinoma. In: *World journal of clinical oncology*. 2020, 11(6), pp. 320-336. doi: 10.5306/wjco.v11.i6.320.

210. PLAÇAIS, L, RICHER, Q. COVID-19: caractéristiquescliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au coeur de la pandémie. In: *La Revue de m decine interne.* 2020, 41, pp. 308-318.

211. POLICENI, B., SMOKER, W., REEDE, D. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. In: *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* 2012, 33(2), pp. 104-114. doi: 10.1053/j.sult.2011.12.005.

212. PONTI, G., MACCAFERRI, M., RUINI, C., TOMASI, A., OZBEN, T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2020, 57(6), pp. 389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.

213. POPPE, K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! In: *European journal of endocrinology.* 2021, 184(4), pp. R123-R135. doi: 10.1530/EJE-20-1284.

214. QU, M, ZHANG, H, CHEN, Z et al. The Role of Ferroptosis in Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *Frontiers in medicine.* 2021, 8, p. 651552. doi: 10.3389/fmed.2021.651552.

215. RADETTI, G., GRUGNI, G., LUPI, F. et al. The relationship between hyperthyrotropinemia and metabolic and cardiovascular risk factors in a large group of overweight and obese children and adolescents. In: *Journal of endocrinological investigation*. 2017, 40(12), pp. 1311-1319. doi: 10.1007/s40618-017-0705-z.

216. RAMASAMY, I. Update on the molecular biology of dislipidemia. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2016, V. 454, pp. 143-185.

217. REGAL, M., KAMEL, M., ALYAMI, H., AL-OSAIL, E. Mediastinal ectopic thyroid mass with normal thyroid function and location: Case report. In: *International journal of surgery case reports*. 2018, 52, pp. 5-7. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.09.033.

218. REMONTI, L.R., KRAMER, C.K., LEITÃO, C.B., PINTO, L.C., GROSS, J.L. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *Thyroid.* 2015, 25(5), pp. 538-550. doi: 10.1089/thy.2014.0353.

219. ROSSI, P.G., MARINO, M., FORMISANO, D. et al. Characteristics and outcomes of a cohort of COVID-19 patients in the Province of Reggio Emilia, Italy. In: *PLoS One*. 2020, 15(8), p. e0238281. doi: 10.1371/journal.pone.0238281. eCollection 2020.

220. ROTONDI, M., COPERCHINI, F., RICCI, G. et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. In: *Journal of endocrinological investigation.* 2021, 44(5), pp. 1085-1090.

221. RUGGERI, R. M., CAMPENNI, A., SIRACUSA, M., FRAZZETTO, G., GULLO, D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. In: *Hormones (Athens).* 2021, 20, pp. 219-221.

222. RUGGERI, R.M., CAMPENNI, A., DEANDREIS, D. et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. In: *Expert review of clinical immunology*. 2021, 17(7), pp. 737-759. doi: 10.1080/1744666X.2021.1932467.

223. RUGGERI, R.M., GIOVINAZZO, S., BARBALACE, M.C. et al. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. In: *Thyroid*. 2021, 31(1), pp. 96-105. doi: 10.1089/thy.2020.0299.

224. RUMP, A., EDER, S., HERMANN, C., et al. A comparison of thyroidal protection by iodine and perchlorate against radioiodine exposure in Caucasians and Japanese. In: *Archives of toxicology.* 2021, 95(7), pp. 2335-2350. doi: 10.1007/s00204-021-03065-5.

225. RUSSO, S., SALAS-LUCIA, F., BIANCO, A. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action. In: *Endocrinology*. 2021, 162(8), p. bqab059. doi: 10.1210/endocr/bqab059.

226. ŞAHIN, E., ELBOĞA, U., KALENDER, E. Regional reference values of thyroid gland volume in turkish adults. In: *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo.* 2015, 143(3-4), pp. 141-145. doi: 10.2298/sarh1504141s.

227. SAPONARO, F., SESTITO, S., RUNFOLA, M., RAPPOSELLI, S., CHIELLINI, G. Selective thyroid hormone receptor-beta (TRβ) Agonists: new perspectives for the treatment of metabolic and neurodegenerative disorders. In: *Frontiers in medicine.* 2020, 7, p. 331. doi: 10.3389/fmed.2020.00331.

228. SARI, R., BALCI, M, ALTUNBAS, K., H., KARAYALCIN, U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. In: *Clinical endocrinology*. 2003, 59(2), pp. 258-262. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01836.x.

229. SCAPPATICCIO, L., PITOIA, F., ESPOSITO, K. et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. In: *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2020, pp. 1-13. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z.

230. SCHROEDER, A., JIMENEZ, R., YOUNG, B., PRIVALSKY, M. The ability of thyroid hormone receptors to sense t4 as an agonist depends on receptor isoform and on cellular cofactors. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. 2014, 28(5), pp. 745-757. doi: 10.1210/me.2013-1335.

231. SCHROEDER, H.W., CAVACINI, L. Structure and function of immunoglobulins. In: *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010, 125(2 Suppl 2), pp. S41-52.

232. SENSOY, B., GUNES, A., ARI, S. Anxiety and depression levels in COVID-19 disease and their relation to hypertension. In: *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y.: 1993)*, 2021, 43(3), pp. 237-241.

233. SENTIS, S., OELKRUG, R., MITTAG, J. Thyroid hormones in the regulation of brown adipose tissue thermogenesis. In: *Endocrine connections*. 2021, 10(2), pp. R106-R115. doi: 10.1530/EC-20-0562.

234. SHCHENDRYGINA, A., NAGEL, E., PUNTMANN, V.O., VALBUENA-LOPEZ, S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. In: *Expert review of cardiovascular therapy.* 2021, 19(1), pp. 5-14. doi: 10.1080/1477907 2.2021.1844005.

235. SHI, X., LIU, R., GAO, L., XIA, Y., JIANG, Y. Diagnostic Value of Sonographic Features in Distinguishing Malignant Partially Cystic Thyroid Nodules: A Systematic Review

and Meta-Analysis. In: *Frontiers in endocrinology*. 2021, 12, p. 624409. doi: 10.3389/fendo.2021.624409.

236. SHIBATA, Y., TANIZAKI, Y., ZHANG, H., LEE, H., DASSO, M., SHI, Y. Thyroid hormone receptor is essential for larval epithelial apoptosis and adult epithelial stem cell development but not adult intestinal morphogenesis during xenopus tropicalis metamorphosis. In: *Cells.* 2021, 10(3), p. 536. doi: 10.3390/cells10030536.

237. SHIN, J.H. et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. In: *Korean journal of radiology*. 2016, 17, pp. 370-395. doi: 10.3348/kjr.2016.17.3.370.

238. SIEBERT, S.M. et al. Diagnostic Performance of Margin Features in Thyroid Nodules in Prediction of Malignancy. In: *AJR American journal of roentgenology*. 2018, 210(4), pp. 860-865.

239. SPEER, G., SOMOGYI, P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). In: *Endocrine journal.* 2021, 68(2), pp. 129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.

240. SUZUKI, S., MIDORIKAWA, S., FUKUSHIMA, T. et al. Systematic determination of thyroid volume by ultrasound examination from infancy to adolescence in Japan: the Fukushima Health Management Survey. In: *Endocrine journal.* 2015, 62(3), pp. 261-268. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0478.

241. TAN, Y., TANG, X., MU, P. et al. High-normal serum thyrotropin levels increased the risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects with Type 2 Diabetes. In: *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2021, 14, pp. 2841-2849. doi: 10.2147/DMSO.S313224.

242. TANG, K., ZHANG, Q., PENG, N. et al. Epidemiology of metabolic syndrome and its components in Chinese patients with a range of thyroid-stimulating hormone concentrations. In: *The Journal of international medical research*. 2020, 48(11), p. 300060520966878. doi: 10.1177/0300060520966878.

243. TARGOVNIK, H.M., SCHEPS, K.G, RIVOLTA, C.M. Defects in protein folding in congenital hypothyroidism. In: *Molecular and cellular endocrinology.* 2020, 501, p. 110638. doi: 10.1016/j.mce.2019.110638.

244. TERPOS, E, NTANASIS-STATHOPOULOS, I, ELALAMY, I. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. In: *American journal of hematology*. 2020, 95(7), pp. 834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.

245. TESSLER, F.N, MIDDLETON, W.D, GRANT, E.G. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. In: *Radiology*. 2018, 287(1), pp. 29-36. doi: 10.1148/radiol.2017171240.

246. TORRES-MANZO, A., FRANCO-COLÍN, M., BLAS-VALDIVIA, V., PINEDA-REYNOSO, M., CANO-EUROPA, E. Hypothyroidism causes endoplasmic reticulum stress in adult rat hippocampus: a mechanism associated with hippocampal damage. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018, p. 2089404. doi: 10.1155/2018/2089404.

247. TRIMBOLI, P., CAMPONOVO, C., SCAPPATICCIO, L., et al. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. In: *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2021, 11, pp. 1-7. doi: 10.1007/s11154-021-09653-1.

248. TRIMBOLI, P., ROSSI, F., THOREL, F. et al. One in five subjects with normal thyroid ultrasonography has altered thyroid tests. In: *Endocrine journal.* 2012, 59(2), pp. 137-143. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0129.

249. TURCIOS, S., LENCE-ANTA, J.J., SANTANA, J.L. et al. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population. In: *European thyroid journal*. 2015, 4(1), pp. 55-61. doi: 10.1159/000371346.

250. VAMSHIDHAR, I., RANI, S. A study of association of thyroid dysfunctions in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Maedica.* 2020, 15(2), pp. 169-173. doi: 10.26574/maedica.2020.15.2.169.

251. VANDERLAAN, P.A., MARQUSEE, E., KRANE, J.F. Usefulness of diagnostic qualifiers for thyroid fine-needle aspirations with atypia of undetermined significance. In: *American journal of clinical pathology.* 2011, 136(4), pp. 572-577. doi: 10.1309/AJCPO0BQ2YSKPXXP.

252. WANG, D., HU, B., HU, C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. In: *JAMA*. 2020, 323(11), pp. 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585

253. WANG, F., XING. J. Classification of thyroid hormone receptor agonists and antagonists using statistical learning approaches. In: *Molecular diversity.* 2019, 23(1), pp. 85-92. doi: 10.1007/s11030-018-9857-9.

254. WANG, K., QIU, Z., LIU, J. et AL. Analysis of the clinical characteristics of 77 COVID-19 deaths. In: *Scientific Reports*. 2020, 10, p. 16384.

255. WANG, Y. et al. Revised Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Solid Hypo-Echoic Thyroid Nodules Graded with the Thyroid Imaging Reporting and Data System. In: *Ultrasound in medicine & biology.* 2018, 44(5), pp. 930-940.

256. WANG, Y., DONG, X., FU, C., et al. Associations between thyroid volume and physical growth in pubertal girls: thyroid volume indexes need to be applied to thyroid volume assessments. In: *Frontiers in endocrinology.* 2021, 12, p. 662543. doi: 10.3389/fendo.2021.662543.

257. WARING, A.C., ARNOLD, A.M., NEWMAN, A.B. et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: The cardiovascular health study all-stars study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2012, 97, pp. 3944-3950. doi: 10.1210/jc.2012-2481.

258. WEI, L, SUN, S, XU, C et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. In: *Human pathology*. 2007, 38, pp. 95-102.

259. WEI, L., SUN, S., ZHANG, J. et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). In: *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2010, 88(4), pp. 723-730. doi: 10.1139/O10-022.

260. WEI, N., HUANG, B.C., LU, S.J. et al. Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19. In: *Journal of Zhejiang University. Science. B.* 2020, 21 (5), pp. 400-404.

261. WESCHE, M. F., WIERSINGA, W. M., SMITS, N. J. Lean body mass as a determinant of thyroid size. In: *Clinical endocrinology*. 1998, 48(6), pp. 701-706. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00400.x.

262. WIKLAND, B., SANDBERG, P.O. Fine needle biopsy as complement in the investigation of thyroid gland. In: *Lakartidningen.* 2006, 103(4), p. 229.

263. WU, F., ZHAO, S., YU, B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. In: *Nature.* 2020, 579, pp. 265-269.

264. WU, H., ZHU, H., YUAN, C. et al. Clinical and Immune Features of Hospitalized Pediatric Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. In: *JAMA network open.* 2020, 3(6), p. e2010895. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10895.

265. YAMAMOTO, K., TERADA, R., OKAMOTO, R. et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. In: *Journal of gastroenterology*. 2003, 38, pp. 52-59.

266. ZEKRI. Y., FLAMANT. F., GAUTHIER. K. Central vs. peripheral action of thyroid hormone in adaptive thermogenesis: a burning topic. In: *Cells.* 2021, 10(6), p. 1327. doi: 10.3390/cells10061327.

267. ZHANG, C., WU, Z., LI, J.W. et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. In: *Journal of medical virology*. 2021, 93(3), pp. 1378-1386. doi: 10.1002/jmv.26634.

268. ZHANG, L. et al. Comparison of Different-Gauge Needles for Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. In: *Journal of ultrasound in medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2018, 37(7), pp. 1713-1716.

269. ZHANG, Y, LIN, F, TU, W. et al. Thyroid dysfunction may be associated with poor outcomes in patients with COVID-19. In: *Molecular and cellular endocrinology*. 2021, 521, p. 111097. doi: 10.1016/j.mce.2020.111097.

270. ZHAO, J, YUAN, Q, WANG, H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. In: *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020, 71(16), pp. 2027-2034. doi: 10.1093/cid/ciaa344.

271. ZHU, B., HAN, Y., DENG, F. et al. The role of triiodothyronine (T3) and T3/free thyroxine (fT4) in glucose metabolism during pregnancy: the Ma'anshan birth cohort study. In: *Endocrine connections*. 2021, 10(7), pp. 685-693. doi: 10.1530/EC-21-0088.

272. ZHU, P., LIU, X., MAO, X. Thyroid-stimulating hormone levels are positively associated with insulin resistance. In: *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2018, 24, pp. 342-347. doi: 10.12659/msm.905774.

273. ZOU, R., WU, C., ZHANG, S. et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. In: *Frontiers in endocrinology*. 2020, 11, p. 566439. doi: 10.3389/fendo.2020.566439.

ANEXE

Anexa 1. Modificările ecografice ale tiroidei la o lună a perioadei post-COVID-19

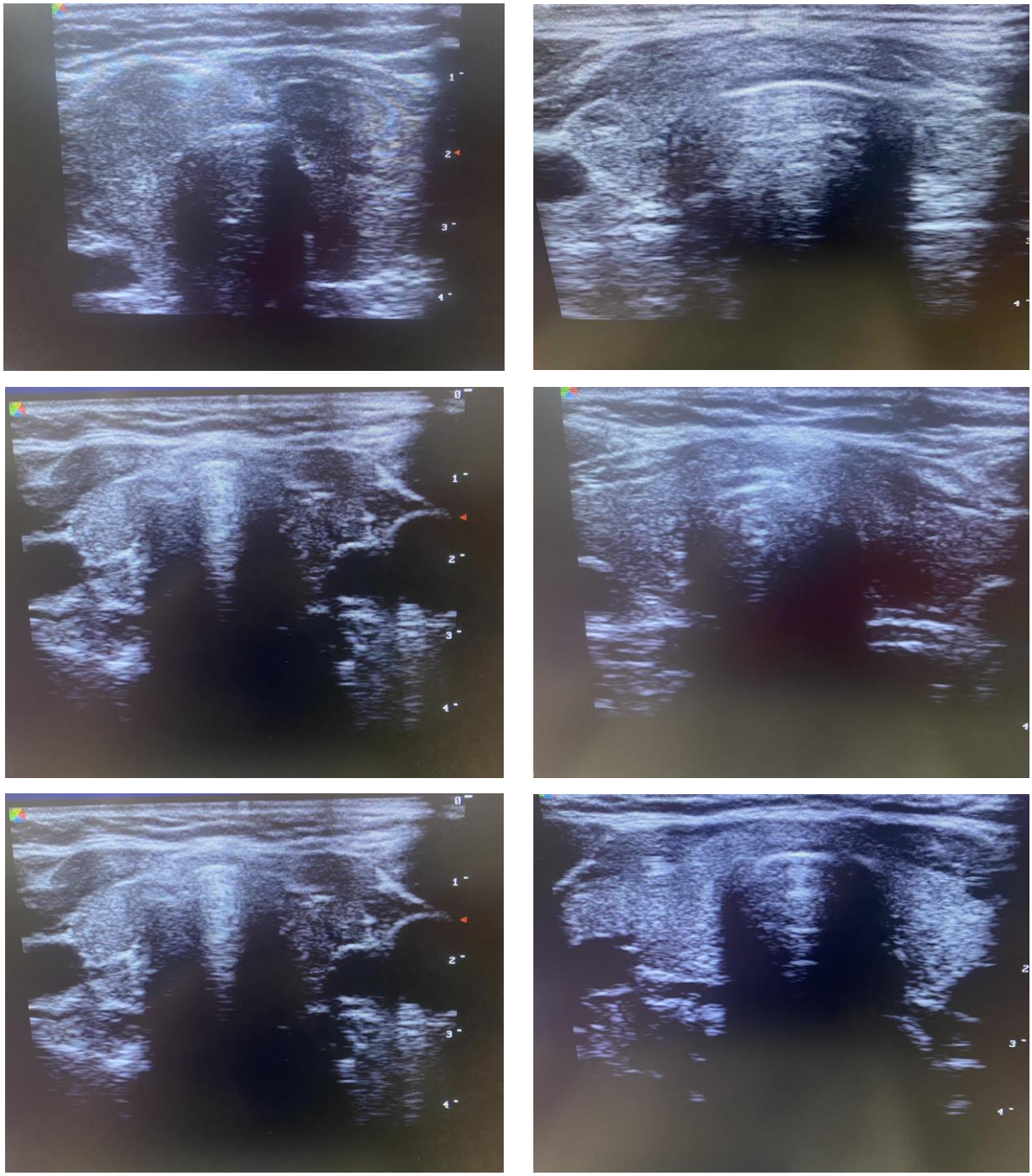
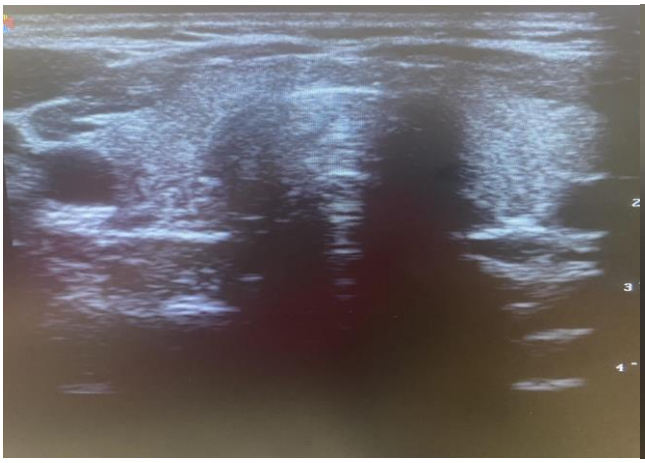
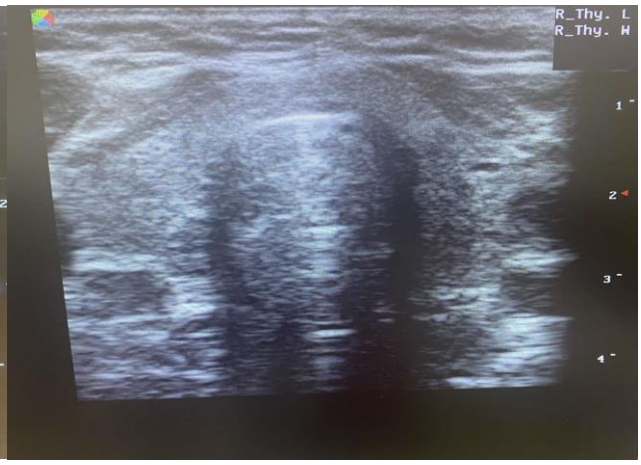


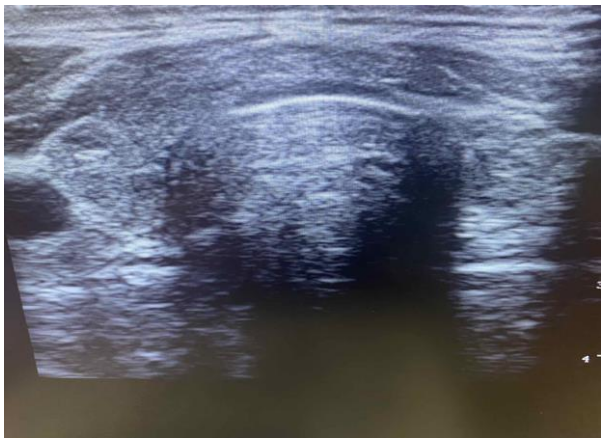
Fig. 1.1. Examenul ecografic al glandei tiroide efectuate la o lună a perioadei post-COVID-19 (*original*)

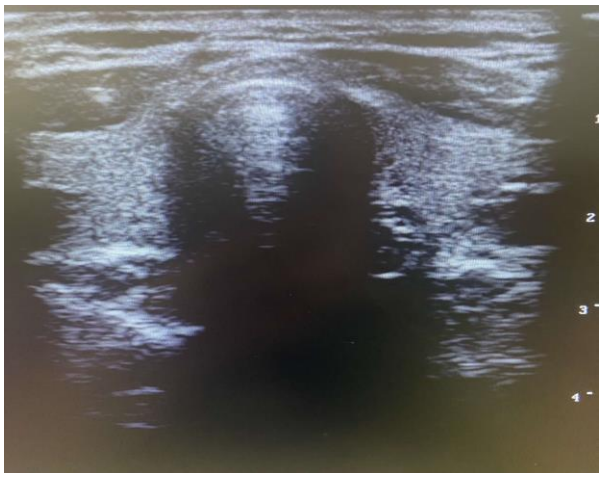
Anexa 2. Modificările ecografice ale tiroidei la 6 luni a perioadei post-COVID-19

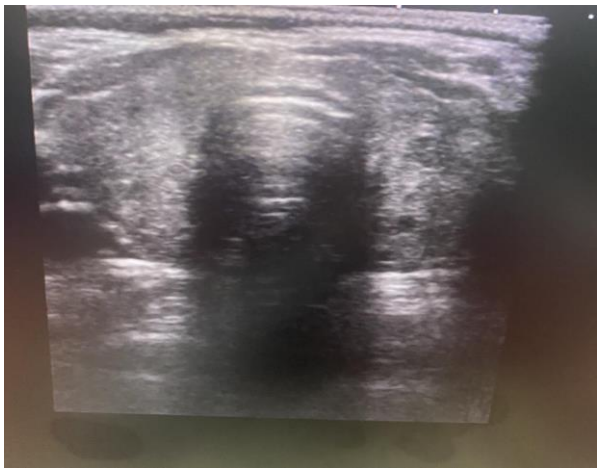












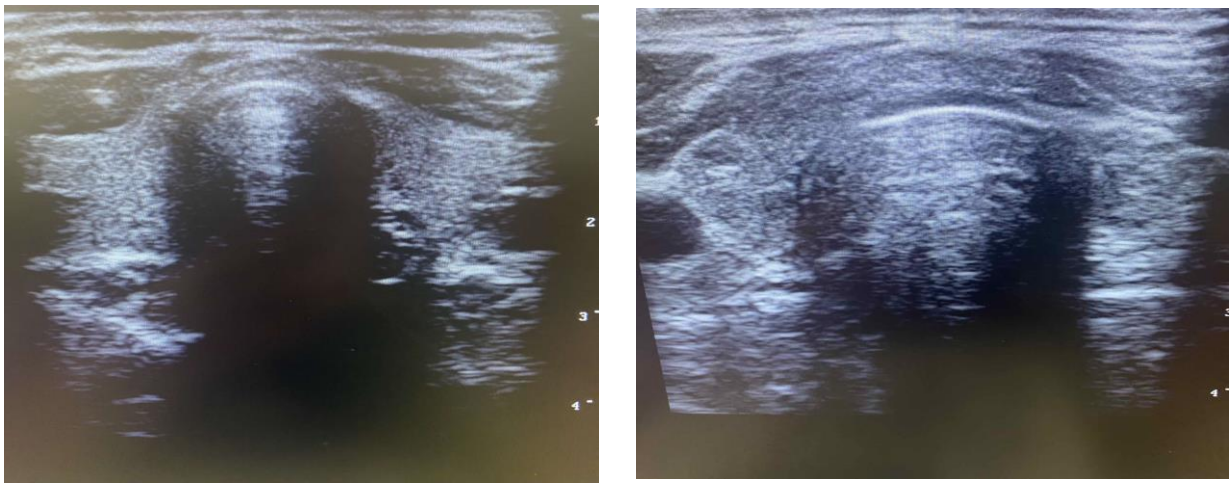
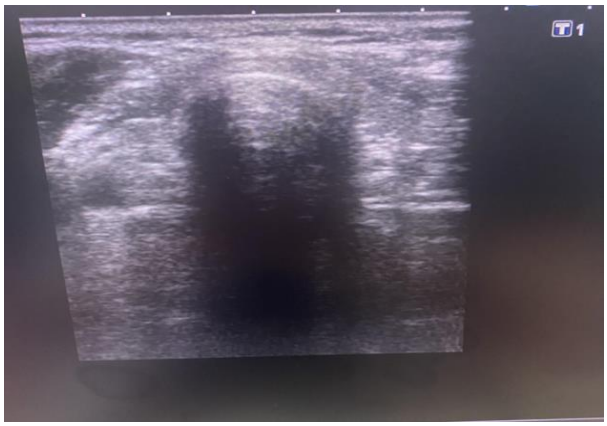
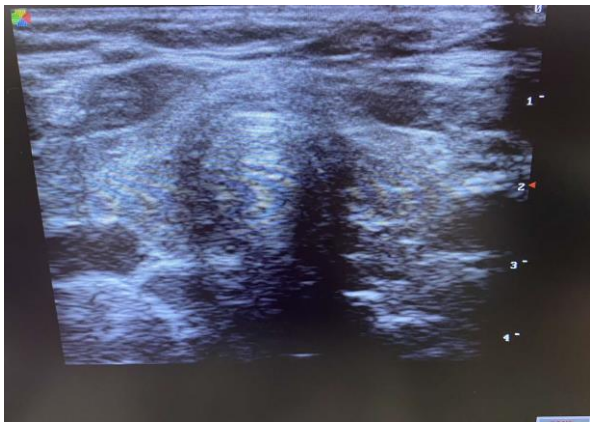
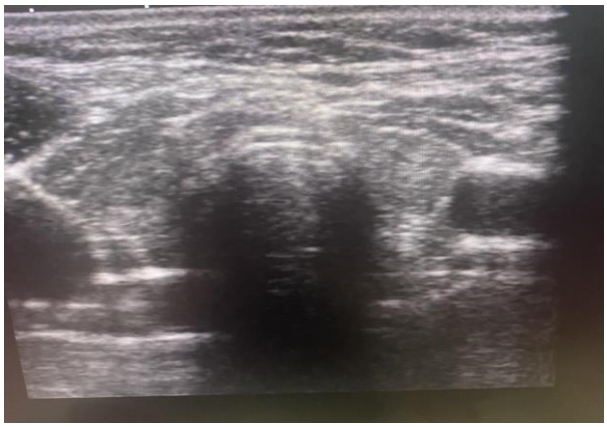
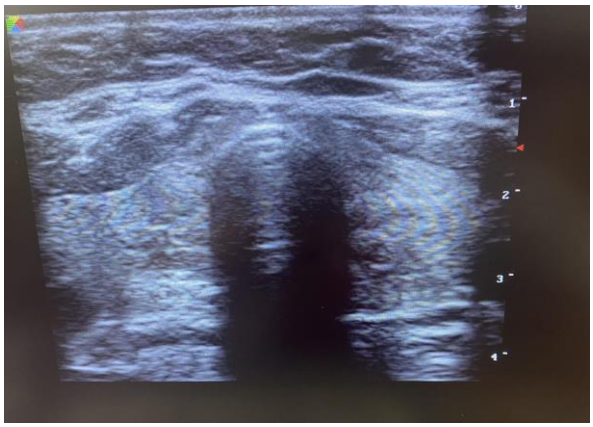
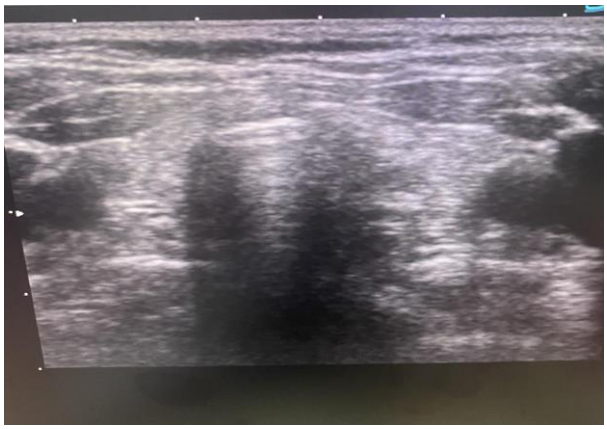
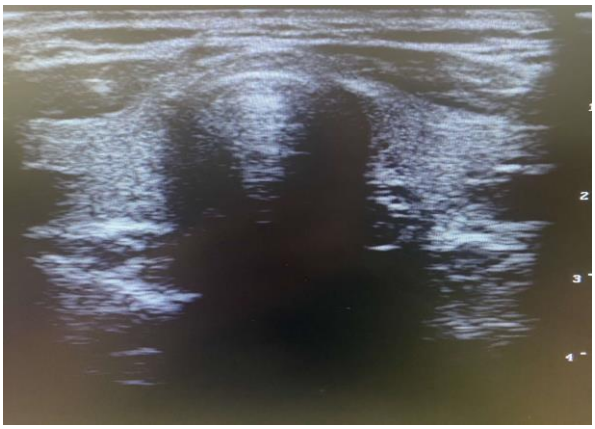


Fig. 2.1. Examenul ecografic al glandei tiroide efectuate la 6 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

Anexa 3. Modificările ecografice ale tiroidei la 6 luni a perioadei post-COVID-19

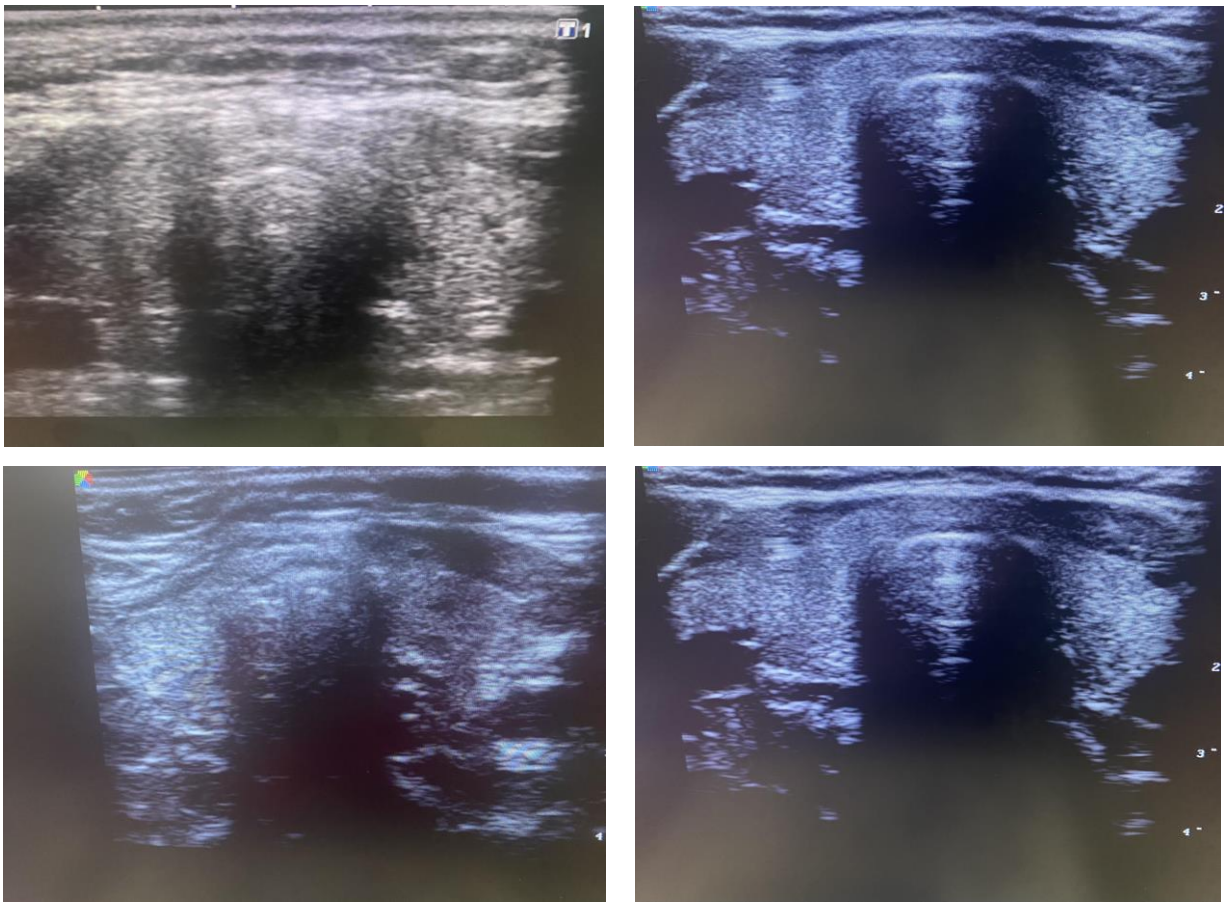


Fig. 3.1. Examenul ecografic al glandei tiroide efectuate la 12 luni a perioadei post-COVID-19 (*original*)

Anexa 4. Chestionarul Hamilton

1. Stare de depresie: (tristeţe, disperare, neajutorat, lipsit de valoare)

0-Absentă

l-Aceste sentimente sunt indicate doar la întrebare directă

2-Aceste sentimente se exprimă spontan în mod verbal

3-Comunică sentimentele non-verbal. prin expresia feţei, postură, voce, tendinţa de a plînge

4-Exprimă practic numai aceste sentimente, atît în mod spontan verbal, cît şi non-verbal

2. Sentimente de vinovăţie

0-Absente

l-Îşi reproşează faptul, că a înşelat pe cineva

2-Idei de vinovăţie pentru greşelile sau păcatele din trecut

3-Boala prezentă o consideră drept pedeapsă; iluzii permanente de vină

4-Aude voci acuzatorii sau denunţătoare şi/sau halucinaţii visuale ce pun în pericol viaţa

3. Intenţii de suicid

0- Absent

1-Senzaţie că nu merită de trăit

2- Dorinţa de a fi mort sau orice gînduri despre o posibilă propria moarte

3-Idei de suicid

4- Incercări de suicid

4. Insomie precoce (de început)

0-Nici o dificultate la adormire

1-Dificultate ocazională de adormire mai mult de 30 minute

2-Dificultate permanentă de adormire

5. Insomnie mijlocie

0-Nici o dificultate

1-Sunt probleme de odihna, somnul este superficial şi deranjează toată noaptea

2-Trezire frecvente în timpul nopţii

6. Insomnie tardivă

0-Nici o dificultate

1-Trezire în primele ore ale dimineţii, dar revine la somn

2-Incapabil să se mai culce odată trezit

7. Capacitatea de muncă şi activităţi

0-Nici o dificultate

1-Gînduri şi senzaţii de incapacitate, oboseală sau slăbiciune legate de activităţi de lucru sau hobby-uri

2-Pierderea interesului în activităţile de lucru sau hobby-uri, fie spuse direct sau indirect prin apatie, nesiguranţă, indecizie şi versatilitate (simte că se impune să lucreze sau să îndeplinească ceva).

3-Reducerea timpului petrecut în activităţi şi scăderea productivităţii

4-Refuzul oricărei activităţi din cauza bolii

8. Retard psihomotor (incetinirea vorbirii şi gânduri; incapacitatea de a se concentra, activitatea motorica scăzută):

0-Vorbire şi gîndire normala

l-Intîrziere uşoară în convorbire
2-Întîrziere evidentă în convorbire
3-Discuţie dificilă
4-Stupoare completă

9. Agitaţie

0-Absentă
l-Tremură mîinile, stare de nelinişte
2-Mişcări haotice, neexplicabile cu mîinile etc.
3-Mişcare permanentă, nu poate sta locului
4-Scrierea neclară, muşcarea buzelor, tragerea parului, obiceiul de a mînca unghii

10. Anxietate psihologică

0-Absentă
1-Tensiune subiectivă şi iritabilitate
2-Stare îngrijorătoare faţă de chestiuni minore
3-Atitudine îngrijorătoare exprimată prin vorbă şi prin expresia feţei
4-Exprimă frica fără a fi întrebat

11. Anxietate somatică (manifestări fiziologice gastro-intestinale - meteorism, dispepsie, diaree; cardiovasculare - cefalee, palpitaţii; transpiraţii, hiperv entilaţie, urinări frcvente etc.)

0-Absentă
1-Uşoară
2-Medie
3-Severă
4-De incapacitate

12. Simptome gastrointestinale somatice

0-Absent
1-Pierderea apetitului, dar mănîncă fără încurajarea celor din jur, cantitatea de mincare -normala
2-Mănîncă dificil nefiind încurajat de altcineva; cantitate redusa de mincare; sunt necesare medicamente

13. Simtome somatice generale

0-Absent
1-Greutate în membre, spate sau cap. Dureri de cap, de spate, fatigabilitate
2-Orice simptome acute

14. Simptome genitale

0-Absent
1-Minore
2-Severe

15. Hypocondrie

0-Nu e prezentă
1-Autoabsorbţie (corporală)
2-Preocupări exagerate de propria sănătate
3-Plângeri frecvente, cererea autorului medical frecvent
4-Iluzii hipocondrice

16. Pierdera greutăţii

0-Nu s-a pierdut din greutate
l-Pierderi în greutate în legătură cu bolile prezente
2-Pierderi semnificative de greutate
3-lmposibil de evaluat

17. Înţelegerea critică a bolii

0-Recunoaşte, fiind depresiv şi bolnav
1-Recunoaşte boala dar motivează că este legat de: mîncare rea, climă, suprasolicitare fizică sau psihică, virus, etc
2-lnfirmă fiind bolnav evident

18. Variaţia diurnă

A:Notează cînd simptomele devin mai exprimate - dimineaţa sau seara. Dacă nu este nici o variaţie diurnă, înseamnă "0"
0-Nici o variaţie
1-Mai rău dimineaţa
2-Mai rău seara
B : Dacă este prezent, subliniază severitatea variaţiei. Înseamnă "0" daca nu este nici o variaţie:
0-Absent
1-Minoră
2-Severă

19. Depersonalizarea şi derealizare (ca simţul irealităţii)

0-Absent
l-Minor
2-Moderat
3-Sever
4-Incapacitate

20. Simtome paranoidale

0-Absent
1-Suspiciune
2-ldei de referinţă
3-Iluzii de referinţă sau persecuţie

21.Simptome compulsive şi obsesionale

0-Absent
1-Minor
2-Sever

Anexa 5. Chestionarul Caracterologic (H. Leonard, H. Schmieschek)

Vi se prezintă un şir de afirmaţii referitoare la caracterul D-voastră. Citiţi cu atenţie fiecare afirmaţie şi răspundeţi imediat, la rând prin „Da", dacă ceea ce conţine ea vi se potriveşte, sau prin „Nu", dacă nu vi se potriveşte. Nu lăsaţi nici o întrebare fără răspuns.

Nr.		DA	NU
1.	În general sânteţi o persoană vioaie şi fără griji?		
2.	Sunteţi sensibil la jigniri?		
3.	Vă dau uneori repede lacrimile?		
4.	După ce aţi terminat cu bine o treabă oarecare, vi se întâmplă, totuşi, să vă îndoiţi că aţi făcut bine şi nu aveţi linişte până nu vă convingeţi încă odată?		
5.	In copilărie aţi fost îndrăzneţ ca şi ceilalţi copii de vîrsta D-voastră?		
6.	Dispoziţia D-voastră este schimbătoare - de la mare bucurie la deprimare?		
7.	De obicei. într-o reuniune amicală, sunteţi în centrul atenţiei celorlalţi?		
8.	Sunt zile în care, fără vreun motiv evident, sunteţi indispus şi iritat, încît este mai bine să nu vi se adreseze nimeni?		
9.	Credeţi că sunteţi o persoană serioasă?		
10.	Sunteţi în stare să vă entuaziasmaţi puternic?		
11.	Sunteţi foarte întreprinzător?		
12.	Uitaţi uşor cînd cineva v-a jignit?		
13.	Sunteţi foarte milos?		
14.	Atunci cînd puneţi o scrisoare în cutie, obişnuiţi să controlaţi cu mâna, dacă plicul a intrat?		
15.	Aveţi ambiţia ca la locul de muncă să faceţi parte din cei mai buni?		
16.	Vă este frică (sau v-a fost când eraţi mic) de furtună şi de câini?		
17.	Cred despre D-voastră unii oameni că sunteţi un pic pedant?		
18.	Dispoziţia D-voastră depinde de întâmplările prin care treceţi?		
19.	Sunteţi întotdeauna agreat, simpatizat de către cunoscuţii D-voastră?		
20.	Aveţi uneori stări de nelinişte şi de tensiune (încordare) puternică?		
21.	De obicei vă simţiţi apăsat de ceva, deprimat?		
22.	Aţi avut până acum crize de plîns sau crize nervoase (şoc) ?		
23.	Vă vine greu să staţi pe scaun un timp mai îndelungat?		
24.	Cînd cineva v-a făcut o nedreptate, luptaţi energic pentru interesele D-voastră?		
25.	Sunteţi în stare să tăiaţi un animal?		
26.	Vă supără faptul că acasă perdeaua sau faţa de masă sunt puţin cam strâmbe şi le îndreptaţi imediat?		
27.	Cînd eraţi copil, vă era frică să rămâneţi seara singur în casă?		
28.	Vi se schimbă des dispoziţia fără motiv?		
29.	În activitatea D-voastră profesională sunteţi deseori cel mai capabil?		
30.	Vă înfuriaţi repede?		

31.	Puteţi fi, cîteodată, cu adevărat exuberant, voios?		
32.	Puteţi uneori să trăiţi un sentiment de fericire deplină?		
33.	De obicei, spuneţi oamenilor în mod deschis părerea D-voastră?		
34.	Puteţi distra o societate, puteţi fi sufletul unei companii?		
35.	Vă impresionează dacă vedeţi sânge?		
36.	Vă place o activitate cu mare răspundere personală?		
37.	Sunteţi înclinat să interveniţi pentru oamenii cărora li s-a făcut o nedreptate?		
38.	Vă este teamă să intraţi singur într-o pivniţă, într-o cameră întunecoasă?		
39.	Preferaţi activităţile care trebuie făcute încet şi foarte exact celor care pot fi făcute repede şi fără migală?		
40.	La şcoală vă plăcea să recitaţi poiezie?		
41.	Aţi fugit vreodată de acasă cînd eraţi copil?		
42.	Vi se pare grea viaţa?		
43.	Vi s-a întîmplat să fiţi atît de tulburat de conflicte şi necazuri, încît a fost imposibil să mai mergeţi la lucru?		
44.	S-ar putea spune despre D-voastră că, în general, nu vă pierdeţi prea repede buna dispoziţie atunci când aveţi un insucces?		
45.	Dacă v-a jignit cineva, faceţi primul pas spre împăcare?		
46.	Vă plac animalele?		
47.	Vă întoarceţi uneori din drum ca să vă convingeţi că acasă sau la locul de muncă totul este în regulă şi că nimic rău nu se poate întîmpla?		
48.	Sunteţi citeodată chinuit de o frică inexplicabilă că D-voastră sau rudelor D-voastră li s-ar putea întâmpla ceva rău?		
49.	Credeţi că dispoziţia D-voastră depinde de starea vremii?		
50.	V-ar deranja cumva să vă urcaţi pe o scenă şi să vorbiţi în faţa unui public?		
51.	Cind cineva vă necăjeşte tare şi cu intenţie, aţi fi în stare să vă ieşiţi din fire şi să vă încăieraţi?		
52.	Vă plac mult petrecerile?		
53.	Vă simţiţi adînc descurajat când aveţi decepţii?		
54.	Vă place o muncă unde D-voastră trebuie să organizaţi mult?		
55.	În mod obişnuit urmăriţi insistent scopul pe care vi l-aţi propus, chiar dacă întâmpinaţi obstacole?		
56.	Poate să vă impresioneze într-atât un film tragic, încât să vă dea lacrimile?		
57.	Vi se întâmpla să adormiţi cu greu pentru că vă gândiţi la problemele cotidiene sau de viitor?		
58.	Fiind elev le-aţi suflat colegilor sau i-aţi lăsat să copieze după D-voastră?		
59.	V-ar displace să treceţi prin cimitir noaptea?		
60.	Vă îngrijiţi în mod deosebit ca acasă la D-voastră fiecare lucru să aibă un loc al lui?		
61.	Vi se întâmpla dimineaţa să vă sculaţi prost dispus şi necăjit, stare care durează câteva ore?		
62.	Puteţi să vă adaptaţi uşor la situaţiile noi?		
63.	Aveţi uneori dureri de cap, ameţeli?		

64.	Râdeţi des?		
65.	Faţă de oamenii pentru care nu aveţi consideraţie, vă puteţi purta foarte prietenos, încât ei să nu observe adevărata D-voastră părere despre ei?		
66.	Sunteţi o persoană vioaie, plină de viaţă?		
67.	Suferiţi mult din cauza nedreptăţii?		
68.	Sunteţi un prieten al naturii?		
69.	Aveţi obiceiul ca atunci când plecaţi de acasă sau mergeţi la culcare să încontrolaţi întotdeauna starea unor lucruri (uşa, aragazul, lumina, etc)		
70.	Sunteţi sperios?		
71.	Vi se poate schimba dispoziţia în urma consumării alcoolului?		
72.	Colaboraţi sau aţi colaborat cu plăcere în trecut la cercuri teatrale de amatori?		
73.	Vă este uneori foarte dor de depărtări?		
74.	De obicei priviţi viitorul cu pesimism?		
75.	Vi se poate schimba atît de puternic dispoziţia, încît să aveţi uneori un mare ! sentiment de bucurie, pentru ca mai apoi să cădeţi într-o stare de amărăciune?		
76.	Vă este uşor să creaţi buna dispoziţie într-o societate, reuniune?		
77.	Sunteţi foarte puternic impresionat de suferinţa altor oameni?		
78.	În mod obişnuit, în caietele de şcoală scrieaţi încă o pagină, dacă se întâmpla să faceţi o greşeală?		
79.	Se poate spune că, în general, cu oamenii sunteţi mai mult prudent şi bănuitor decât încrezător?		
80.	Aveţi deseori vise cu situaţii de spaimă?		
81.	Sunteţi deseori terorizat de gândul că, fiind pe peronul unei gări, vă puteţi arunca înaintea trenului împotriva voinţei D-voastră?		
82.	In mod obişnuit, deveniţi vesel într-un loc plăcut?		
83.	In general, vă debarasaţi uşor de problemele apăsătoare şi nu vă mai gândiţi la ele?		
84.	Cînd consumaţi alcool deveniţi, de obicei, impulsiv?		
85.	In discuţii sunteţi mai degrabă zgîrcit la vorbă decît vorbăreţ?		
86.	Atunci când trebuie să colaboraţi la o reprezentaţie teatrală, aţi putea să vă însuşiţi atît de bine rolul, încât pe scenă să uitaţi complet că sunteţi un altul?		

Anexa 6. Chestionarul Spielberg

A	Acum, în acest moment	Nu	Probabil	Corect	Exact
1.	-/- sunt calm				
2.	-/-Nimic nu mă deranjează				
3.	-/-Sunt încordat				
4.	-/-Regret ceva				
5.	-/-Mă simt liber				
6.	-/-Sunt dezamăgit				
7.	-/-Mă preocupă insuccesele posibile				
8.	-/-Mă simt odihnit				
9.	-/-Sunt neliniştit				
10.	-/-Simt satisfacţie lăuntrică				
11.	-/-Sunt încrezut în sine				
12.	-/-Sunt nervos				
13.	-/-Nu-mi găsesc locul				
14.	-/-Mă simt „pe roate”				
15.	-/-Nu sunt încordat, stingherit				
16.	-/-Sunt mulţumit				
17.	-/-Sunt îngrilorat				
18.	-/-Sunt prea excitat şi mă deranjează aceasta				
19.	-/-Sunt vesel				
20.	-/-Ma simt bine				
B.	Deobicei, în general				
21.	-/-Simt satisfacţie				
22.	-/-Repede obosesc				
23.	-/-Uşor încep să plâng				
24.	-/-Vreau să fiu la fel de fericit ca alţii				
25.	-/-Deseori pierd din cauza neâncrederii în sine, luării întârziate a deciziei				
26.	-/-Mă simt vioi				
27.	-/-Sunt calm, hotărât				
28.	-/-Greutăţile aşteptate mă îngrijorează				
29.	-/-Prea mă emoţionez pentru nimic				
30.	-/-Sunt fericit				
31.	-/-Iau lucrurile la inimă				
32.	-/-Nu-mi ajunge încredere în sine				
34.	-/-Mă simt în siguranţă				
35.	-/-Mă strădui să evit situaţii critice şi problematice				
36.	-/-Sunt apatic				
37.	-/-Sunt mulţumit				
38.	-/-Orice fleac mă deranjează şi-mi sustrage atenţia				
39.	-/-Sunt o persoană echilibrată				
40.	-/-Mă neliniştesc mult când mă gândesc la nevoile mele				

Anexa 7. Forma glandei tiroide în dependență de constituția corpului

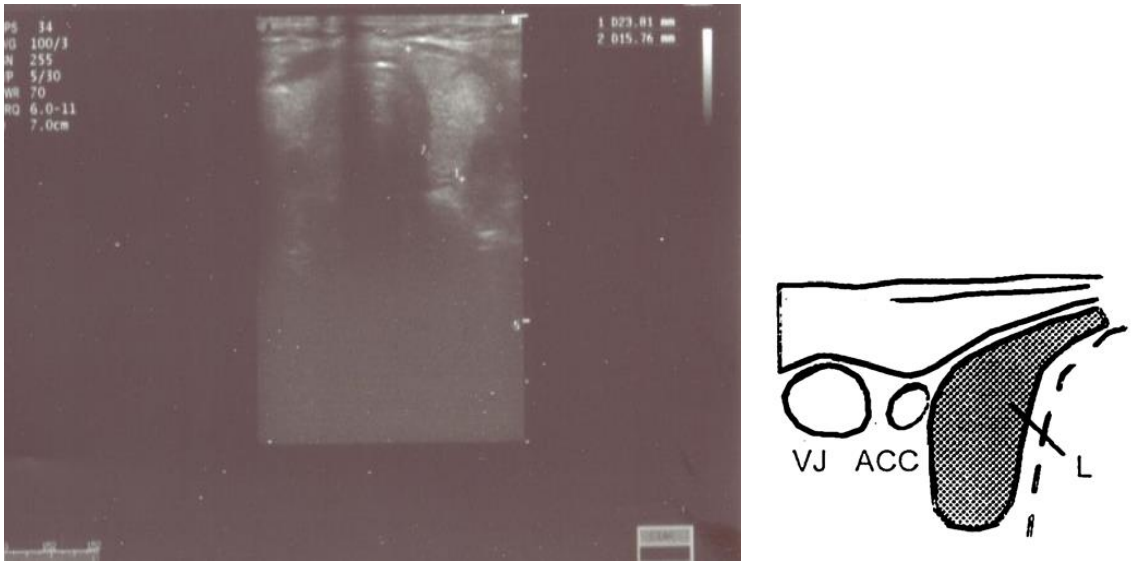


Fig. 7.1. Forma conică a glandei tiroide (ACC - artera carotidă comună, VJ - vena jugulară internă) (*original*)

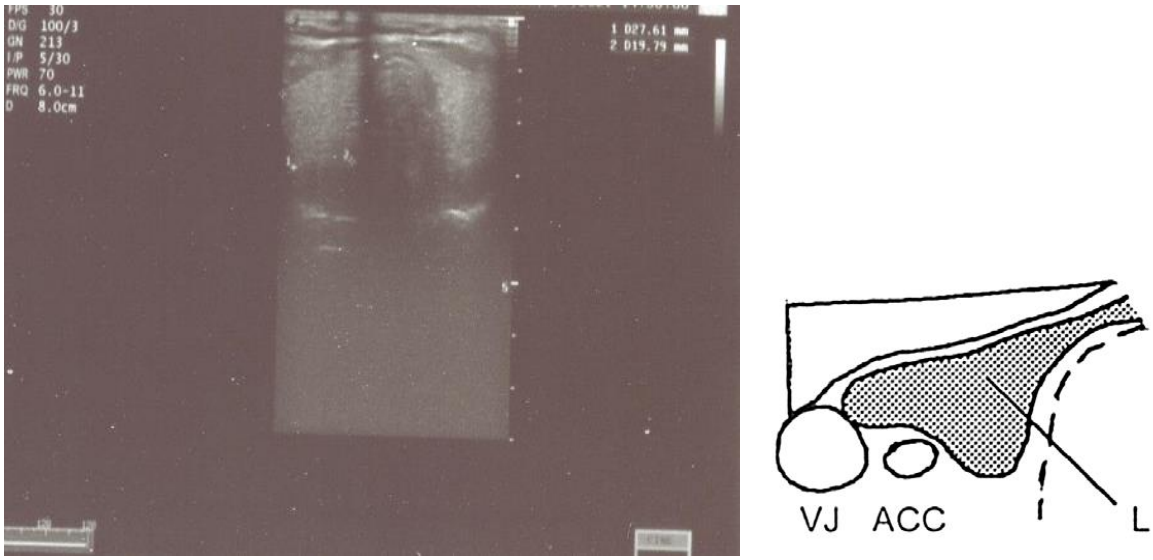


Fig. 7.2. Formă plată a glandei tiroide (ACC - artera carotidă comună, VJ - vena jugulară internă) (*original*)

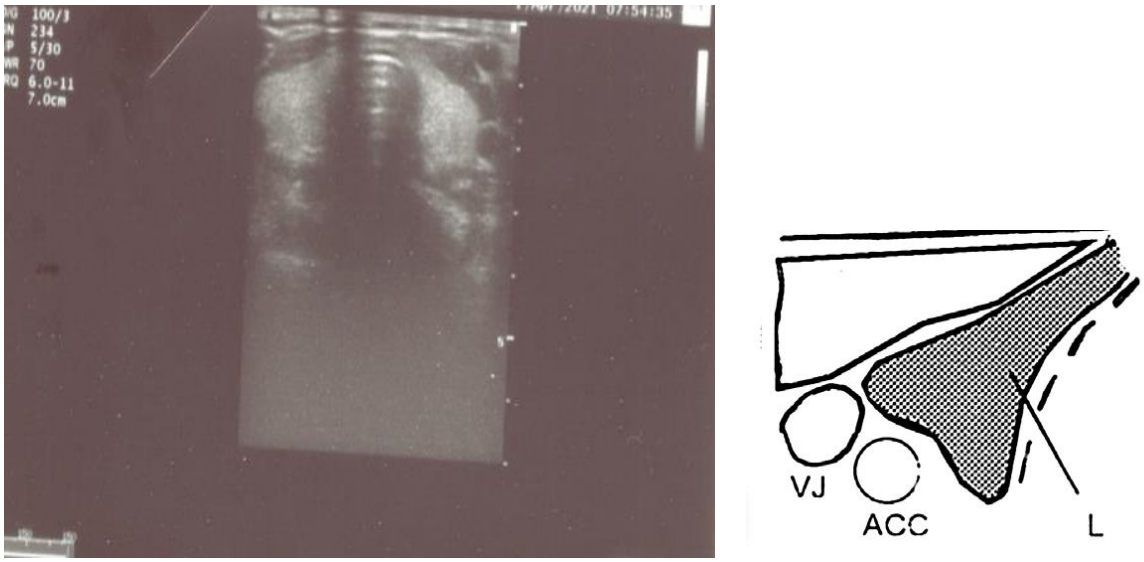


Fig. 7.3. Formă triunghiulară a glandei tiroide (ACC - artera carotidă comună, VJ - vena jugulară internă) (*original*)

Anexa 8. Tipurile de ecostructură

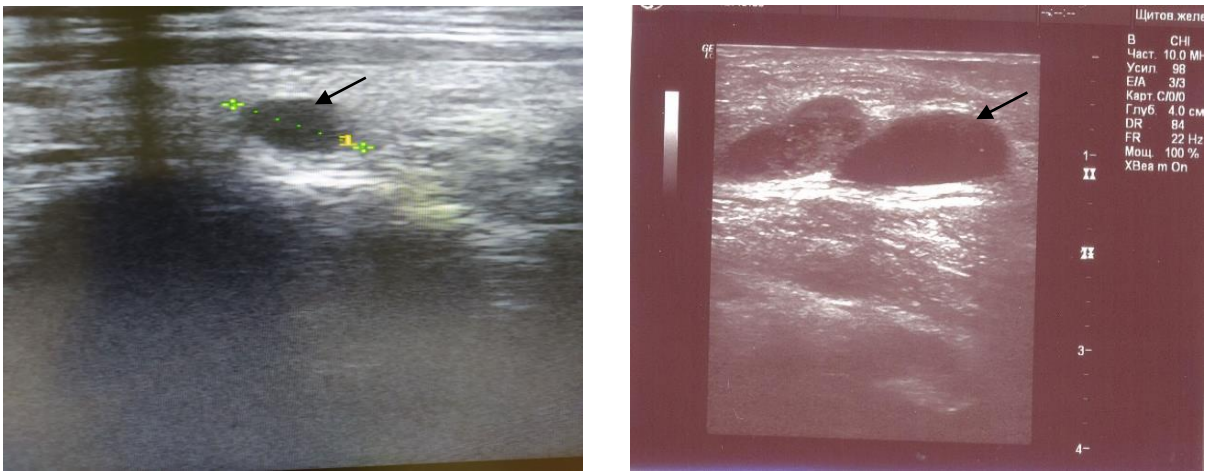


Fig. 8.1. Formaţiune transsonică circumscrisă (chist) (*original*)



Fig. 8.2. Imagine longitudinală a lobului tiroidian stâng. Prezenţa unei formaţiuni de tip solid hipoecogen cu calcificări fine (nodul) (*original*)

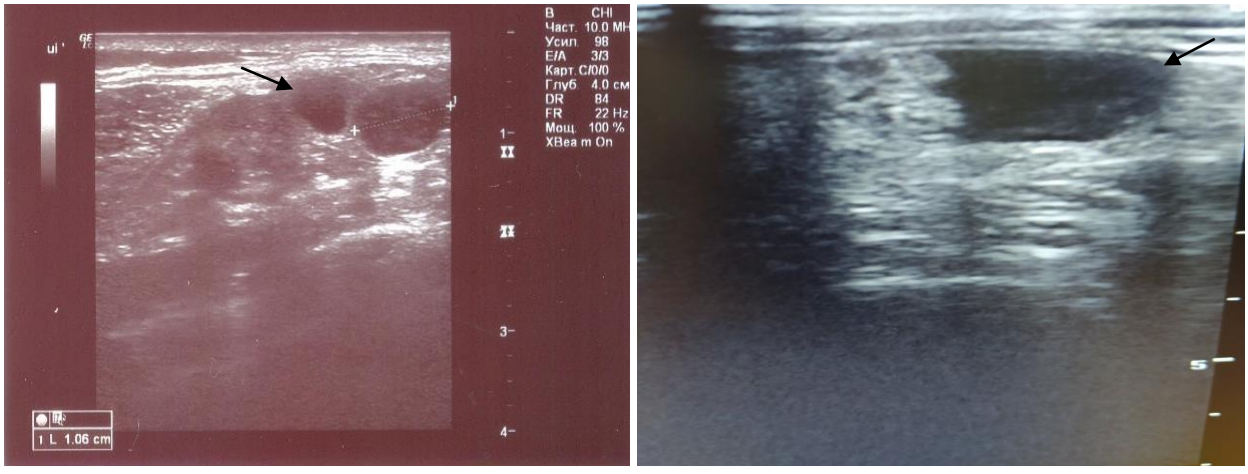


Fig. 8.3. Formaţiune de tip mixt a lobului drept (*original*)

Anexa 9. Clasificarea ecografică a formațiunilor nodulare în perioada pre-COVID-19

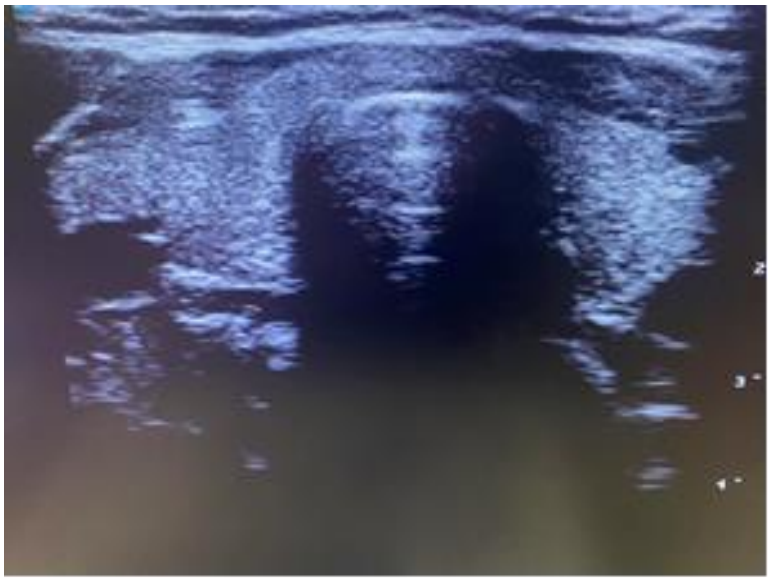


Fig. 9.1. Mărirea difuză a glandei tiroide fără formațiune (*original*)

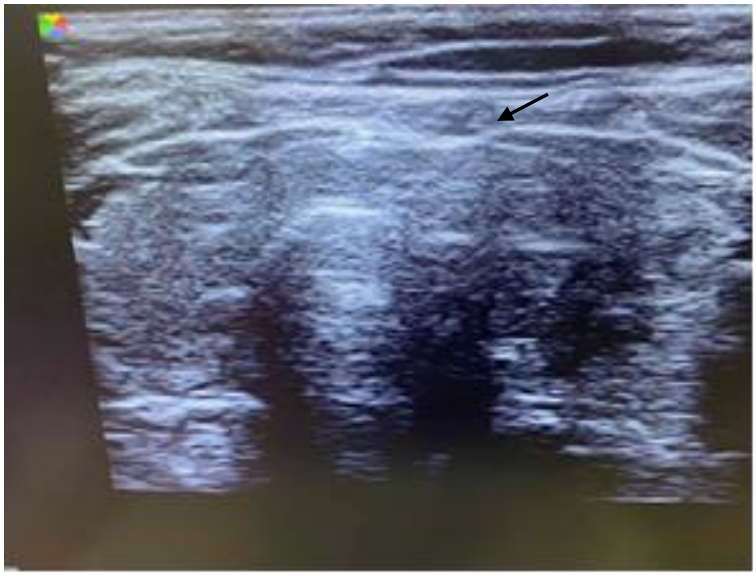


Fig. 9.2. Mărirea difuză în volum a glandei tiroide cu formațiune (*original*)

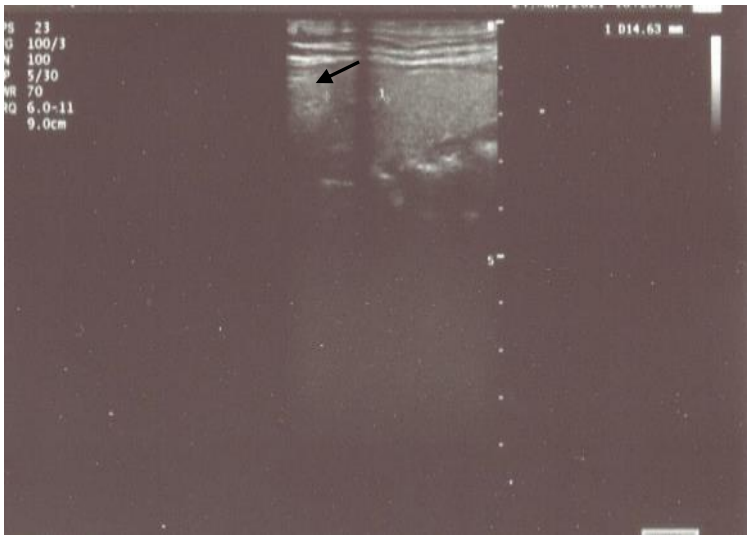


Fig. 9.3. Formațiune nodulară a glandei tiroide (*original*)

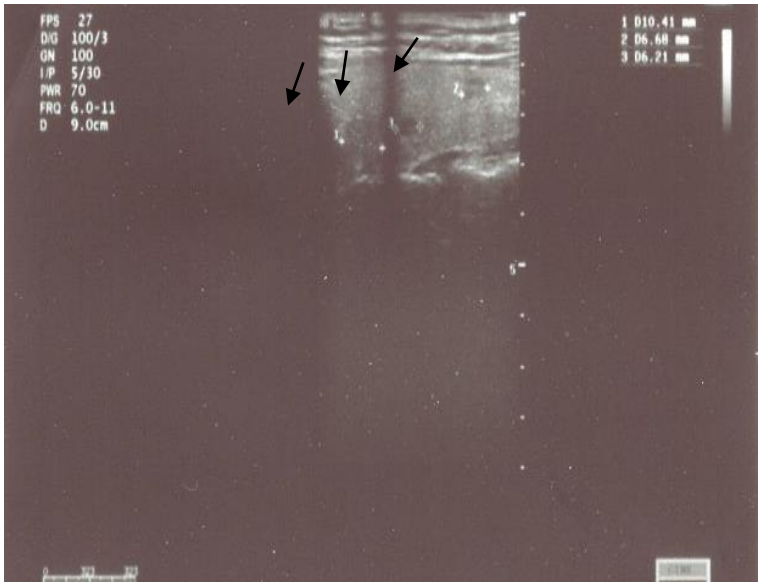


Fig. 9.4. Formațiuni nodulare a glandei tiroide (*original*)

Anexa 10. Osteoporoza la subiecții în perioada pre-COVID-19

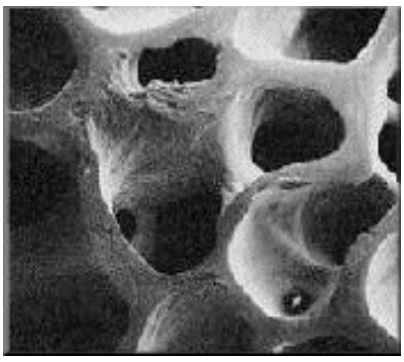
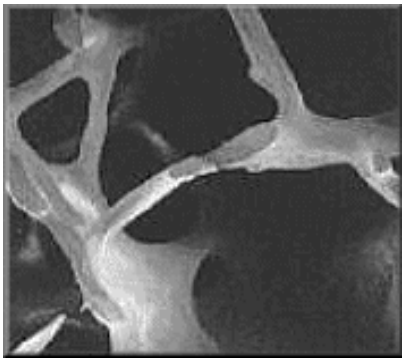
A  **B** 

Fig. 10.1. Microfotografia osului (A – os normal; B – os cu asteoporoză) [109]

Anexa 11. Avizul Comisiei de Etică a Cecetării științifice a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie

Proces verbal nr. 15 din 25.02.2021
Versiunea inițială a proiectului (bifați)...V.....
Modificări la versiunea inițială (bifați).....

AVIZUL COMISIEI DE ETICĂ A CERCETĂRII ŞTIINŢIFICE A INSTITUTULUI DE FIZIOLOGIE ŞI SANOCREATOLOGIE

DATE DE IDENTIFICARE ALE PROIECTULUI		
Titlul proiectului: *„Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-Covid-19”*		
Numele responsabilului principal de proiect: ***Mereuță Ion, dr. hab. șt. med., profesor universitar, director al IFS*** ***Cebotari Anghela, doctorand, cercetător asociat***		
Facultatea/Departamentul/Centrul de Cercetare ***Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Laboratorul Sănătate și biomedicină;*** ***AMT Botanica***		
Data începerii proiectului 25.02.2021	**Data finalizării proiectului 25**.02.2022	
Cerere de avizare	Nr…13……../…23.02.2021……..	
DOCUMENTE EVALUATE		
Solicitarea avizării cercetării		+
Formularul de informare al participanților ce urmează a fi incluse în studiu		+
Formularul de acceptare (acordul informat) al participanților ce urmează a fi incluse în studiu.		+
Protocolul proiectului de cercetare.		+
Alte documente (în caz de necesitate).		-
STUDIUL A FOST APROBAT		
☑ Da	☐ Nu	☐ Se aprobă, cu condiția asumarii modificărilor solicitate de Comisia de Etică a cercetării IFS

Președinte al Comisiei
dr.șt.biol., conf. **Leorda Ana**

Secretar **Ciochină Mariana**

Prezentul document a fost întocmit în două exemplare, din care unul se păstrează la Secretariatul comisiei, iar cel de-al doilea se înmânează responsabilului principal de proiect
Semnătura responsabilului principal .....Data 25.02.2021.....

Semnătura Dnei dr., conf. Leorda Ana o certific
Secretar științific interimar
al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie dr. Poleacova Lilia

Anexa 12. Brevet de invenție de scurtă durată



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1583**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Supliment alimentar fitoterapeutic pentru restabilirea eutiroidiei după infecția virală SARS-CoV-2**

Titular: **INSTITUȚIA PUBLICĂ INSTITUTUL DE FIZIOLOGIE ȘI SANOCREATOLOGIE A L MEC, MD**

Data depozit: **2021.04.14**

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările şi desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată

AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ * REPUBLICA MOLDOVA *

Director General

CHIŞINĂU

Anexa 13. Certificate de inovator



COPIE

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr 2813

Pentru inovatia cu titlul Metoda de diagnosti-
care a glandei tiroide cu USI.

Inovatia a fost înregistrată pe data de 06.04.1994
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
" Nicolae Testemitanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)
CEBOTARI ANGELA IACOB

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova

Data eliberării 05.05.1994

Semnătura autorizată

COPIE

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr 3000 "a"

Pentru inovaţia cu titlul Metoda de tratament al pitiriazisului verzicolor (raznoţvetnîi lişai).

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 30.12.95
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
" Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

CEBOTARI ANGELA IACOB

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu" Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova

Data eliberării 22.01.1996

Semnătura autorizată

Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 19

Pentru inovația cu titlul

Metoda biotipizată și individualizată de readaptare și reabilitare postoperatorie a subiecților cu cancer tiroidian

Inovația a fost înregistrată la data de 07.12.20
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Țîbîrnă Andrei, Fedaș Vasile, Cebotari Anghela

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța

L.Ș.

Data eliberării:
08 decembrie 2020

Ministerul Educației, Culturii și Cercetării
al Republicii Moldova

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie — Centrul de Inovare și Transfer Tehnologic

CERTIFICAT de INOVATOR

№ 2

Pentru inovația cu titlul

Criterii fiziologice, clinice și eco-morfologice de evidențiere a consecințelor reziduale ale maladiei Covid-19 asupra glandei tiroide.

Inovația a fost înregistrată la data de 22.02.2021
la Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

Se recunoaște calitatea de autor(i)

Cebotari Anghela

Director, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar Ion Mereuța

L.Ș.

Data eliberării:
23 februarie 2021

Republica Moldova

ASMM
Academia de Ştiinţe Medicale
din Republica Moldova
MJ nr. 1088 din 20.06.17

Centrul de Inovare
şi Transfer Tehnologic
"TOPMEDTEHNOLOGY"

CERTIFICAT
DE INOVATOR

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă și remediu de readaptare funcțional-fiziologică a glandei tiroide în perioada post-Covid-19

Inovaţia a fost înregistrată la data de **22.02.2021**
în Academia de Ştiinţe Medicale

Se recunoaşte calitatea de autori

Cebotari Anghela

Preşedinte al AŞMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Gheorghe ŢÎBÎRNĂ

Directorul Centrului AŞMM
Dr. hab., prof. univ., academician
Ion MEREUŢĂ

L.Ş.

Nr. 2

Data eliberării
23.02.2021

Anexa 14. Acte de implementare a rezultatelor ştiinţifice

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act CM Extramed confirmă implementarea rezultatelor științifice ale lucrării **„Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei toroide în perioada post-Covid-19”**, autor Cebotari Anghela. Metodologia de cercetare, cât și criteriile ecomorfologice ale glandei tiroide determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor speciaslişti ecografişti.

Director
CM Extramed,
dr. șt. med., conf. univ. Gațcan Ștefan

PROSANFAM SRL
Cod fiscal 1011606002814
Str. Dragos Voda, 12, or. Orhei, Republica Moldova
Tel. +373(235)31113
prosanfam@gmail.com

nr. 19/05 14.05.2021

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act CM Prosanfam confirmă implementarea rezultatelor științifice ale lucrării **„Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei toroide în perioada post-Covid-19”**, autor Cebotari Anghela. Metodologia de cercetare, cât și criteriile ecomorfologice ale glandei tiroide determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor speciaslişti ecografişti.

Director
CM Prosanfam,
dr. în med. Rotaru Ghenadie

REPUBLICA MOLDOVA

SC"Viomed-Cord"SRL
c/f 1005607002380, or. Floreşti
Str. Ştefan cel Mare nr.13
e-mail: viomedcord@gmail.com
Tel. 0250-24873

REPUBLIC OF MOLDOVA

JSC"Viomed-Cord"LLC
Floresti city, 1005607002380
Stefan cel Mare Street, nr.13
e-mail: viomedcord@gmail.com
Tel. 0250-24873

Nr. ieşire 111-21 din 14.05.2021

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ŞTIINŢIFICE

Prin prezentul act al Centrului Medical SC „Viomed-Cord " SRL confirmă implementarea rezultatelor ştiinţifice ale lucrării**„Particularităţi fiziologice şi eco-morfologice ale glandei toroide în perioada post-Covid-19"**, autor Cebotari Anghela. Metodologia de cercetare, cât şi criteriile ecomorfologice ale glandei tiroide determinate ştiinţific de către autor au fost şi sunt utilizate în activitatea practică a medicilor speciaslişti ecografişti.

Director al Centrului Medical
SC „Viomed-Cord " SRL Clima Serafima

ИНСТИТУЦИЯ ДЕ
ЫНВЭЦЭМЫНТ ДЕ СТАТ
"УНИВЕРСИТАТЯ ДЕ СТАТ
НИСТРЯНЭ" Т. Г. ШЕВЧЕНКО"

ДЕРЖАВНИЙ
ОСВІТНІЙ ЗАКЛАД
"ПРИДНІСТРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. Т.Г. ШЕВЧЕНКА"

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**"ПРИДНЕСТРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Т.Г. ШЕВЧЕНКО"**

АКТ

№ 4

от 20.05.2021

В Специализированный Научный Совет
по защите докторских диссертаций
при Институте физиологии
и санокреатологии

о внедрении результатов исследований Ангелы Чеботарь, включенных в материалы диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему: "**Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-Covid-19**".

Настоящим подтверждается, что результаты исследований Чеботарь Ангелы внедрены в курсы лекций дисциплин «Физиология регуляторных систем», «Актуальные проблемы физиологии» и «Основы медицинских знаний», которые читаются на кафедре физиологии и санокреатологии естественно-географического факультета Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко.

Декан естественно-географического
факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко,
к.б.н., доцент — С.И. Филипенко

ЕСТЕСТВЕННО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezentul act, colaboratorii Catedrei de Endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu" confirmă implementarea rezultatelor științifice ale lucrării **„Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-Covid-19"**, autor Cebotari Anghela. Metodologia de cercetare, cât și criteriile ecomorfologice ale glandei tiroide determinate științific de către autor au fost și sunt utilizate în activitatea practică a medicilor specialiști ecografiști și în cadrul activității didactice universitare.

Șef Catedră Endocrinologie
Dr. șt. med., conf. univ. Vudu Lorina

Semnătura Lorina Vudu
Confirm
Serviciul resurse umane USMF

ACT DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR ȘTIINȚIFICE

Prin prezenta, CMDTA-MJ confirmă implementarea rezultatelor științifice ale lucrării **"Particularități fiziologice și eco-morfologice ale glandei tiroide în perioada post-Covid-19"**, autor lucrare Cebotari Anghela. Metodologia de cercetare, cât și criteriile eco-morfologice ale glandei tiroide determinate științific de către autor, au fost și sunt utilizate în prezent, în practica medicilor cu competență în ultrasonografie.

DIRECTOR MEDIC-ȘEF CMDTA-MJ,
DR. VICTOR CONSTANTINICA

Centrul Medical de Diagnostic și Tratament Ambulatoriu
Str. Nerva Traian, nr. 6, Bl. M39 Sector 3
Bucuresti, Romania

Anexa 15. Certificate de participare la manifestări științifice și la cursuri de perfecționare

NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
NATIONAL BIOETHICS CENTER OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
VICTOR BABEȘ NATIONAL INSTITUTE OF PATHOLOGY, BUCHAREST, ROMANIA
P.SHUPYK NATIONAL UNIVERSITY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
INSTITUTE OF PHYSIOLOGY AND SANOCREATOLOGY, REPUBLIC OF MOLDOVA

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

AWARDED TO

Cebotari Angela

FOR PARTICIPATION AT THE 4TH EDITION OF SCIENTIFIC INTERNATIONAL CONFERENCE:

"HEALTH, MEDICINE AND BIOETHICS IN CONTEMPORARY SOCIETY: INTER AND MULTIDISCIPLINARY STUDIES"

CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA
OCTOBER 29-30, 2021
20 HOURS

VITALIE OJOVANU
PHD, ASSOC. PROFESSOR
CHAIR OF PHILOSOPHY AND BIOETHICS DEPARTMENT
NICOLAE TESTEMIȚANU SUMF

EMIL CEBAN
P MD, PHD, PROFESSOR
RECTOR *NICOLAE TESTEMIȚANU* SUMF

CERTIFICAT

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

se acordă dnei Anghela CEBOTARI,
pentru participarea în cadrul Conferinței științifice naționale
cu participare internațională

„INTEGRARE PRIN CERCETARE ȘI INOVARE",
dedicată aniversării a 75-a USM

Rector
Igor ȘAROV, dr., conf.univ.

75

UNIVERSITATEA DE STAT
DIN MOLDOVA

Chișinău, 10-11 noiembrie 2021



UNIVERSITATEA DE STAT „ALECU RUSSO" DIN BĂLȚI

CERTIFICAT

Prin prezentul se confirmă participarea

dnei (dlui) **Anghela CEBOTARI**

la CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

TRADIȚIE ȘI INOVARE

ÎN CERCETAREA ȘTIINȚIFICĂ,

EDIȚIA a X-a

8 octombrie 2021

Rector
dr., conf. univ. **Natalia GAȘIȚOI**

Prorector pentru activitatea științifică
și relații internaționale,
dr., conf. univ. **Valentina PRIȚCAN**



СТАБІЛЬНІСТЬ • ДОСКОНАЛІСТЬ • ВІДДАНІСТЬ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

СЕРТИФІКАТ

УЧАСНИКА № З 010 059 - 2021

Організаційний комітет підтверджує, що

Чеботарь Ангела
(ПІБ)

№ диплому: _____ Спеціальність: _____

Місце роботи: Институт Физиологии и санокреатологии

Брав(ла) участь у роботі IX Міжнародного симпозіуму з біоетики
«Здоров'я, медицина та філософія: стратегії виживання»
(в онлайн режимі)
15-16 квітня 2021 року, м. Київ
в якості доповідача

Відповідно до критеріїв нарахування балів безперервного професійного розвитку, визначених наказом МОЗ України від 22.02.2019 446, нараховано 30 балів.
Науковий медичний форум внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій,
які проводитимуться у 2021 році, узгодженому в НАМН України та затвердженому МОЗ України, до розділу «Симпозіуми»

Ректор
академік НАМН України
професор Юрій ВОРОНЕНКО

ISSN 2320-5407

International Journal Of Advanced Research

www.journalijar.com

A CrossRef Indexed Journal

Impact Factor: 7.08
CrossRef DOI
10.21474/IJAR01

IJAR APPROVED

Certificate of Publication

This is Certify that

Prof./Dr./Mr./Miss ***A. Cebotari*** has contributed a paper as author / Co-author to title ***PHYSIOLOGICAL AND ECHO-MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE THYROID GLAND IN THE PRE- AND POST-COVID-19 PERIOD*** and has got published in Vol ***9***, Issue ***Aug***, ***2021***. The Editor in chief and the Editorial Board appreciate the intellectual contribution of the author / Co-author.

Editor Chief

Managing Editor

Publisher

Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием
"Актуальные вопросы реабилитации в медицине и спорте"

VIII 16 июня 2020

Россия, Ивановская область

СКФНКЦ ФМБА России
Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр

ФМБА России
Федеральное медико-биологическое агентство

Решма Медицинский центр

СЕРТИФИКАТ

участника VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Актуальные вопросы реабилитации в медицине и спорте»

выдан

Ангела Чеботарь

продолжительность конференции - 6 часов

главный врач ФГБУЗ «Медицинский центр «Решма» ФМБА России, к.м.н. **М.В. Кизеев**





NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

DEPARTMENT OF PHILOSOPHY AND BIOETHICS
NATIONAL BIOETHICS CENTER OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
ASSOCIATION FOR PHILOSOPHY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
ANTIDOPING ACADEMY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

CERTIFICATE OF PARTICIPATION

AWARDED TO

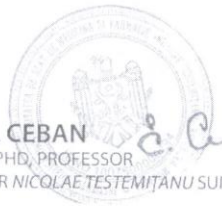
Ангела Чеботарь

FOR PARTICIPATION AT THE 3RD EDITION OF SCIENTIFIC INTERNATIONAL CONFERENCE:

**"HEALTH, MEDICINE AND BIOETHICS IN CONTEMPORARY SOCIETY:
INTER AND MULTIDISCIPLINARY STUDIES"**

3RD EDITION

CHIȘINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA
NOVEMBER 6-7, 2020
20 HOURS



VITALIE OJOVANU
PHD, ASSOC. PROFESSOR
CHAIR OF PHILOSOPHY AND BIOETHICS DEPARTMENT
NICOLAE TESTEMIȚANU SUMF

EMIL CEBAN
P MD, PHD, PROFESSOR
RECTOR *NICOLAE TESTEMIȚANU* SUMF



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "IULIU HAŢIEGANU" CLUJ-NAPOCA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" CHIŞINĂU

SOCIETATEA DE ULTRASONOGRAFIE ÎN MEDICINĂ ŞI BIOLOGIE DIN REPUBLICA MOLDOVA

CERTIFICAT
DE PARTICIPARE

Seria MRI, codul XIX, nr. 76

Se acordă Angela Cebotari

pentru participare la

Simpozionul

"ŞCOALA DE ULTRASONOGRAFIE CLUJ-CHIŞINĂU"

19-20 aprilie 2019

Conform ordinului MSMPS din RM nr. 457 din 10 aprilie 2019

Ore de Educaţie Medicală Continuă: 13 credite

Prof. Dr. **Radu BADEA**
Disciplină Imagistică Medicală,
Departament Ultrasonografie - IRGH "Octavian Fodor".
Director Consiliu pentru Studii Universitare de Doctorat
UMF "Iuliu Haţieganu"

Prof. Dr. **Sorin DUDEA**
Şef Catedra de Radiologie,
Clinica de Radiologie Spit. Judeţean Cluj-Napoca
UMF "Iuliu Haţieganu"

Prof. univ, Acad, Dr. hab. şt. med, **Ion ABABII**
Rector USMF „Nicolae Testemiţanu"

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"IULIU HAŢIEGANU"
CLUJ-NAPOCA

SOCIETATEA
DE ULTRASONOGRAFIE
ÎN MEDICINĂ ŞI BIOLOGIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIŢANU"
CHIŞINĂU

CERTIFICAT
de participare

se acordă

doamnei Angela CEBOTARI

pentru participare la

SIMPOZIONUL
"ŞCOALA DE ULTRASONOGRAFIE CLUJ-CHIŞINĂU"

20 - 21 aprilie 2018, Chişinău

Prof. Dr. **Radu BADEA**
Disciplină Imagistică Medicală,
Departament Ultrasonografie - IRGH "Octavian Fodor".
Director Consiliu pentur Studii Universitare de Doctorat
UMF "Iuliu Haţieganu"

Prof. univ, Acad, Dr. hab. şt. med, **Ion ABABII**
Rector USMF „Nicolae Testemiţanu"

Prof. Dr. **Petru MIRCEA**
Director Departament Medicină Internă
UMF "Iuliu Haţieganu"

Prof. Dr. **Sorin DUDEA**
Şef Catedra de Radiologie,
Clinica de Radiologie Spit. Judeţean Cluj-Napoca
UMF "Iuliu Haţieganu"

*seria **MRI**, cod **XVIII**, nr. **44***
conform dispoziţiei USMF „Nicolae Testemiţanu", nr. 181-A din 18.04.2018
Ore de Educaţie Medicală Continuă: 13 credite

CERTIFICAT
de participare

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIŢANU"
CHIŞINĂU

WORLD FEDERATION
FOR ULTRASOUND
IN MEDICINE AND BIOLOGY

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"VICTOR BABEŞ"
TIMIŞOARA

UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
CRAIOVA

SOCIETATEA
DE ULTRASONOGRAFIE
ÎN MEDICINĂ ŞI BIOLOGIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA

se acordă

doamnei Angela CEBOTARI

pentru participare la
al II-lea WORKSHOP AL WFUMB CENTRULUI
DE EDUCAŢIE ÎN ULTRASONOGRAFIE CHIŞINĂU

"ULTRASONOGRAFIA
GLANDEI TIROIDE ŞI GLANDEI MAMARE"

24 - 25 noiembrie 2017, Chişinău

Prof. Dr. **Ioan SPOREA**
Director Centrul de Formare în Ultrasonografie
UMF „Victor Babeş" Timişoara
WFUMB Center of Excellence

Dr.şt.med. **Aristida GEORGESCU**
medic primar Radiologie-Imagistică Medicală
UMF Craiova

Prof. univ, Acad, Dr. hab. şt. med, **Ion ABABII**
Rector USMF „Nicolae Testemiţanu"

Conf. Dr. **Dana STOIAN**
medic primar endocrinolog
disciplina Endocrinologie
UMF „Victor Babeş" Timişoara

*seria **MRI**, cod **XVII**, nr. **28***
conform dispoziţiei USMF „Nicolae Testemiţanu" din RM nr. 429-A din 22.11.2017
Ore de Educaţie Medicală Continuă: 10 credite

BIOPTRON®
LIGHT THERAPY SYSTEM By Zepter Group

Certificate of Attendance

Awarded to

PhD/MD Cebotari Angela

In recognition of participation in the BIOPTRON Seminar entitled

Symposium on the use of BIOPTRON Light Therapy Applications in Medicine with International Participation

zepter INTERNATIONAL MEDICAL

Symposium Chairman

Sanja Vranic

Chisinau, Moldova, May 22nd 2008

Dr. Sanja Vranic, BIOPTRON AG



ZEPTER INTERNATIONAL MOLDOVA

BIOPTRON®
LIGHT THERAPY SYSTEM By Zepter Group

BRAND ZEPTER MEDICAL

CERTIFICAT DE PARTICIPARE

SE ACORDĂ Cebotari Angela

Pentru participare la I conferinţă

„Terapia cu lumina – Bioptron-2008 ”
cu participare internaţională

SE CREDITEAZĂ CU 8 ORE
22.05.2008

Director General
Zepter International Moldova
Sinisa Stevanovic

Director Brand Medical
Zepter International Moldova
Doctor în biologie, conferenţiar
Valentina Andronic

Director a IMSP ICŞDOSM şi C
Profesor cercetător,
Doctor habil., st. med.
Liudmila Eţco



CERTIFICAT
de participare

Se acordă **Dr. Cebotari Angela**

Pentru participare la Cursul internaţional cu tema: "Actualităţi în ultrasonografie"

Chişinău,09-10 iulie 2010

20 ore de instruire medicală continuă

Prof. Dr. Hab. Med. Ion Ababii
Rector USMF
"Nicolae Testemiţanu"
Chişinău

Prof. Dr. Constantin Ciuce
Rector UMF
"Iulius Haţieganu"
Cluj-Napoca

Dr. m. Vasile Ţurcanu
Preşedintele Societăţii de
Ultrasonografie în Medicină
şi Biologie, R. Moldova

Prof. Dr. Radu Badea
Prof. Dr. Sorin Dudea
Codirectori ai Centrului de
Educaţie şi Cercetare în
Ultrasonografie al UMF
"Iuliu Haţieganu"
Cluj-Napoca

Republica Moldova **Chişinău 2010**



CERTIFICAT
de participare

Se acordă **Cebotari Angela**

Pentru prticiparea la cursul "Probleme actuale ale diagnosticului ecografic prenatal"

Chişinău, 12-13 iunie 2008.

20 ore de instruire medicală continuă

Ion Ababii,
Academician al AS. RM,
Profesor universitar,
rector USMF N.Testemiţanu

Dhm, prof. Mihail Medvedev,
Preşedintele Asociaţiei Medicilor Diagnostic
Ultrasonografic în Perinatologie
şi Ginecologie din Rusia.

Dr. m. Vasile Ţurcanu
Preşedintele Societăţii de
Ultrasonografie în Medicină
şi Biologie, R. Moldova



CERTIFICAT
de participare

Se acordă **Cebotari Angela**

pentru participarea la cursul

"Posibilitățile contemporane ale ultrasonografiei în diagnosticul patologiei oncologice "

Chișinău, 20-21 noiembrie 2008

20 ore de instruire medicală continuă

Ion Ababii,
Academician al AS. RM,
Profesor universitar,
rector USMF N.Testemițanu

Dr.m.Larisa Mitina
„Institutul de cercetări științifice
în oncologie P.A.Gherțen",
conf. Catedra de Diagnostic Radiologic
al Institutului de Perfecționare din Rusia.

Dr.m.Viktor Kazakevici
„Institutul de cercetări științifice
în oncologie P.A.Gherțen",
conf. Catedra de Diagnostic Radiologic
al Institutului de Perfecționare din Rusia.

Dr. m. Vasile Țurcanu
Președintele Societății de
Ultrasonografie în Medicină
și Biologie, R. Moldova


CERTIFICAT
de participare
Se acordă d-nei/d-lui Dr. Cebotari Angela
Pentru participare la Cursul Precongres cu tema: "Actualităţi în ultrasonografia generală"
Chişinău, 19-20 iulie 2007
Ore de Educaţie Medicală Continuă: 16 ore
Prof. Dr. Nicolae Eşanu
Rector interimar al USMF
"Nicolae Testemiţanu"
Chişinău
Prof. Dr. Marius Bojiţă
Rector UMF
"Iulius Haţieganu"
Cluj-Napoca
Prof. Dr. Radu Badea
Conf. Dr. Sorin Dudea
Codirectori ai Centrului de
Educaţie şi Cercetări în
Ultrasonografieal UMF
" Iuliu Haţieganu"
Cluj-Napoca
Dr. m. Vasile Ţurcanu
Preşedintele Societăţii de
Ultrasonografie în Medicină
şi Biologie, R. Moldova

DECLARAŢIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Cebotari Anghela declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Cebotari Anghela

Semnătura

Data _____

CV-UL CANDIDATULUI



Nume, prenume: CEBOTARI Anghela

Data, locul naşterii: 09.05.1956, r. Florești, s. Izvoare.

Cetăţenia: Republica Moldova.

Studii: 1985-1986 – Diplomă de internatură (rezident), specialitatea – medic terapeut. Universitatea de Medicină, Spitalul Republican

1978-1985 – Diplomă de studii superioare, profil – Medicina generală. Universitatea de Stat de Medicină din mun. Chișinău

1971-1974 – Diplomă de studii medii, profil – Farmacist. Școala medicală de bază din mun. Chișinău

1994-1998 – Studii prin doctorat la specializarea „Radiodiagnostic si radioterapie". Universitatea de Stat de Medicină din mun. Chișinău

Stagii de perfecţionare:

18.11.2019 – ultrasonografia în ginecologie.

11.09.2013 – actualități în giagnosticul cavității abdominale.

09.03.2010 – ecografie în urgențele medico-chirurgicale.

18.09.2009 – managementul în sănătate.

10.20.2007 – ecografie în obstetrică - ginecologie și perinatalogie.

03.03.2003 – ecografia în urgențele chirurgicale.

25.02.2003 – diagnosticul ecografic al patologiilor organilor interne și superficiale.

20.05.1992 – imagistică generală.

Domeniile de interes ştiinţific: medicină, ecografie, fiziologie umană.

Participări în proiecte ştiinţifice naționale și internaționale:

2020-2021 – Produse inovative pentru combaterea şi atenuarea impactului pandemiei cu virusul SARS-CoV-2.

2021-2022 – Tehnologii digitalizate în monitorizarea procesului reabilitării fiziologice post-COVID-19.

Participări la manifestări ştiinţifice (naţionale şi internaţionale):

1999 – Conferința a IV-a științifică internațională. Filozofie, medicina, ecologie, Franța

1998 – Conferința anuală ale Universității Libere și Independente din Moldova.

1997 – Conferința științifică internațională, despre unele probleme în organizarea asistenței medicale a populației, Romania.

1995 – Simpozionul național de endocrinologie și al XII-lea Simpozion de endocrinologie clinică, Iași.

2008 – Simpozionul privind utilizarea aplicațiilor de terapie cu lumină Bioptron în medicină cu participare internațională, Chișinău.

2008 – I Conferință „Terapia cu lumina – Bioptron – 2008" cu participare internațională (Chișinău, 2008);

2018 – Simpozionul „Școala de ultrasonografie Cluj-Chișinău", Chișinău.

2019 – Simpozionul „Școala de ultrasonografie Cluj-Chișinău", Chișinău.

2021 – Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare", Chișinău.

2021 – Conferinţa Națională Ştiinţifico-Practică cu participare internațională „Medicina personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii", Chișinău.

2021 – Simpozionul științific național cu participare internațională „Biotehnologii moderne – soluții pentru provocările lumii contemporane", Chișinău.

2021 – Conferința științifică cu participare internaţională „Tradiţie şi inovare în cercetarea ştiinţifică", Bălți.

Lucrări ştiinţifice publicate: 13, dintre care:

Monografii – 2

Articole în reviste din străinătate recunoscute – 1;

Articole în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil – 3;

Articole în culegeri științifice – 5;

Comunicări ştiinţifice la foruri de specialitate – 2.

Apartenenţă la societăţi/asociaţii ştiinţifice naţionale şi internaţionale:

Membru al Asociației ecografiștilor din Republica Moldova

Membru al Asociației ecografiștilor din România

Cunoaşterea limbilor:

Română (maternă), rusă (fluent), franceza (mediu).

Date de contact: Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Republica Moldova, Chișinău, str. Academiei 1, MD 2028, tel.: 079203329, e-mail: angelica.cebotari9@gmail.com