

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.146-005.6-08(043.2)

SOCHIRCĂ MARCEL

**REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ ALE
TRATAMENTULUI TROMBOZELOR VENOASE PROFUNDE
ÎN SISTEMUL VENEI CAVE INFERIOARE**

321.13 – CHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată la Catedra Chirurgie generală-semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Conducător științific:

Guțu Evghenii, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Referenți oficiali:

Anghelici Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, șef al Laboratorului Hepatochirurgie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Radu Daniela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Clinica 1 Chirurgie, UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România

Componența consiliului științific specializat:

Rojnoveanu Gheorghe, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Jalbă Alexandru, secretar științific, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Mișin Igor, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

Suman Serghei, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Bernaz Eduard, membru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Vasiliev Andrei, membru, doctor în științe medicale

Susținerea va avea loc la 22.01.2020, ora 14:00 în ședința Consiliului științific specializat D 321.13-135 din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău 2004).

Teza de doctor poate fi consultată la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” și pe pagina web a Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la ____ decembrie 2019.

Secretar științific

al Consiliului științific specializat:

dr. șt. med., conferențiar universitar

Jalbă Alexandru

Conducător științific:

dr. hab. șt. med., profesor universitar

Guțu Evghenii

Autor:

Sochircă Marcel

CUPRINS

Reperle conceptuale ale cercetării	2
Conținutul tezei	6
1. Aspectele clinico-diagnostice și managementul trombozei venelor profunde	6
2. Material clinic și metode de cercetare	6
2.1. <i>Design</i> -ul general al studiului. Caracteristicile demografice și clinice ale bolnavilor	6
2.2. Metode de examinare și tratament a bolnavilor cu TVP	7
2.3. Metode de evaluare a rezultatelor tratamentului TVP	8
3. Prezentarea clinică și diagnosticul trombozei venelor profunde ale extremităților inferioare	9
3.1. Valoarea metodelor clinice și imagistice de examinare în diagnosticarea TVP	9
3.2. Prezentarea clinică a pacienților cu TVP și rolul metodelor paraclinice auxiliare de diagnostic	12
3.3. Factorii de risc și particularitățile imagistice ale formei flotante a TVP	12
4. Managementul curativ în tromboza venelor profunde ale extremităților inferioare	14
4.1. Conduita terapeutică și tratamentul anticoagulant inițial	14
4.2. Tratamentul pacienților cu forma flotantă a TVP	15
4.3. Tratamentul de durată și extins al TVP	18
5. Rezultatele precoce și la distanță, complicațiile și consecințele hemodinamice ale tratamentului TVP	18
5.1. Rezultatele precoce și complicațiile tratamentului TVP	18
5.2. Rezultatele imagistice la distanță după suportarea TVP	20
5.3. Factorii clinici și legați de managementul TVP ce corelează cu dezvoltarea și severitatea SPT	21
Concluzii generale	23
Recomandări practice	23
Bibliografie selectivă	24
Lista publicațiilor autorului la tema tezei	25
Adnotare (Română, Rusă, Engleză)	26

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei și importanța problemei. Tromboza venelor profunde (TVP) în sistemul venei cave inferioare rămîne a fi o problemă medicală semnificativă, grație incidenței constant elevate în ultimul deceniu (circa 1:1.000 populație matură/anual) și a morbidității și mortalității înalte cu care se asociază complicațiile evolutive ale acesteia [1]. Doar în SUA peste 250.000 de persoane sunt afectate anual, deși cifra oficială se crede a fi depășită cu mult [2]. Astfel, Heit et al. (2002) au înregistrat recent peste 900.000 cazuri de TVP și aproape 300.000 cazuri de deces prin tromboembolia arterei pulmonare (TEAP) doar într-un centru medical [3]. Incidența bolii tromboembolice venoase o depășește pe cea a infarctului miocardic și a ictusului cerebral, iar numărul anual de decese corelate cu TVP și complicațiile acesteia este mai mare decît cel cauzat de cancerul mamar și HIV/SIDA, considerate împreună [4].

Diagnosticul clinic al TVP în majoritatea cazurilor nu este relevant și necesită confirmare prin examinări paraclinice de laborator și/sau instrumentale (duplex scanarea sistemului venos). Din aceste considerente recent au fost propuse variate testări adiționale precum scorul de probabilitate pre-test, evaluarea D-dimer-ului etc. În același timp, valoarea examinărilor respective în variate circumstanțe clinice (sarcină, proces inflamator concomitent, intervenții în antecedente pe extremitatea afectată etc.) rămîne incertă. Mai mult ca atît, în circa 25% cazuri TVP poate evolua asimptomatic, cu dezvoltarea ulterioară însă a semnelor clinice de insuficiență venoasă cronică.

Complicația evolutivă precoce a TVP reprezintă TEAP, cu o incidență anuală estimată la aproximativ 1:2.000. De remarcat, că circa 1/3 din episoadele respective rezultă în urma TVP recurente, și tot 1/3 din cazuri se dezvoltă la pacienții chirurgicali. Mai mult, TEAP poate surveni chiar și la pacienții cu TVP asimptomatică [5]. Este important, că riscul progresiei proximale a trombozei și cel al recurenței va persista și nu poate fi prognozat cu certitudine chiar și în pofida unui management curativ complex, condus conform recomandărilor specificate în diverse ghiduri.

Sechela tardivă a TVP ce se dezvoltă în pînă la 50% cazuri este reprezentată de sindromul posttrombotic (SPT). Ultimul este remarcat la circa 400.000 – 500.000 dintre pacienții cu ulcere trofice ale membrelor inferioare din SUA, și 6-7 milioane dintre pacienții cu manifestări severe ale insuficienței venoase cronice [6].

Tratamentul TVP este foarte diversificat, cu selectarea metodei preferențiale pentru fiecare pacient în parte în funcție de vîrsta subiectului, durata trombozei, comorbidități asociate, dar și tradițiile clinicii sau programele instituționale de tratament, nu rareori fiind influențată și de factori subiectivi, precum predispunerea spre cooperare a bolnavului sau accesibilitatea unei sau altei metode. Tradițional, medicația antitrombotică este cel mai frecvent prescrisă, cu administrarea heparinelor nefracționate sau, de preferință, a celor cu masă moleculară mică. Totodată, durata optimă a tratamentului anticoagulant variază mult și nu este bine protocolată. La fel, rezultatele la distanță ale tratamentului TVP în funcție de durata terapiei nu sunt bine cunoscute. În unele centre medicale este activ promovat tratamentul intervențional al TVP, precum tromboctomia mecanică sau farmaco-mecanică, plasarea cava-filtrului cu realizarea trombolizei [2]. Tratamentul chirurgical este preferabil în formele proximale (tromboze iliofemorale), la un pacient tînăr, cu o adresare precoce de la debutul episodului trombotic. O formă particulară a trombozei profunde este așa-numita tromboză flotantă, recunoscută ca fiind una cu potențial emboligen crescut. În formele respective sunt practicate uneori ligaturarea/plicația axului venos magistral. Rezultatele postoperatorii precoce sunt satisfăcătoare, cu prevenirea sigură a dezvoltării TEAP. În același timp, beneficiile tardive ale

tratamentului invaziv (îndeosebi după ligaturarea venoasă), adică diminuarea ratei și severității SPT, comparativ cu cel conservator la această subgrupă de bolnavi nu este studiată suficient.

Rezumând, boala tromboembolică venoasă și complicațiile pe care le comportă este asociată cu o morbiditate și mortalitate foarte înaltă, iar costurile legate de tratamentul pacienților respectivi, precum și de perioada extinsă de incapacitate de muncă aduc prejudicii socio-materiale semnificative chiar și în statele economic dezvoltate. Eficacitatea clinică a diverselor abordări curative și modificările hemodinamice la variate intervale de timp în funcție de diverși indici antropometrici (vârstă, gen, masă corporală etc.), metoda curativă aplicată (tratament conservator sau chirurgical), durata și dozajul remediilor medicamentoase, medicația asociată (acid acetilsalicilic, statine, antiinflamatorii nonsteroidiene etc.), modalitatea și durata terapiei compresionale nu este bine reflectată în literatura medicală de specialitate și, respectiv, nu este bine cunoscută de societatea medicală și necesită studii suplimentare.

Scopul lucrării. Optimizarea conduitei diagnostic-curative la pacienții cu tromboza venelor profunde în sistemul venei cave inferioare în baza determinării factorilor cu impact negativ asupra rezultatelor precoce și la distanță ale tratamentului.

Obiectivele lucrării:

1. Stabilirea factorilor cu potențial impact asupra rezultatelor la distanță după suportarea TVP a membrelor inferioare.
2. Studiarea particularităților clinico-hemodinamice ale evoluției TVP în funcție de tipul, promptitudinea inițierii și durata tratamentului anticoagulant.
3. Evidențierea impactului regimului de activitate a pacientului cu TVP pe durata spitalizării, a medicației asociate (antiplachetare, remedii antiinflamatorii nonsteroidiene) și terapiei compresionale asupra rezultatelor tratamentului.
4. Analiza comparativă a eficacității și siguranței tratamentului conservator și chirurgical la pacienții cu forma flotantă a trombozei venoase.

Metodologia generală a cercetării. A fost realizat un studiu clinic retro-prospectiv de cohortă orientat întru identificarea predictorilor finalului nefavorabil al tratamentului TVP. Lotul pacienților cu sindrom posttrombotic al membrelor inferioare a fost comparat cu cel al subiecților fără date clinice la distanță de insuficiență venoasă cronică severă. În acest mod a fost posibilă identificarea factorilor cu influență asupra riscului dezvoltării sechelelor tardive ale TVP în bazinul venei cave inferioare. Persoanele au fost recrutate în studiu prin analiza retrospectivă a registrului instituțional al pacienților cu afecțiuni vasculare venoase, criteriul de includere fiind diagnosticul de TVP confirmată imagistic. Etapa retrospectivă a cercetării a permis analiza structurii patologiei studiate, particularităților clinico-imagistice ale trombozei, variantelor utilizate de tratament, complicațiilor și rezultatelor precoce ale acestuia. Ulterior subiecții au fost contactați (telefonice sau prin poștă) și invitați pentru examinarea clinico-instrumentală a sistemului venos, precum și evaluarea calității vieții. În baza rezultatelor examenului la distanță au fost identificate și formate două loturi de pacienți – cu și fără sindrom posttrombotic, acesta fiind indicatorul principal în aprecierea rezultatelor tardive ale tratamentului. La următoarea etapă a studiului s-a efectuat analiza ratei de expunere a subiecților cu finalul pozitiv și negativ al tratamentului la un grup vast de factori predictivi (factori demografici, factori etiopatogenetici, parametrii specifici ai managementului curativ aplicat). Prin analiza statistică a datelor obținute a fost măsurat impactul fiecărui factor analizat în parte asupra dezvoltării sindromului posttrombotic, prin determinarea valorilor: raportului cotelor (*odds ratio* - OR), riscului

relativ (*relative risk* - RR). Factorii cu impact semnificativ stabilit, ulterior au fost supuși evaluării în ansamblu prin utilizarea analizei multivariaționale.

Design-ul și metodologia studiului au fost avizate pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Decizia nr.11 din 20.06.2014).

Noutatea științifică. S-a identificat, că examenul clinic în cazurile suspecției de TVP posedă o valoare diagnostică insuficientă.

S-a stabilit, că pentru a spori acuratețea diagnosticului TVP examenul obiectiv trebuie suplinit cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton. Într-o elevare a sensibilității diagnosticului trebuie utilizat scorul Wells modificat; specificității – scorul Wells; iar a valorii predictive pozitive – scorul Hamilton. S-a demonstrat, că aprecierea semnelor clinice Homans și Moses – gest practicat încă pe larg în practica medicală autohtonă, nu posedă valoare diagnostică dovedită și, respectiv, nu trebuie să fie obligatorie. Și invers, utilizarea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton permite o diferențiere mai corectă a subiecților cu și fără TVP. S-a stabilit, că în cazurile indisponibilității de moment a examenului sistemului venos al extremităților inferioare prin duplex scanare, trebuie efectuată USG prin compresie în două puncte (inclusiv și de către un medic nespecialist în domeniul imagisticii) ce permite stratificarea prealabilă a pacienților cu TVP versus fără TVP, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului la bolnavii cu tromboză.

S-a demonstrat, că atunci când se pledează pentru anticoagularea bolnavilor cu TVP cu warfarină doza inițială trebuie să constituie 5-7,5 mg/zi – ceea ce asigură o anticoagulare optimă în proporție comparabilă cu cea observată după prescrierea dozelor mai mari, asociindu-se însă cu o rată semnificativ mai redusă de anticoagulari excesive.

S-a stabilit, că administrarea acidului acetilsalicilic la pacienții aflați sub tratament anticoagulant sporește rata complicațiilor cu caracter hemoragic, iar administrarea aspirinei în doza de 500 mg/zi necesită a fi evitată. S-a demonstrat, că la pacienții tratați cu anticoagulanți pentru TVP a membrelor inferioare prescrierea în asociere a aspirinei și antiinflamatoarelor non-steroidiene sporește esențial frecvența complicațiilor hemoragice și, prin urmare, trebuie exclusă.

A fost pus în evidență faptul, că regimul la pat nu reprezintă o recomandare obligatorie pentru bolnavii cu TVP în faza inițială, iar mobilizarea precoce nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar și urmează a fi încurajată.

S-a demonstrat, că localizarea în vena cavă inferioară sau vena femurală comună a apexului trombotic flotant predispune mai frecvent spre persistența ori amplificarea mișcărilor oscilatorii în pofida terapiei anticoagulante. Fixarea apexului flotant către peretele venos în asemenea cazuri poate fi obținută mai rar și după o perioadă mai îndelungată de tratament conservator. În mod contrar, s-a demonstrat că prin terapie medicamentoasă o mare parte din cazurile de tromboză flotantă la nivelul venei femurale sau venei poplitee pot fi convertite, într-un interval relativ scurt de timp, în forma neflotantă.

S-a identificat, că intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă justificată, ce poate contribui la reducerea ratei de TEAP și a mortalității asociate cu aceasta.

S-a stabilit, că în vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare pentru TVP a membrelor inferioare, în special – în segmentele

iliofemorale, trebuie extins >6 luni; iar perioada optimă pentru a obține o rată înaltă de normalizare la distanță a hemodinamicii venoase trebuie să fie ≥ 12 luni.

S-a pus în evidență faptul, că întru sporirea ratei cazurilor cu păstrarea funcției aparatului valvular al venelor profunde după suportarea TVP anticoagularea cu antagoniștii vitaminei K (AVK) trebuie condusă cu menținerea pe o durată cât mai prolongată a valorilor $INR \geq 1,9$.

S-a demonstrat în premieră, că în vederea micșorării frecvenței cazurilor de SPT sever tratamentul anticoagulant pentru TVP a membrelor inferioare, îndeosebi cea ilioacavală, urmează a fi inițiat cât mai precoce, preferențial în primele 72-96 ore de la debutul simptomaticeii.

S-a stabilit, că pentru obținerea rezultatelor clinice la distanță superioare în timpul selectării anticoagulantului pentru terapia de durată la bolnavii cu TVP prioritate trebuie acordată anticoagulantelor orale noi (AON), în defavoarea AVK.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul cercetării au fost implementate în activitatea clinică a secțiilor de chirurgie ale IMSP SCM nr.1, secțiilor chirurgicale ale IMSP SCM nr.3 „Sfânta Treime”, secțiile de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Militar Central al Ministerului Apărării din RM și în procesul didactic al Catedrei Chirurgie Generală-Semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu” în pregătirea postuniversitară a medicilor rezidenți, în cadrul ședinței Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova cu scop de pregătire continuă a medicilor chirurghi. Per total au fost înregistrate 4 acte de implementare a rezultatelor obținute.

Aprobarea rezultatelor. Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei Chirurgie Generală-Semiologie nr.3 (proces verbal nr.12 din 11.07.2019) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în cadrul Seminarul Științific de Profil 321. Medicină generală, specialitatea 321.13. Chirurgie, 321.14. Chirurgie pediatrică, 321.22. Urologie și Andrologie (proces verbal nr.7 din 10 septembrie 2019).

Principiile de bază stipulate în lucrare au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: a XXXII-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”, a V-a Conferință Internațională de chirurgie (Piatra Neamț, 2010); al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie (Chișinău, 2010); al XI-lea Congres Român de Flebologie (Timișoara, 2011); a XXXIV-a Reuniune a Chirurgilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”, a VI-a Conferință Internațională de chirurgie (Piatra Neamț, 2012); al XII-lea Congres Român de Flebologie (Timișoara, 2013); al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chișinău, 2015); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a VII-a (Drobeta-Turnu Severin, 2016); The 19-th European Venous Forum (Athens, 2018); Conferința Națională de Flebologie cu participare internațională (Timișoara, 2018); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a IX-a (Drobeta-Turnu Severin, 2018); Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a X-a (Drobeta-Turnu Severin, 2019).

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice ale studiului sunt reflectate în 27 lucrări publicate. Lista publicațiilor include 4 articole dintre care: articole în reviste din străinătate recunoscute – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil categoria B – 2, categoria C – 1; teze în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare) – 15, în lucrările conferințelor științifice internaționale – 5, în lucrările conferințelor științifice naționale – 2; protocoale clinice naționale – 1.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 159 pagini de text de bază și include: adnotări în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 183 surse și 4 anexe. Materialul tezei este ilustrat cu 23 tabele și 23 figuri.

Cuvinte cheie: tromboza venelor profunde, sindrom posttrombotic, trombembolia arterei pulmonare, tromb flotant, tratament anticoagulant, trombectomie venoasă.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ASPECTELE CLINICO-DIAGNOSTICE ȘI MANAGEMENTUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE

A fost realizată sinteza literaturii de specialitate cu referință la diagnosticul și principiile contemporane de tratament ale TVP. Totodată, sunt reflectate și metodele de întrerupere chirurgicală extraluminală a venelor profunde, utilizate aleatoriu în cazurile formei flotante a TVP. Au fost puse în evidență aspectele controversate și cele puțin oglindite în publicațiile tematice referitoare la abordurile curative în TVP.

2. MATERIAL CLINIC ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. *Design-ul general al studiului. Caracteristicile demografice și clinice ale bolnavilor*

Cercetarea de față reprezintă un studiu clinic retro-prospectiv de cohortă bazat pe analiza datelor medicale a pacienților cu TVP a membrelor inferioare spitalizați și tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (IMSP SCM nr.1) din mun.Chișinău – baza clinică a Catedrei Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu“, în perioada 2006 și 2016. Studiul a încorporat 2 perioade de prelevare a datelor inițiale: retro- și prospectivă; precum și o a 3-a perioadă – de evaluare a rezultatelor la distanță. Pe durata primei perioade s-a realizat înregistrarea tuturor datelor disponibile conținute în fișele medicale ale pacienților spitalizați cu TVP în secțiile de chirurgie aseptica și septică, în intervalul anilor 2006-2013. În perioada 2014-2016 pe lângă preluarea informației medicale din fișele de observație clinică dar și nemijlocit de la subiecții cu TVP, la unele subgrupuri de bolnavi s-au efectuat și o serie de evaluări prospective, precum calcularea scorurilor de probabilitate clinică pre-test, examinarea sistemului venos al extremității inferioare implicate prin ultrasonografie cu compresie (USGc) în două puncte, estimarea intensității durerii la nivelul membrului afectat de TVP acuzate de către pacient în ziua internării. În cele din urmă, etapa de *follow-up* s-a desfășurat pe parcursul anului 2017 și a prevăzut apelarea telefonică a subiecților cu invitarea la ulteriorul interviu în cadrul IMSP SCM nr.1, asociat cu evaluarea clinică, imagistică și a satisfacției de rezultatele la distanță ale tratamentului. Pe durata interogării au fost concretizate și anumite momente corelate cu evoluția patologiei ce nu au fost reflectate în fișa de observație a pacienților.

Cu diagnosticul „TVP” au fost externați în total 456 bolnavi. Este necesar de remarcat însă, că 134 dintre aceștia contactul telefonic nu a putut fi stabilit, 37 – au refuzat participarea în studiu din diverse motive, iar alții 45 – nu s-au prezentat pentru vizita de *follow-up*. În 11 fișe de observație clinică nu s-au regăsit protocoalele examenului prin duplex scanare (DUS) ce ar confirma obiectiv diagnosticul sau datele anamnestice și legate de evoluția procesului trombotic au fost documentate insuficient pentru o analiză adecvată. În acest mod, o caracterizare complexă a cazurilor cu înregistrarea în dinamică a rezultatelor a fost posibilă la 229 bolnavi – care au și constituit în fine

„lotul general de studiu”. În consecință, rata convențională de înrolare a fost 50,21%. Necesită mențiune faptul, că lotul de studiu și subgrupul de subiecți excluși din analiza finală nu s-au deosebit în funcție de datele clinico-demografice (vârstă, gen, rata comorbidităților) și caracteristicile procesului trombotic. Astfel, poate fi considerată întemeiată prezumția că excluderea observațiilor sus-amintite nu a influențat rezultatele cercetării.

La 2 bolnavi s-a identificat tromboza la nivelul ambelor membre inferioare, iar în alte 5 cazuri s-a constatat reinternarea ulterioară pentru TVP la membrul inferior contralateral (n=2) sau ipsilateral (n=3). Afectarea extremității contralaterale s-a produs după 32 luni și, respectiv, 61 luni de la episodul trombotic anterior. Evoluția clinică și rezultatele imediate și la distanță ale TVP survenite la diferite extremități poate varia esențial. Din aceste motive, atât cazurile bolnavilor cu afectare bilaterală concomitentă, cât și cele ale subiecților cu implicarea succesivă a ambelor membre inferioare au fost evaluate considerând fiecare extremitate în mod separat. Ca urmare lotul de studiu a numărat 233 de observații. *Design*-ul și metodologia studiului au fost avizate pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (decizia nr.11 din 20.06.2014).

Lotul general a inclus 135 (58,95%) bărbați și 94 (41,04%) femei; cu un raport B/F $\approx$ 1,43/1. Vârsta medie a cohorței analizate a constituit $57,93 \pm 14,9$ (19-95) ani; cu o valoare a medianei egală cu 58 (25%-75%IQR 50-69) ani. Indicele masei corporale (IMC) la bolnavii din lotul de studiu a variat de la 18 kg/m^2 până la 39 kg/m^2 . Doar circa 1/5 din pacienți au avut valori ale IMC incluse în limitele normei. Extremitatea inferioară dreaptă a fost implicată în procesul trombotic în 98 (42,06%) cazuri, iar cea stângă – în 135 (57,93%). Patologii asociate au fost documentate la 170 (74,23%) de bolnavi. Numărul afecțiunilor concomitente a variat de la 1 până la 5, valoarea medie constituind $1,84 \pm 0,9$ (95%CI 1,7–1,98). Cazurile analizate de TVP s-au repartizat în următorul mod: ilio-cavală (n=70; 30,04%), femurală (n=119; 51,07%), poplitee (n=42; 18,02%). Considerând clasa superioară a clasificării *Lower Extremity Thrombosis* (LET) cazurile incluse în cercetarea de față au fost distribuite în modul următor: LET I – 2 (0,85%), LET II – 120 (51,5%), LET III – 97 (41,63%) și LET IV – 14 (6%).

2.2. Metode de examinare și tratament a bolnavilor cu TVP

Diagnosticul prezumptiv de TVP s-a bazat inițial pe identificarea semnelor Homans (durere la nivelul gambei în timpul dorsiflexiei plantare cu extremitatea inferioară extinsă în articulația genunchiului) și Moses (prezența durerii la comprimarea musculaturii gambei în sens anterior către tibie, însă absentarea acesteia în timpul comprimării dinspre lateral) pozitive. Edemul extremității inferioare a fost considerat sugestiv pentru TVP atunci când diferența dintre lungimea circumferințelor apreciate cu 10 cm mai jos de tuberozitatea tibiei la nivelul extremității suspecte și celei convențional sănătoase a depășit 3 cm. Probabilitatea pre-test a prezenței TVP a fost evaluată cu ajutorul a trei scoruri: Wells, Wells modificat și Hamilton [7-9].

Anticoagularea s-a considerat „optimală” atunci când valorile protrombinei după Quick (PQ) s-au inclus în diapazonul 45-65%, „insuficientă” – $\text{PQ} > 65\%$ și „excesivă” – $\text{PQ} < 45\%$. Ultrasonografia compresională (USGc) în două puncte a fost efectuată de către medicul chirurg în condițiile secției de internare, utilizând sonograful Medison Sonoace X8 (Samsung Medison Co., Ltd., Seoul, Korea) și transducerul linear cu frecvența 5-12 MHz.

Duplex scanarea ultrasonografică (DUS) a fost efectuată de către un medic imagist cu experiență vastă în examinarea bolnavilor flebologici. Examenul a fost realizat în condițiile secției de imagistică, cu ajutorul ecografului Toshiba NemioXG, SSA-580A (Japonia) și a transducerului linear

de 4-6 MHz pentru axul femuro-popliteo-tibial sau a transducerului convex de 2,5-3,5 MHz – pentru axul iliocaval. Drept criterii imagistice pentru diagnosticul TVP au servit: imposibilitatea comprimării complete a lumenului venelor profunde; prezența în lumen a maselor heterogene, de regulă – hipoecogene (ambele – în regim de examinare *gray-scale*); absența fluxului în regim Doppler-color; contur deformabil al maselor intraluminale în timpul comprimării venei.

Bolnavii incluși în lotul de studiu a fost tratați în două modalități: conservator sau chirurgical. Varietatea metodelor conservatorii de tratament a inclus: tratamentul cu preparate anticoagulante directe (heparine nefracționate, heparine cu masă moleculară mică), anticoagulante indirecte (antagoniștii vitaminei K), fondaparinux, anticoagulantele orale noi. Metodele intervenționale de tratament au inclus trombectomia din venele profunde ale extremităților inferioare, realizarea plicației (divizarea lumenului venos pe un segment limitat în câteva canale separate cu scop de creare endoluminală a unei bariere ce ar preveni migrarea în sens ascendent a unui potențial embol trombotic cu dezvoltarea ulterioară a trombemboliei pulmonare), ligaturarea axului venos profund. Selectarea metodei de tratament – conservatorie sau intervențională, nu a fost influențată de studiu; fiind efectuată în baza deciziei comune a chirurgului și a pacientului.

2.3. Metode de evaluare a rezultatelor tratamentului TVP

Evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului TVP a inclus examenul clinic al bolnavilor, efectuarea DUS și calcularea scorurilor specifice pentru identificarea sindromului posttrombotic (SPT), precum și a scorurilor de apreciere a severității insuficienței venoase cronice. Satisfacția bolnavilor de rezultatele la distanță ale tratamentului a fost evaluată utilizând scala VAS, cu 0 puncte acordate în cazul nemulțumirii totale și 10 puncte – pentru satisfacția deplină. Evaluarea severității insuficienței venoase cronice s-a realizat prin utilizarea versiunii revizuite a scorului clinic venos de severitate – *Venous Clinical Severity Score* (VCSS), scorului clinic CEAP și scorului venos de dizabilitate (VDS) [10, 11].

Toate datele cu caracter medical ce au fost colectate din fișele de observație a bolnavilor din staționar; rezultatele examinărilor clinice, instrumentale și de laborator; precum și rezultatele scorurilor utilizate în cercetare au fost introduse într-o bază electronică de date creată cu ajutorul programului de calcul tabelar *Microsoft Excel*. Prelucrarea statistică a datelor s-a efectuat apelând la soft-urile *GraphPad*® (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) și *Medcalc*® (MedCalc Software, Ostend, Belgium). Valorile medii sunt prezentate în asociere cu deviația standard (*standard deviation*, $\pm$ SD), cu reflectarea în majoritatea cazurilor a intervalului de confidențialitate (95% CI). În cazurile distribuirii anormale a datelor variabilele continue au fost prezentate sub formă de mediane, cu indicarea intervalului intercuartilic (25%-75% IQR).

Valorile medii au fost comparate cu ajutorul testului *t* par ori impar cu corecția Welch. Medianele s-au comparat cu ajutorul testului U Mann-Whitney, iar proporțiile – cu testul χ^2 și testul exact Fischer. Compararea a trei și mai multe valori independente s-a efectuat cu testul Kruskal-Wallis. Corelația între variabile a fost estimată prin determinarea coeficienților de corelație: *r* (Pearson) sau *r_s* (Spearman). Performanța diagnostică a diferitor metode de evaluare a fost testată prin modelarea curbilor ROC (**Receiver Operating Characteristics**) și interpretarea „ariei de sub curbă” ROC – AUC (*Area Under the Curve*). Factorii independenți de risc au fost stabiliți prin analiză univariațională urmată de regresie logistică multiplă. Asocierea între două evenimente (expunerea la un factor și consecința) a fost cuantificată prin raportul cotelor – *odds ratio* (OR) și,

preferențial, riscul relativ (RR). Diferența dintre datele comparate a fost considerată statistic veridică atunci când valoarea P a fost <0,05.

3. PREZENTAREA CLINICĂ ȘI DIAGNOSTICUL TROMBOZEI VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

3.1. Valoarea metodelor clinice și imagistice de examinare în diagnosticarea TVP

În cadrul cercetării de față a fost constatată o probabilitate înaltă de detectare prin examen clinic a cazurilor de TVP veridică (lotul adevărat pozitiv); sensibilitatea metodei, chiar de la etapa de prespital, constituind 91,22%. Însă, rezultatul respectiv reflectă mai degrabă un grad înalt de vigilență manifestată de către personalul medical în intenția de a minimaliza numărul cazurilor de TVP neidentificată sau suspectată tardiv, ce comportă un eventual risc de dezvoltare a complicațiilor embolice; și nu acuratețea diagnostică înaltă a examenului clinic propriu-zisă, ultima constituind doar 55,49%. Presupunerea lansată este susținută de către precizia modestă (57,89%) a metodei și, mai ales, valoarea extrem de redusă a specificității (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Valoarea diagnostică a examenului clinic obiectiv

Indice	Examen clinic realizat la etapa de prespital		Examen clinic realizat de către chirurg, în staționar	
	Valoare	95% CI	Valoare	95% CI
Sensibilitatea [†]	91,22%	88,05-93,77%*	98,54%	96,84-99,46%*
Specificitatea [†]	3,55%	1,71-6,42%*	64,54%	58,65-70,12%*
Rația de probabilitate pozitivă [†]	0,95	0,91-0,98	2,78	2,37-3,25
Rația de probabilitate negativă [†]	2,48	1,25-4,91	0,02	0,01-0,05
Prevalența bolii	59,25%	55,48-62,94%	59,25%	55,48-62,94%
Valoarea predictivă pozitivă (precizia) [‡]	57,89%	56,98-58,8%	80,16%	77,53-82,55%
Valoarea predictivă negativă [‡]	21,74%	12,29-35,5%	96,81%	93,17-98,54%
Acuratețea	55,49%	51,7-59,24%*	84,68%	81,78-87,29%*
* – interval de încredere „exact” Clopper-Pearson † – indici independenți de prevalență ‡ – indici dependenți de prevalență				

Precizia și acuratețea examenului clinic realizat în condițiile staționarului, de către medicii chirurghi, s-au ameliorat evident, cunoscând o ascensiune cu peste 1/3 și peste 1/2, corespunzător, față de valorile respectivelor caracteristici înregistrate la etapa primară a asistenței medicale (examen clinic de către medicul de familie, serviciul asistență medicală de urgență, chirurgul din ambulator). În același timp, în 18,7% cazuri s-a constatat persistența erorilor diagnostice (rezultate fals pozitive și fals negative). Analiza realizată indică o valoare diagnostică insuficientă a examenului clinic în cazurile suspjecției de TVP.

Pentru a studia impactul utilizării scorurilor de probabilitate pre-test asupra acurateții diagnostice în cadrul studiului de față au fost evaluate 3 sisteme de scor potrivite – scorul Wells, scorul Wells modificat și scorul Hamilton. Valorile înregistrate separat pentru fiecare dintre cele trei scoruri evaluate, precum și concluziile examenului obiectiv, au servit în continuare pentru modelarea curbelor ROC (*Receiver Operating Characteristics*), prezentate în Fig. 3.1.

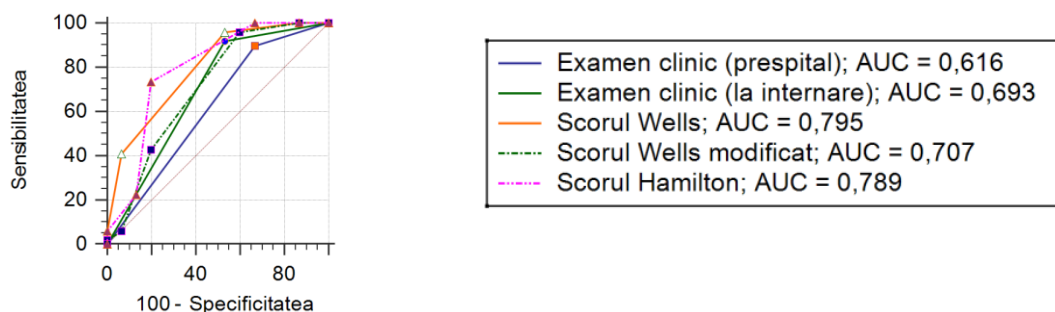


Fig. 3.1. Prezentarea grafică a curbelor ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ce reflectă precizia examenului clinic și a scorurilor pre-test în diagnosticarea TVP
AUC – aria de sub curbă (*Area Under the Curve*)

Analiza ariilor de sub curbă prin metoda empirică (non-parametrică) a pus în evidență faptul, că toate scorurile pre-test evaluate manifestă o performanță diagnostică echitabilă/acceptabilă ($0,7 < AUC < 0,8$), cu valori foarte aproape de cele ce caracterizează o diferențiere bună/excelentă ($AUC > 0,8$) – în cazurile scorurilor Wells și Hamilton (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristicile curbelor ROC modelate în funcție de acuratețea testelor evaluate

Indici analizați	Metode de diagnostic				
	Examen clinic (prespital)	Examen clinic (la internare)	Scorul Wells	Scorul Wells modificat	Scorul Hamilton
AUC	0,61	0,69	0,79	0,7	0,78
Eroarea standard*	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07
95% CI [†]	0,48-0,73	0,56-0,8	0,67-0,88	0,58-0,81	0,66-0,88
Valoarea P [‡] (testul-Z)	0,082	0,005	<0,0001	0,012	0,0002
Indicele Youden	0,23	0,38	0,42	0,35	0,53
AUC – aria de sub curbă (<i>Area Under the Curve</i>)					
* – calculată conform metodei propuse de către DeLong și coaut.					
† – interval de încredere binomial exact					
‡ – comparativ cu aria curbei poziționate pe diagonală, la 45° (discriminare la întâmplare)					

Suplinirea examenului obiectiv realizat la etapa de prespital/internare cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest selectate (Wells, Wells modificat și Hamilton) a contribuit la sporirea acurateții diagnosticului de TVP. S-a obținut, în acest mod, o elevare a sensibilității de la 89,8%/91,84% până la 95,92% (utilizând scorul Wells modificat); specificității – de la 33,33%/46,67% spre 93,33% (utilizând scorul Wells); și a valorii predictive pozitive – de la 81,48%/84,91% până la 92,3% (utilizând scorul Hamilton).

Duplex scanarea ultrasonografică a fost efectuată la toți bolnavii incluși în cercetarea curentă, în majoritatea cazurilor (96,06%) – în ziua spitalizării. Din motivul indisponibilității în condițiile instituției medicale în cadrul căreia a fost realizată cercetarea a examenului ecografic în regim non-stop, la ceilalți 9 (3,93%) pacienți DUS s-a efectuat mai târziu, pe parcursul a 24-48 ore de la internare. În respectivele cazuri diagnosticul de TVP a fost confirmat imagistic prealabil de către medicul chirurg, prin efectuarea ultrasonografiei cu compresie (USGc). În urma compresiunii cu transducerul în „două puncte” (regiunea inghinală și fosa poplitee) la 4 bolnavi s-a detectat colabarea incompletă (parțială) a lumenului venei femurale comune și, respectiv, a venei poplitee (Fig. 3.2). În cazurile menționate s-a considerat că bolnavul prezintă TVP a membrelor inferioare ce implică, cel puțin, axul popliteo-femural.

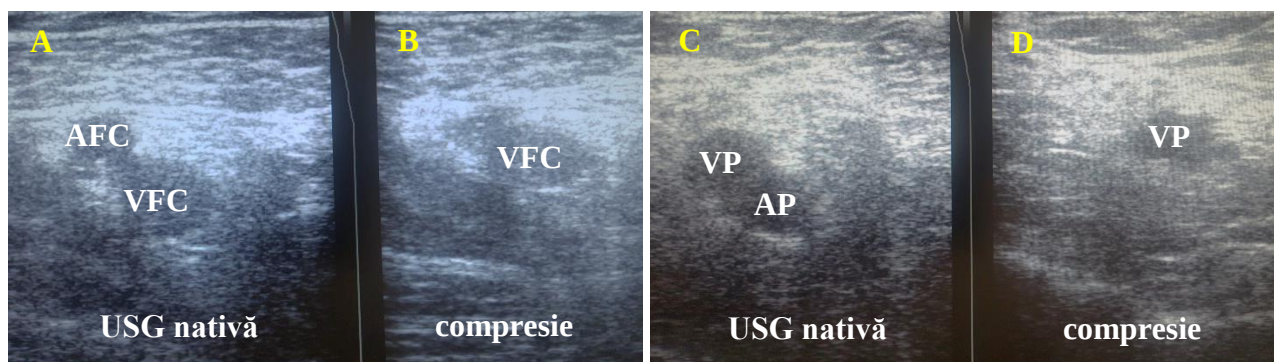


Fig. 3.2. Imagini captate în timpul ultrasonografiei cu compresie la un pacient cu tromboza axului venos ilio-femuro-popliteu de dreapta

A – artera și vena femurală comună (AFC și VFC) în timpul ultrasonografiei (USG) native a regiunii inghinale; B – imposibilitatea comprimării complete a VFC în timpul ultrasonografiei cu compresie (USGc); C – vizualizarea arterei și venei poplitee (AP și VP) la același bolnav; D – colabarea AP și imposibilitatea comprimării VP în timpul USGc, cu transducerul plasat în fosa poplitee

USGc a permis constatarea prezenței TVP la toți pacienții evaluați, însă în 11,11% cazuri procesul trombotic nu a putut fi localizat cu precizie. Datele analizei retrospective a topografiei TVP stabilite prin duplex scanare la bolnavii din cercetarea de față justifică presupunerea, că chiar și cu condiția unei vizualizări „perfecte” a ambelor puncte USGc nu ar fi pus în evidență 4 cazuri de TVP (tromboză izolată a venei cave inferioare, venei iliace externe și în alte două observații – a venelor gambei). Rezultatele cercetării curente ne permit să conchidem, că USGc în două puncte reprezintă o metodă fezabilă de diagnosticare a TVP; ce poate fi realizată la necesitate de către un medic nespecialist în domeniul imagisticii. Totodată, considerând informativitatea limitată a metodei în unele forme de tromboză izolată, precum și potențialele deficiențe de vizualizare certă a venei poplitee de către un observator cu experiență limitată în efectuarea ecografiei, USGc nu poate servi drept metodă imagistică de sine stătătoare și definitivă de diagnosticare a TVP.

Conform rezultatelor DUS la pacienții din lotul de studiu procesul trombotic a implicat de la 1 până la 8 segmente anatomice venoase, valoarea medianei constituind 3 (25%-75% IQR 2-5). Mai frecvent s-a identificat trombozarea a 2 până la 4 segmente venoase, ceea ce constituie 61,37% (n=143) din toate cazurile incluse în cercetare. În 17 (7,35%) cazuri pe lângă TVP s-a diagnosticat și tromboza concomitentă în sistemul venos superficial al extremității ipsilaterale: în 15 cazuri – tromboza în bazinul venei safena *magna*, iar în alte 2 cazuri – tromboza venei safena *parva*.

Venografia în regim de tomografie computerizată a fost utilizată în 4 cazuri.

3.2. Prezentarea clinică a pacienților cu TVP și rolul metodelor paraclinice auxiliare de diagnostic

În cadrul cercetării de față doar 5 (2,18%) pacienți au avut un decurs clinic inițial asimptomatic, ceilalți 224 (97,81%) bolnavi acuzând cel puțin un simptom caracteristic TVP. Printre manifestările clinice ale TVP constatate mai des s-au enumerat durerea, edemul și senzația de greutate la nivelul extremității inferioare implicate. Durerea, alături de edemul extremității, a reprezentat cea mai frecventă plângere, înregistrată în 96,56% din numărul total de cazuri. Intensitatea durerii la nivelul membrului inferior afectat, evaluată în ziua internării prin utilizarea scalei VAS, a variat de la 2 până la 8 puncte (valoarea medianei – 4,5; 25%-75% IQR: 4-6). În mod predictibil, bolnavii cu TVP acută au acuzat în ziua spitalizării o durere de intensitate mai mare, exprimată în baza scalei VAS, comparativ cu cea înregistrată la pacienții cu TVP subacută: $4,85 \pm 1,65$ vs. $4 \pm 1,41$ (P bipolar=0,046; testul t par).

Printre alte manifestări ale TVP înregistrate la pacienții din cadrul studiului de față la momentul adresării pot fi evidențiate: senzația de greutate/tensionare locală ($n=76$), tuse și/sau dispnee ($n=13$), hiperemia ($n=12$) sau cianoza ($n=3$) extremității, limitarea funcției membrului inferior implicat până la incapacitatea de deplasare desinestătătoare ($n=12$), subfebrilitatea/febra ($n=5/5$), slăbiciunea generală ($n=6$), prezența crampelor musculare ($n=4$), cefalea ($n=2$). Doi pacienți au fost spitalizați cu flegmazie albastră (phlegmasia cerulea dolens).

În cadrul studiului de față cu embolism pulmonar simptomatic la momentul internării au fost diagnosticați 9 (3,93%) pacienți. Embolismul pulmonar (TEAP) a fost diagnosticat mai frecvent în cazurile TVP extinse pe mai multe segmente venoase anatomice: 4 (25%-75% IQR 4-5,5) vs. 3 (25%-75% IQR 2-5) – în absența TEAP. Cu referință la localizarea apexului trombotic este de menționat faptul, că la pacienții cu TEAP a fost diagnosticată mai frecvent TVP extinsă până la vena femorală comună (55,55% vs. 27,23%; testul χ^2 , $P=0,065$) și vena cavă inferioară (22,22% vs. 5,35%; testul χ^2 , $P=0,037$).

Considerând aspectul apexului trombotic s-a constatat, că printre bolnavii spitalizați cu TEAP au predominat cei cu tromboză flotantă (66,66%). Zece pacienți din lotul de studiu au fost internați cu tumori maligne diagnosticate anterior, iar la alții 3 – procesul tumoral a fost diagnosticat primar pe durata spitalizării pentru TVP. În acest mod, coexistența TVP cu cancerul a fost constatată în 13 (5,67%) cazuri.

În lotul de cercetare au fost incluse 3 paciente aflate în al III-lea trimestru de sarcină, o gravidă în al II-lea trimestru de gestație și 2 lăuze – ambele traversând perioada de lăuzie tardivă. Mediana vârstei celor 6 paciente (2,62% din lotul general) a constituit 31 (25%-75% IQR 25-33) ani. Timpul de la debutul simptomaticei TVP până la internarea în staționar a constituit $155,71 \pm 131,84$ ore, variind de la 1 oră până la 504 ore; cu o valoare a medianei de 96 ore (25%-75% IQR 72-204). În primele 24 de ore de la debutul simptomaticei de TVP au fost internați în staționar doar 25 (10,91%) bolnavi.

3.3. Factorii de risc și particularitățile imagistice ale formei flotante a TVP

În cadrul studiului de față drept tromboză flotantă (TF) a fost considerată varietatea TVP ce prezenta în timpul examenului ultrasonografic un apex trombotic liber, care nu adera la pereții venei, cu o suprafață mai redusă de atașare la masele ocluzive localizate distal și mișcări oscilatorii (pendulare) spontane. În cadrul cercetării curente TF a fost diagnosticată imagistic în 93 (39,91%) cazuri. Pe lângă mișcările oscilatorii ale apexului trombotic, alte semne ultrasonografice evidențiate

la pacienții cu TF din lotul de studiu au fost: lipsa aderării apexului trombotic la peretele venos lateral (n=93; 100%) și vizualizarea fluxului sangvin adiacent apexului (n=88; 94,62%). Au fost diferențiate 3 intensități ale amplitudinii flotației: „mare” (n=36; 38,7%), „moderată” (n=19; 20,43%) și „mică” (n=38; 40,86%). În 15 (16,12%) observații s-a constatat îngustarea diametrului apexului trombotic la bază sau ceva mai distal, cu aspect de „talie” sau „clepsidră” (Fig. 3.3).

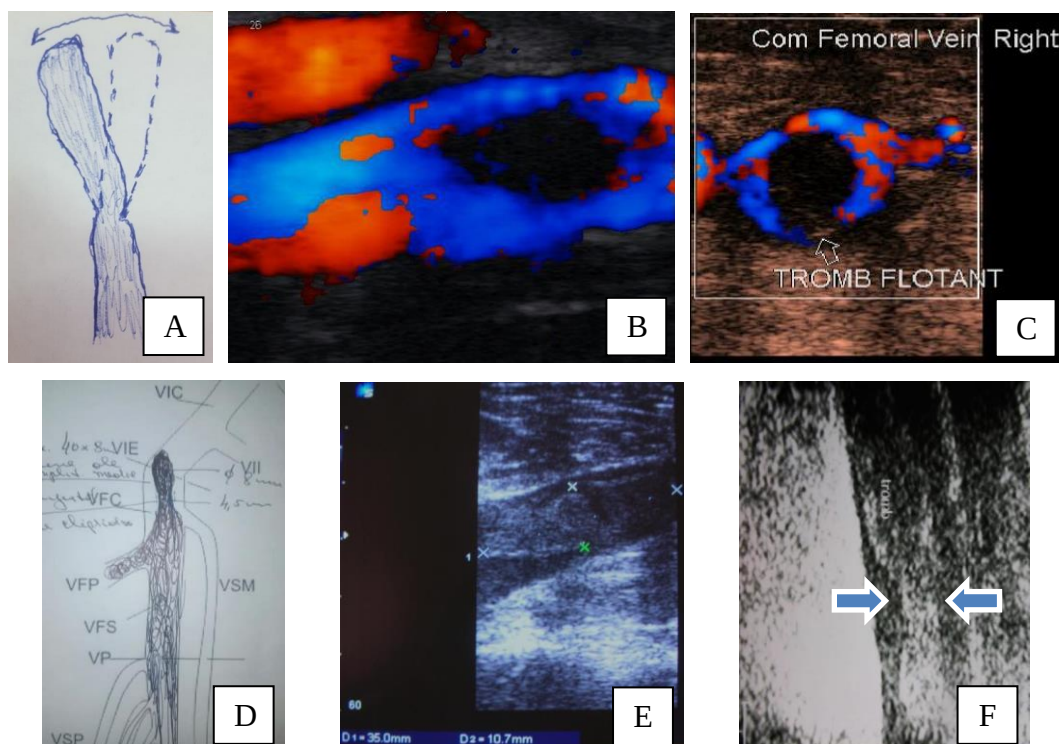


Fig. 3.3. Prezentarea trombului flotant din lumenul venelor profunde ale extremităților inferioare în timpul DUS

A – schema mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic în cazul TF; B – apex trombotic liber, neaderent la peretele venos (aspect longitudinal); C – persistența fluxului venos adiacent (viziune transversală); D – exemplu de prezentare schematică de către medicul-imagist a apexului flotant, anexată protocolului DUS; E – evaluarea dimensiunilor porțiunii flotante a maselor trombotice; F – îngustarea sectorală a diametrului apexului flotant cu aspect de “clepsidră” (→).

Adresarea în primele 24 ore de la debutul simptomaticeii, a fost notată doar în 5 (5,49%) observații de TF vs. 20 (14,28%) – înregistrate în tromboza non-flotantă ($P=0,036$; testul χ^2). Și invers, 77 (84,61%) dintre pacienții cu TF au fost spitalizați peste 72 ore de la debutul simptomaticeii.

Peste 2/3 din cazurile de TF au implicat segmentele venoase femurale (v.femurală și v.femurală comună). Considerând extinderea proximală a apexului, a fost înregistrată următoarea repartizare a cazurilor în acord cu clasificarea LET: clasa LET II – 56 (60,21%), LET III – 27 (29,03%) și LET IV – 10 (10,75%) cazuri. Din cele 56 observații incluse în clasa LET II – în 25 (44,64%) cazuri a fost documentată extinderea apexului flotant din vena femurală spre lumenul femuralei comune. Lungimea apexului flotant a variat de la 8,5 mm până la 89 mm, cu o medie de $34,97 \pm 18,4$ mm; mediana constituind 30 mm (25%-75% IQR 23-43). Cea mai mare lungime a apexului flotant a fost documentată la nivelul venei iliace comune ($46,67 \pm 30,09$ mm) și venei femurale comune ($35,61 \pm 18,56$ mm). Valoarea medie a diametrului maxim al apexului trombotic liber la pacienții cu TF din lotul cercetat a fost $7,22 \pm 2,74$ mm, variind între 2,3 mm și 13 mm; iar mediana respectivei caracteristici a fost egală cu 7 mm (25%-75% IQR 5,05-9,2).

S-a evidențiat, că segmentele anatomice venoase ale extremității inferioare la nivelul cărora probabilitatea de identificare a TF este cea mai mare au fost vena femurală comună (46,23%) și vena cavă inferioară în porțiunea infrarenală (10,75%). Viceversa, rata diagnosticării formei flotante a TVP a fost minimală la nivelul venei iliace comune și venei poplitee.

4. MANAGEMENTUL CURATIV ÎN TROMBOZA VENELOR PROFUNDE ALE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

4.1. Conduita terapeutică și tratamentul anticoagulant inițial

Doar pentru 9 bolnavi din lotul de cercetare a fost indicat un regim strict la pat, pentru o perioadă cuprinsă între 5 zile și 9 zile. Șapte dintre pacienții respectivi au fost diagnosticați cu forma flotantă a TVP, iar alții 2 – cu tromboză extinsă până la nivelul venelor iliace. Majoritatea bolnavilor (n=178; 77,05%) au avut indicat un regim limitat, iar alții 44 (19,04%) – un regim intraspitalicesc activ, după inițierea terapiei anticoagulante. În cazurile unei mobilizări inițiale active a pacienților nu s-au înregistrat evenimente trombembolice pe durata spitalizării. Rata embolismului pulmonar dezvoltat intraspitalicesc a constituit 2,8% în sublotul bolnavilor cu regim limitat și 11,11% – la cei pentru care a fost indicat regimul strict la pat (p=NS; testul exact Fisher).

În primele 24 ore de la apariția simptomaticii de TVP tratamentul a fost inițiat doar în 10,82% observații, în primele 48 ore – la 21,64% dintre pacienți, în primele 72 ore – în 35,49% observații, iar în intervalul de până la 96 ore – la 50,64% dintre bolnavi. Așadar, la circa ½ din pacienți tratamentul TVP a fost inițiat la intervalul de peste 4 zile de la debutul manifestărilor clinice ale TVP.

Terapia anticoagulantă a fost inițiată cu următoarele grupuri de preparate: heparina sodică (n=105; 45,45%), heparine fracționate (n=96; 41,55%), fondaparinux (n=15; 6,49%), rivaroxaban (n=7; 3,03%). S-a constatat, că doar în 47 (20,34%) de observații dozele prescrise pot fi considerate „corecte”. Tratamentul anticoagulant a fost cuantificat drept „imprecis” sau convențional corect atunci când deficitul dozei a ajuns până la circa 1/3 din cea necesară; sau „insuficient” – când doza farmaceuticului a fost cu circa 50% sau chiar mai mult sub cea recomandată. În acord cu cele expuse mai sus, dozarea imprecisă s-a înregistrat în 102 (44,15%) observații, iar cea insuficientă – în 74 (32,03%).

După inițierea tratamentului farmacologic și ulterioara conversie pacienții din lotul de studiu au continuat terapia de durată și/sau extinsă cu un anticoagulant referit la una din următoarele trei grupe de medicamente: antagoniști ai vitaminei K (90,82%), anticoagulante orale noi (5,24%) sau heparine fracționate (3,93%). Nu a fost stabilită o diferență veridică între nivelele de anticoagulare atinse în subloturile de bolnavi ce au primit warfarină în doza inițială ≤ 5 mg/zi și > 5 mg/zi: anticoagulare insuficientă – 76,82% vs. 80%; anticoagulare optimală – 17,07% vs. 13,33%; și anticoagulare excesivă – 6,09% vs. 6,66%, respectiv. Inițierea terapiei cu warfarină în doze de 8 mg/zi sau 9 mg/zi, chiar dacă a oferit un număr mai mare de cazuri anticoagulate optimal, s-a asociat și cu o frecvență mai elevată de anticoagulare excesivă și, implicit, cu un risc mai sporit de dezvoltare a complicațiilor hemoragice. În cazurile prescrierii dozelor cuprinse între 5 mg/zi și 7,5 mg/zi ratele anticoagulării insuficiente și a celei optimale nu s-au deosebit statistic de respectivi indicatori înregistrați în cazurile administrării dozelor mai mari (8-9 mg/zi): 80% vs. 55,55% și 14,59% vs. 22,22%, respectiv (p=NS pentru ambele comparații). În același timp, frecvența cazurilor de anticoagulare excesivă după prescrierea a 5-7,5 mg/zi de warfarină a fost una veridic mai redusă – 5,4% vs. 22,22%, corespunzător ($P=0,041$; testul χ^2).

În cadrul cercetării curente s-a stabilit, că administrarea aspirinei bolnavilor anticoagulați pentru TVP s-a asociat cu ascensionarea ratei hemoragiilor intradermale de 1,59 ori; hematuriei – de 1,67 ori; iar a hemoragiilor digestive superioare – de 2,39 ori față de indicii respectivi înregistrați la bolnavii tratați fără aspirină.

Analiza terapiei farmacologice indicate pacienților din cadrul lotului de studiu a pus în evidență existența unui grup de bolnavi (n=45) tratați, pe lângă anticoagulante, atât cu antiinflamatorii non-steroidiene (AINS) cât și cu aspirină. S-a observat, că rata sumară a celor trei complicații hemoragice mai frecvent înregistrate (hematurie, hemoragie digestivă superioară, hemoragii intradermale) a fost veridic mai elevată în sublotul menționat decât în cazurile tratate cu aspirină însă fără antiinflamatoare – 24,44% vs. 4,34% (P bipolar = 0,047); dar și decât în cazurile tratate fără aspirină – 9,81% (P bipolar = 0,021; testul exact Fisher).

Durata de spitalizare a pacienților cu TVP incluși în lotul de studiu a variat de la o zi până la 31 zile, cu o valoare a mediane egală cu 8 zile (25%-75% IQR 7-11). Prezența sau absența comorbidităților asociate nu s-a reflectat semnificativ asupra duratei de spitalizare a bolnavilor – $9,75 \pm 4,42$ zile vs. $8,86 \pm 3,21$ zile, corespunzător (P=0,15). S-a stabilit, că pacienții tratați cu heparina sodică au avut nevoie de o spitalizare semnificativ mai îndelungată ($10,32 \pm 4,9$ zile), comparativ cu cei tratați cu heparine fracționate ($8,94 \pm 3,2$ zile) și, îndeosebi, cu AON ($7,29 \pm 1,11$).

4.2. Tratamentul pacienților cu forma flotantă a TVP

În cazurile TF la pacienții din cadrul cercetării de față au fost aplicate două aborduri curative: (1) tratament conservator, sau (2) tratament chirurgical asociat celui conservator. În funcție de timp, 46 de pacienți au fost operați pe parcursul primelor 24 ore de la spitalizare; 32 (69,56%) dintre aceștia – nemijlocit în ziua internării în staționar. Pentru pacienții cu amplitudinea “mică” a flotației, precum și cei care nu și-au expus acordul inițial pentru tratament operator (per total – 47 observații) a fost rezervat un management conservator, cu reevaluarea tacticii în dinamică. Analiza evoluției caracteristicilor imagistice ale apexului trombotic flotant ca urmare a managementului conservator inițial a pus în evidență obținerea unui rezultat „favorabil” în 25 (53,19%) din observațiile menționate după 7 zile de tratament medicamentos. Persistența sau amplificarea oscilațiilor apexului trombotic, la fel ca și alungirea fragmentului flotant pe fundalul medicației anticoagulante (rezultat „nefavorabil”) – documentate în timpul examenului DUS de control, au servit drept argumente de a modifica tactica curativă în favoarea celei chirurgicale. Un asemenea scenariu evolutiv a fost notat în celelalte 22 observații, adică 46,8% dintre cazurile de TF tratate inițial conservator; bolnavilor fiindu-le propusă intervenția chirurgicală. De altfel, 7 pacienți au refuzat tratamentul operator, fiind atribuiți în continuare lotului de bolnavi tratați conservator. În alte 15 cazuri s-a recurs la intervenție chirurgicală ce poate fi calificată drept „urgentă amânată”, practică peste $4,6 \pm 4,27$ (95%CI 3,12–6,73) zile de la spitalizare. Așadar, în baza indicațiilor enumerate anterior tratamentului chirurgical au fost supuși sumar 61 de pacienți, ceea ce constituie 65,59% din subgrupul bolnavilor cu TF sau 26,63% din lotul general. În celelalte 32 (34,4%) observații de TF s-a recurs la management conservator.

Intervențiile chirurgicale au fost efectuate mai frecvent cu anestezie generală – 37 (60,65%) observații. În 18/37 (48,64%) cazuri intraoperator s-a recurs temporar la ventilarea pulmonară cu presiune tele-expiratorie pozitivă, cu intenția de a minimaliza riscul unui eventual episod embolic. Anestezia spinală a fost utilizată în 20 (32,78%) de cazuri, iar cea locală infiltrativă – doar în 4 (6,55%).

Plicația venei a fost efectuată în 43 (70,49%) cazuri. Pe durata operațiilor respective practicate la pacienții din lotul de cercetare s-a tins spre îngustarea moderată a lumenului și nu spre divizarea completă a acestuia în câteva canale separate. În acest sens, după aplicarea suturii/-lor transfixiante cu orientarea paralelă a firelor, la circa 2-4 mm unul față de altul, pereții controlaterali ai venei se apropiau ușor prin strângerea incompletă a capetelor firului de sutură. Astfel se obținea îngustarea „în clepsidră” a vasului, lumenul căruia era traversat în plan transversal de câteva fire tensionate ce serveau drept o „barieră” suplimentară în calea ascendentă a potențialului embol (Fig. 4.1).

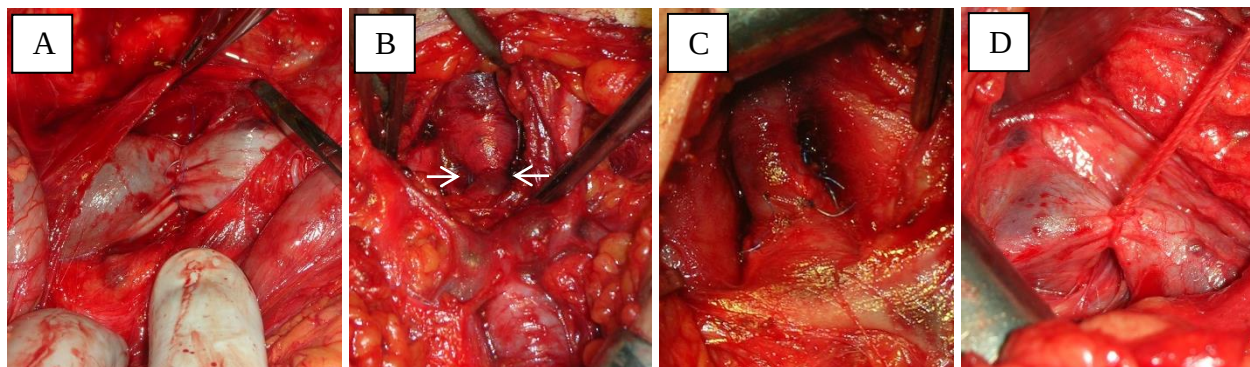


Fig. 4.1. Întreruperea extraluminală a venelor profunde (aspecte intraoperatorii)

A – Întreruperea parțială a venei cave inferioare în segmentul infrarenal, prin asocierea tehnicilor DeWeese și Spencer; B – îngustarea lumenului cu aspect „în clepsidră” („talie”) a venei femurale comune după plicație (↑); C – aspectul final după crearea filtrului „în sită” în lumenul venei femurale comune superior de nivelul joncțiunii safeno-femorale, utilizând tehnica Whitcomb (diametrul venei rămâne virtual nemodificat); D – ligaturarea proximală a venei femurale (imediat sub nivelul confluenței acesteia cu vena femurală profundă).

Filtrul venos cu aspect de „coarde de harpă” (*harp-string grid*), corespunzător principiilor tehnicii propuse de către M.DeWeese, a fost creat prin inserarea intraluminală a firelor de sutură cu orientare antero-posterioară (n=38; 88,37%) sau latero-medială (n=5; 11,62%). În cadrul cercetării de față sutura transfixiantă în surjet a fost aplicată doar în 5 (11,62%) cazuri; în alte 38 de observații plicația venei s-a obținut prin suturi separate în „U”. Mai frecvent filtrul intraluminal a conținut 6 fire, rezultate din aplicarea în plan transversal sau oblic a 3 suturi în „U” (n=30). În 2 cazuri au fost create câte 2 filtre, la circa 1,5 cm distanță unul față de celălalt; similar conceptului propus de către R.Kraft. Crearea unui filtru venos „în sită” (*sieve procedure*), în corespundere cu principiile tehnicii Whitcomb, a fost practică în 4 (6,55%) observații. Întreruperea venoasă prin ligaturare a fost practică în 13 (21,31%) cazuri. Ca și situs pentru aplicarea ligaturii a fost selectat cel mai proximal segment al venei femurale, imediat sub confluența acesteia cu vena femurală profundă.

Trombectomia venoasă chirurgicală a fost efectuată în 19 (31,14%) cazuri. Prin efectuarea intervențiilor de acest gen la bolnavii din lotul de studiu s-a urmărit, în primul rând, înlăturarea apexului flotant cu reducerea riscului de TEAP și nu neapărat eliberarea întregului lumen venos de mase trombotice. În comparație cu sublotul de pacienți operați cu utilizarea altor tehnici chirurgicale, trombectomia a fost preferată în cazurile subiecților predominant mai tineri – 58 ani (25%-75% IQR 52,5-68,5) vs. 56,5 ani (25%-75% IQR 53-62); și cu un interval de timp de la debutul TVP mai scurt – 5 zile (25%-75% IQR 3-10) vs. 3 zile (25%-75% IQR 2-5) (P=0,011; testul Mann-Whitney). Trombectomia a fost completată în 16 (84,21%) cazuri cu plicație. Ultima s-a practicat cu circa 1-2 cm mai proximal față de venorafie. Fistula arterio-venoasă s-a aplicat în 2 observații de TF (Fig. 4.2).

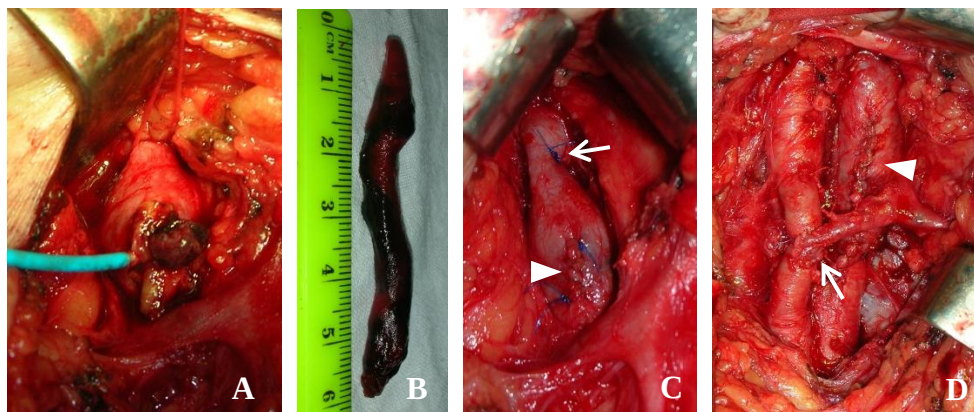


Fig. 4.2. Trombectomia venoasă chirurgicală și tehnici asociate (imagini intraoperatorii)

A – Trombectomie transfemurală din venele iliace cu cateterul cu balon Fogarty 6F; B – piesă operatorie (porțiunea flotantă a trombului venos); C – venorafie longitudinală în surjet pe VFC, superior de joncțiunea safeno-femurală (vârf de săgeată) și plicație proximală (↑); D – sutură vasculară cu fir continuu pe VFC după trombectomie (vârf de săgeată) și fistulă arterio-venoasă (↑) între artera femurală și un ram tributar al crosei venei safena *magna*

În vederea estimării eficacității terapiei conservatorii în TF la cei 47 pacienți tratați inițial medicamentos a fost evaluată dinamica caracteristicilor imagistice ale apexului trombotic flotant în funcție de localizarea acestuia. S-a constatat, că peste $7,29 \pm 5,15$ zile de tratament în toate (100%) cazurile de TF în vena cavă inferioară și 52,38% dintre cele cu localizare în vena femurală comună a fost documentată persistența sau amplificarea mișcărilor oscilatorii ori alungirea apexului trombotic, fără tendință de fixare la peretele venos. Viceversa, 80% din trombii flotanți localizați în vena poplitee și 60% din cei localizați în vena femurală au demonstrat un rezultat „favorabil” peste doar $2,14 \pm 0,38$ zile de tratament.

În cadrul cercetării au fost puși în evidență potențialii factori ce corelează cu obținerea unui rezultat „favorabil” după tratamentul conservator inițial al TF (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Caracteristica comparativă a subloturilor de bolnavi cu rezultat hemodinamic diferit după terapia conservatorie inițială a TF

Criteriu	Sublotul cu rezultat „nefavorabil” (n=22)	Sublotul cu rezultat „favorabil” (n=25)	P (test statistic)
Vârsta	55,5 ani (25%-75% IQR 42-66)	66 ani (25%-75% IQR 56,5-72,5)	0,058 (Mann-Whitney)
Cardiopatie concomitentă	18,18%	48%	0,033 (χ^2)
Lungimea apexului flotant	$5,01 \pm 2,3$ cm	$3,14 \pm 1,58$ cm	0,002 (Student t)
Leucocite în sânge la internare ($\times 10^9/l$)	$8,61 \pm 2,75$	$6,93 \pm 1,91$	0,018 (Student t)
Rata cazurilor tratate cu heparine fracționate	31,81%	60%	0,055 (χ^2)
Coadministrarea AINS	50%	80%	0,032 (χ^2)
Coadministrarea analgezicelor opioide	31,81%	4%	0,012 (χ^2)

Vârsta ≤ 55 ani (riscul relativ (RR)=2,5; 95%CI 1,02–6,07) și absența cardiopatiei concomitente (RR=1,57; 95%CI 1,02–2,4) s-au asociat cu un rezultat „nefavorabil” al tratamentului inițial.

Considerând lungimea apexului s-a determinat, că diferența între ratele observațiilor înregistrate în loturile cu rezultat hemodinamic diferit al tratamentului devine veridică odată cu depășirea valorii pragale de 3,8 cm (RR=2,5; 95%CI 1,02–6,07). În sublotul cu rezultat „favorabil” o lungime mai mică a apexului decât valoarea enunțată a fost înregistrată în 80% cazuri.

4.3. Tratamentul de durată și extins al TVP

În studiul de față circa 1/3 (79; 34,19%) dintre pacienți au urmat o anticoagulare de durată (≤ 6 luni), iar majoritatea (139; 60,17%) – anticoagulare extinsă. Termenul de anticoagulare a fost cuprins între 3 luni și 24 luni. După conversia anticoagulantelor realizată pe durata spitalizării și excluderea cazurilor de deces survenit intraspitalicesc ori după externare, componența subloturilor de bolnavi se prezintă astfel: pacienți tratați cu heparine fracționate (n=6), tratați cu anticoagulante orale noi (n=12) sau cu antagoniștii vitaminei K (n=202).

Tratament anticoagulant fără vreo medicație concomitentă au urmat 141 (64,09%) pacienți. Ceilalți 79 (35,9%) bolnavi au primit cel puțin câte un preparat referitor la una din următoarele grupe de medicamente: flebotonice, antiplachetare, statine sau AINS.

5. REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ, COMPLICAȚIILE ȘI CONSECINȚELE HEMODINAMICE ALE TRATAMENTULUI TVP

5.1. Rezultatele precoce și complicațiile tratamentului TVP

Complicațiile înregistrate la bolnavii din lotul de studiu pe durata tratamentului în staționar au fost următoarele: hematurie (n=17; 7,35%), TEAP (n=6; 2,59%), hemoragie digestivă superioară (n=6; 2,59%), hemoragie intradermală (n=5; 2,16%), retromboză (n=3; 1,29%), trombocitopenie indusă de heparină (n=1; 0,43%). Rata cumulativă a complicațiilor cu caracter hemoragic survenite pe durata tratamentului anticoagulant inițial a constituit 12,12%. Totodată, doar 3 (1,29%) cazuri au fost atribuite hemoragiilor majore; datorită necesității în a transfuza câte 2 doze de masă eritrocitară.

Factorii dovediți a fi predictivi pentru dezvoltarea hemoragiilor sunt prezentați în Tabelul 5.1.

Tabelul 5.1. Factorii de risc ai complicațiilor hemoragice la pacienții anticoagulați pentru TVP a membrelor inferioare

Factor evaluat	Valoarea p [*]	OR	95% CI	RR	95% CI
Vârsta >70 ani	0,041	2,38	1,01-5,57	2,09	1,03-4,23
Heparina + AVK	0,041	2,28	1,01-5,14	2,06	1,01-4,2
AINS + aspirina	<0,01	3,17	1,36-7,38	2,64	1,33-5,24
* exprimă diferența între frecvențele complicațiilor hemoragice în prezența și absența factorului evaluat; OR – raportul cotelor (<i>odds ratio</i>); RR – riscul relativ; CI – interval de încredere (<i>confidence interval</i>); AVK – antagoniștii vitaminei K; AINS – antiinflamatoare nonsteroidiene					

Cu referință la medicația anticoagulantă, cea mai mare frecvență a hemoragiilor a fost observată în sublotul de pacienți tratați cu heparină sodică și ulterioara conversie către AVK (n=17; 17,34%). Viceversa, la bolnavii tratați cu fondaparinux sau AON complicații hemoragice nu au fost documentate.

TVP recurentă ipsilaterală a fost constatată la 3 (1,31%) bolnavi; vârsta medie – 57,67 $\pm$ 0,58 ani. Numărul de segmente venoase anatomice trombozate a variat de la 2 până la 7; valoarea medie – 4,33 $\pm$ 2,52. Episoadele de retromboză au avut loc la intervalul de 4 luni, 6 luni și, respectiv, 18 luni de la spitalizarea precedentă. Trombocitopenia indusă de heparină s-a diagnosticat într-un (0,43%) caz.

TEAP pe durata tratamentului în staționar au dezvoltat 6 (2,62%) pacienți. S-a identificat, că embolismul pulmonar pe durata spitalizării a survenit la persoane cu vârstă variată – de la 35 ani până la 74 ani (media: $61,83 \pm 14,58$); la interval de timp diferit de la debutul TVP – de la 5 zile până la 16 zile (media: $10,5 \pm 4,76$). Patru (66,66%) cazuri de TEAP survenită în staționar au fost asociate TVP referite clasei LET II, iar alte două (33,33%) – clasei LET III. La 2/3 din bolnavii ce au dezvoltat TEAP în staționar în timpul examenului imagistic efectuat anterior, în ziua spitalizării, a fost diagnosticată TF.

Rata sumară a observațiilor asociate cu evenimente embolice – TEAP până la spitalizare (n=9), TEAP în staționar (n=6) și embolii prevenite prin intervenții chirurgicale (n=5), a constituit 8,65%. În 75% cazuri evenimentele embolice au survenit la bolnavii cu TF. Rata cumulativă a embolizării în cazurile de TF a constituit 16,12% (1 din 6,2 cazuri); pe când în TVP ocluzivă – doar 3,57% ($P=0,001$; testul Fisher). Flotația apexului trombotic a reprezentat astfel un factor de risc al complicațiilor tromboembolice la bolnavii cu TVP în faza acută ($RR=4,51$; 95%CI 1,69–12,0).

Jumătate din cazurile de TEAP dezvoltată în staționar la pacienții cu TF au fost fatale. Pe lângă aceasta, examenul imagistic de control în perioada postoperatorie a documentat în 5 observații prezența embolului imediat sub „bariera” intraluminală creată pe cale chirurgicală (Fig. 5.1), prin „plicaj” (n=4) sau ligaturare (n=1). Localizarea inițială a apexului trombotic în respectivele cazuri a fost următoarea: v.cavă inferioară (n=3); v.femurală comună (n=1); v.femurală (n=1).

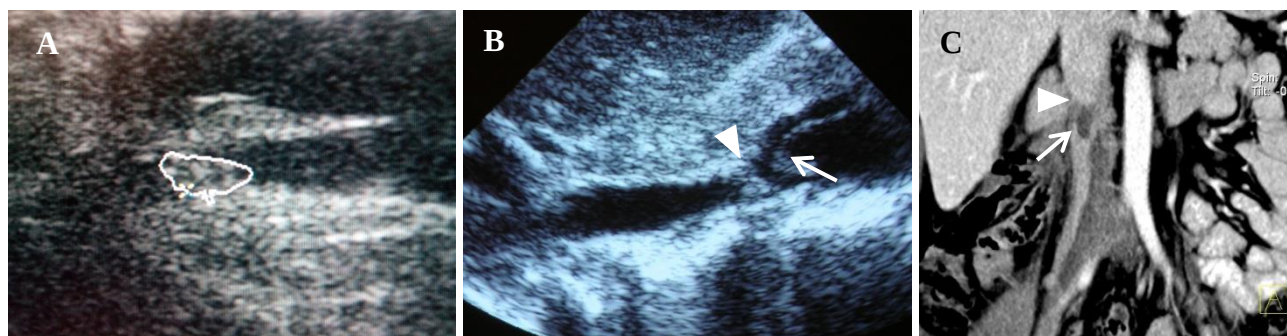


Fig. 5.1. Documentarea imagistică postoperatorie a evenimentelor embolice prevenite
A – embol (conturat) imediat inferior de locul „plicajiei” v.femurale comune, vizualizat la DUS; B – imagine ecografică ce pune în evidență prezența embolului (↑) sub „bariera” intraluminală la nivelul VCI infrarenale (vârf de săgeată); C – embol (↑) distal de nivelul „plicajiei” VCI (vârf de săgeată), detectat la CT-angiografia postoperatorie

Lungimea medie a apexului trombotic flotant în cazurile complicate pe durata internării cu TEAP a constituit $39,75 \pm 3,5$ mm. Abordul chirurgical își găsește justificarea și în constatarea, că printre cazurile de TF tratate inițial conservator frecvența survenirii TEAP în staționar a fost 11,76% ($P=0,019$ – comparativ cu valoarea corespunzătoare în sublotul tratat operator). Sub alt aspect, complicații locale după intervențiile chirurgicale au survenit doar în 3 (4,91%) cazuri: limforee (n=2), hematom (n=1). Toate complicațiile postoperatorii de plagă au fost rezolvate (drenarea colecțiilor patologice) pe durata aceleiași spitalizări și, ulterior, prin pansamente în condiții de ambulator; fără a fi necesare reintervenții sau internări repetate.

În cadrul studiului de față au fost înregistrate 7 (3,03%) decese intraspitalicești; dintre care 6 (85,71%) – asociate cu TEAP ($RR=85,6$). Prin urmare, 30% din toate evenimentele embolice înregistrate în cadrul studiului și 40% din cazurile de TEAP simptomatică au fost fatale. Ca și sursă a TEAP fatale a servit TVP cu următoarea topografie a maselor trombotice: v.cavă inferioară (n=1);

v.iliacă externă (n=1); v.femurală comună (n=2); v.femurală (n=1) sau v.poplitee (n=1). Câte 2 cazuri de deces s-au înregistrat după tratamentul conservator și, respectiv, cel chirurgical al TF. Se impune însă remarca, că mortalitatea înregistrată în sublotul de pacienți cu TF tratată chirurgical (3,27%) a fost condiționată într-un caz de infarctul acut de miocard, dezvoltat în perioada postoperatorie precoce; iar în altul – de progresarea hipertensiunii pulmonare și a insuficienței cardio-respiratorii acute ca consecință a TEAP survenite până la spitalizarea bolnavului.

5.2. Rezultatele imagistice la distanță după suportarea TVP

În cadrul cercetării de față absența în timpul examenului ultrasonografic efectuat la follow-up a oricăror sechele posttrombotice la nivelul segmentelor venoase anterior trombozate a fost documentată doar în 18 (8,1%) observații. În alte 31 (13,96%) cazuri a fost vizualizată o îngroșare ușoară a peretelui vascular cu un grad redus (<10%) de stenozare a lumenului. În celelalte aproape 4/5 din cazuri au fost puse în evidență modificări flebohemodinamice mai semnificative la nivelul extremităților implicate anterior în procesul trombotic. Refluxul sau ocluzia axului venos profund ca dereglări hemodinamice izolate au fost diagnosticate în 46 (20,72%) și, respectiv, 3 (1,35%) cazuri; iar asocierea acestora – în 12 (5,4%) observații. Cea mai frecventă asociere a componentelor patofiziologice diagnosticate imagistic a fost cea dintre reflux și stenoză ($\leq 50\%$) – 107 (48,19%) cazuri. În alte 5 (2,25%) observații masele hiperecogene au ocupat 10%-50% din lumenul segmentelor venoase anatomice anterior afectate de TVP.

În vederea identificării factorilor asociați cu recanalizarea insuficientă a lumenului venos și/sau alterarea funcției valvulare după suportarea TVP s-a realizat analiza comparativă a trei subloturi de bolnavi (Tabelul 5.2): cu recuperare hemodinamică (n=49), obstrucție profundă (n=81) și reflux venos profund (n=92).

Tabelul 5.2. Caracteristica comparativă a subloturilor cu rezultat hemodinamic diferit

Factor evaluat	Recuperare hemodinamică	Obstrucție profundă	Valoarea p*	Reflux profund	Valoarea p*
Vârsta (ani)	53,49±13,12	58,23±16,57	NS	59,66±13,86	0,011
Nr. segmente anatomice implicate (n)	2,51±1,17	4,96±1,54	<0,0001	3,36±1,54	0,001
Clasa LET II (%)	81,63	17,28	<0,0001	66,3	NS
Extinderea TVP doar până la v.poplitee (%)	48,97	4,93	<0,0001	13,04	<0,0001
Durata tratamentului anticoagulant (luni)	13,41±4,13	8,66±4,79	<0,0001	10,79±5,97	0,006
Anticoagulare inițială cu heparină (% cazuri)	36,73	37,03	NS	56,52	0,025
Anticoagulare inițială subterapeutică (% cazuri)	36,73	37,03	NS	66,3	0,0008
Tratament ≤ 6 luni (% cazuri)	4,08	56,79	<0,0001	35,86	<0,0001
Durata terapiei compresionale (luni)	6,12±4,25	4,33±2,73	0,0041	5,54±5,11	NS
„Recuperare hemodinamică” – recanalizare completă sau stenoză restantă (<10%) cu preservarea competenței valvulare); „Obstrucție profundă” – subgrup, ce a inclus cazurile de obstrucție (10-50%; >50%) sau chiar ocluzie a lumenului venelor profunde; „Reflux profund” – subgrup, ce a inclus cazurile de reflux patologic (>1 sec.) prin venele profunde sau reflux în asociere cu stenoză restantă (<10%); * – în raport cu valoarea corespunzătoare din subgrupul “Recuperare hemodinamică” (testul t – pentru compararea mediilor și testul χ^2 – pentru compararea ratelor).					

Prin recurgere la analiza univariațională, urmată de aplicarea regresiei multiple au fost identificați trei factori de risc ai dezvoltării sechelelor flebohemodinamice după suportarea TVP a membrelor inferioare:

1. Implicarea în TVP a ≥ 3 segmente anatomice venoase (OR=6,38; 95%CI 3,21-12,69);
2. Durata tratamentului anticoagulant ≤ 12 luni (OR=4,18; 95%CI 2,15-8,13);
3. Vârsta >56 ani la momentul survenirii TVP (OR=1,9; 95%CI 1-3,61).

S-a constatat, că în condițiile unei anticoagulari terapeutice șansele de normalizare a hemodinamicii venoase profunde după suportarea TVP sunt dependente de așa factori precum vârsta pacientului, topografia și extinderea procesului trombotic, dar și durata propriu-zisă a tratamentului.

În cadrul studiului a fost determinată o foarte puternică corelație negativă între numărul de segmente venoase afectate de TVP și rata de recuperare hemodinamică ulterioară (Fig. 5.2).

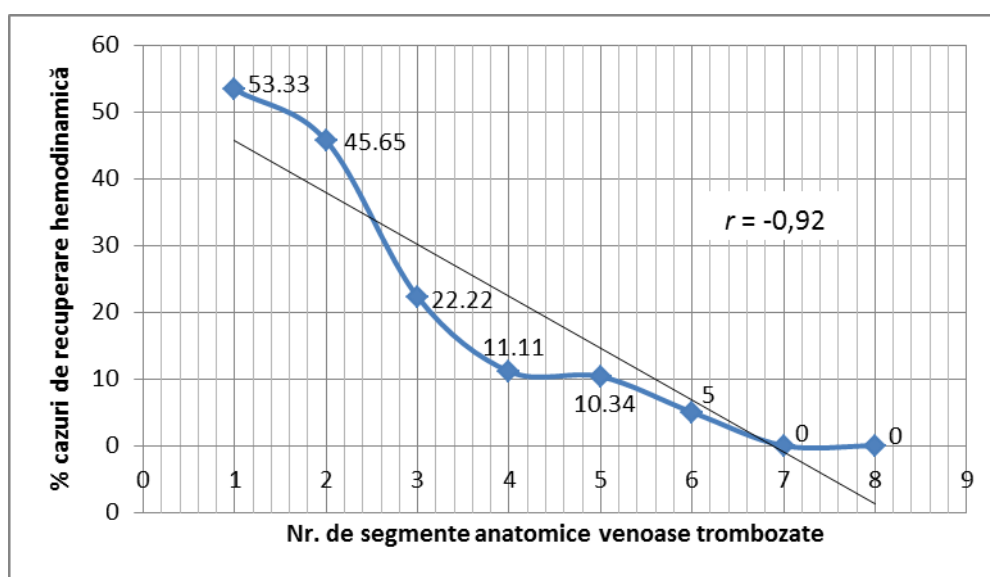


Fig. 5.2. Corelația dintre numărul de segmente anatomice trombozate și ulterioara rată de recuperare hemodinamică a axului venos profund al extremităților inferioare

În 42 (18,91%) dintre cazurile evaluate la *follow-up* a coexistat reflux patologic prin joncțiunea safeno-femurală extins de-a lungul trunchiului safenei *magna*. Tromboza propriu-zis a safenei (RR=6,02; 95%CI 4,0-9,07), ca și a v.femorale comune (RR=14,96; 95%CI 3,7-60,36) au reprezentat astfel factorii de risc pentru dezvoltarea ulterioară a incompetenței venei safena *magna*.

5.3. Factorii clinici și legați de managementul TVP ce corelează cu dezvoltarea și severitatea SPT

Analiza la distanță a rezultatelor clinice nu a pus în evidență nici un caz complet asimptomatic. În ordinea descreșterii frecvenței identificării la subiecții evaluați la *follow-up*, simptomele comune bolii venoase cronice și înglobate în scorul Villalta au fost următoarele: durere (99,54%), senzație de greutate (87,38%), parestezie (50,45%), crampe musculare (40,99%) și prurit (26,57%). Rata constatării în timpul examenului obiectiv a semnelor clinice caracteristice insuficienței venoase se prezintă astfel: edemul gambei – 84,23%, indurația tegumentelor – 29,27%, hiperpigmentarea – 27,02%, senzație algică la compresia gambei – 27,02%, hiperemia tegumentelor extremității inferioare afectate – 12,16% și ectazia venelor subcutanate – 2,7%. În funcție de clasa clinică superioară a clasificării CEAP observațiile din cadrul lotului general de studiu s-au repartizat în

modul următor: C0 – 3 (1,35%); C1 – 8 (3,6%); C2 – 5 (2,25%); C3 – 138 (62,16%); C4 – 14 (6,3%); C5 – 2 (0,9%); C6 – 52 (23,42%).

Calcularea scorului Villalta a pus în evidență următoarele rezultate. Punctajul a variat de la 1 până la 23, cu o valoare medie de $7,99 \pm 4,93$ (95%CI 7,33–8,64). Ajustarea scorului, cu elevarea acestuia până la 15 puncte din motivul identificării ulcerului trofic venos a fost necesară în 32 (14,41%) de observații. Utilizând scorul Villalta ca instrument diagnostic de elecție pentru a defini și grada SPT, au fost diferențiate două subloturi de subiecți – cu („SPT”; $n=144$) și fără respectiva sechelă („non-SPT”; $n=78$).

În cadrul cercetării curente s-a stabilit o diferență statistic semnificativă între valorile mediane ce au caracterizat vârsta bolnavilor atribuiți celor două subloturi comparate, cu și fără SPT, către momentul survenirii episodului trombotic: 61 (25%-75% IQR 52-71) ani vs. 55 (25%-75% IQR 42-62) ani ($p<0,001$; testul Mann-Whitney). Riscul relativ al factorului „grupe sanguine non-O” s-a dovedit a fi egal cu 2,43 (95% CI 0,93-6,36). S-a stabilit, că localizarea proximală a TVP, la nivelul venelor cave inferioare și, mai ales, iliace comune, sporește riscul dezvoltării SPT. S-a constatat o corelație pozitivă moderată ($r=0,53$) între timpul de inițiere a terapiei anticoagulante și valoarea scorului Villalta, calculat la intervalul de 5 (25%-75% IQR=3-8) ani de la episodul trombotic. La bolnavii cu SPT moderat tratamentul anterior cu anticoagulante a fost început mai tardiv decât la cei fără SPT: peste 96 (25%-75% IQR=72-168) ore vs. 72 (25%-75% IQR=72-96) ore de la debutul tabloului clinic al TVP ($P=0,06$). În sublotul bolnavilor cu scor Villalta mare, corespunzător unui SPT sever, s-a observat o întârziere esențială în inițierea anticoagulării – 204 (25%-75% IQR=60-336) ore, în comparație cu timpul de la debutul TVP și până la prescrierea tratamentului în sublotul subiecților fără SPT ($p<0,0001$).

S-a stabilit, că frecvența sechelelor posttrombotice poate fi influențată de tipul medicamentului anticoagulant selectat, regimul terapiei, timpul de inițiere a tratamentului și calitatea anticoagulării pe termen lung. Rata observațiilor de SPT printre bolnavii operați a fost predominant mai mică: 61,36% vs. 70,37% – la cei tratați conservator ($p=NS$).

În cadrul cercetării s-a identificat, că trombectomia se asociază cu diminuarea veridică a valorii medii a scorului VSDS în raport cu indicele corespunzător din sublotul comparat: $8,56 \pm 2,36$ puncte vs. $10,22 \pm 2,59$ puncte ($P=0,04$; testul t).

Examenul imagistic de control prin DUS a confirmat în toate cazurile permeabilitatea axului venos la nivelul plicației – atât în perioada precoce după intervenție, cât și la follow-up (Fig. 5.3).

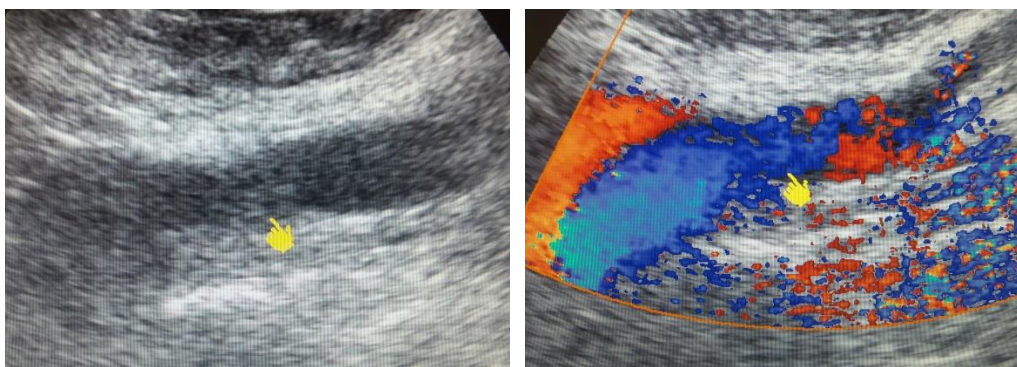


Fig. 5.3. Imagini ale axului venos profund evaluat prin DUS la distanță după plicația venei femurale pentru TVP flotantă

Indicele este plasat la nivelul plicației venei femurale realizate în sens antero-posterior, cu îngustarea locală neimportantă a lumenului (stânga) și păstrarea fluxului sangvin (dreapta)

CONCLUZII GENERALE

1. Rezultatele clinice și hemodinamice la distanță ale tratamentului TVP a membrelor inferioare sunt influențate atât de factori nemodificabili (precum vârsta subiecților, localizarea și extinderea procesului trombotic inițial), cât și de cei modificabili (precum tipul, promptitudinea inițierii, calitatea și durata medicației anticoagulante).
2. Ameliorarea rezultatelor hemodinamice și clinice la distanță după suportarea TVP poate fi obținută prin utilizarea mai frecventă a anticoagulantelor orale noi; inițierea precoce a tratamentului (preferențial în primele 3-4 zile de la debut) și extinderea peste 6 luni a termenului minim de anticoagulare. Terapia anticoagulantă de durată cu AVK se asociază cu rezultate superioare atunci când valorile INR-ului sunt menținute la un nivel $\geq 1,9$ pentru o perioadă cât mai îndelungată.
3. Regimul ambulant precoce pe durata spitalizării bolnavilor cu TVP nu influențează rata tromboembolismului pulmonar și nu se reflectă nefavorabil asupra rezultatelor clinice la distanță. Administrarea acidului acetic salicilic în doze mari, la fel ca și a acidului acetilsalicilic în combinație cu antiinflamatoarele nonsteroidiene pacienților aflați sub tratament anticoagulant pentru TVP se asociază cu sporirea semnificativă a frecvenței complicațiilor hemoragice; fără a aduce beneficii clinice pe termen lung.
4. TVP flotantă se asociază cu sporirea semnificativă a riscului emboligen. Tratamentul chirurgical de întrerupere venoasă poate diminua rata cazurilor de TEAP simptomatică, constituind o alternativă fiabilă a medicației conservatorii în localizarea trombozei la nivelul axului femuropopliteu și lungimea apexului flotant $\geq 3,8$ cm; și asociindu-se cu rezultate clinice la distanță cel puțin similare. Completarea intervențiilor de întrerupere venoasă cu trombectomie parțială se asociază cu sporirea ratei rezultatelor clinice la distanță favorabile.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru a spori acuratețea diagnosticului TVP examenul obiectiv trebuie suplinit cu calcularea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton. Într-o elevare a sensibilității diagnosticului trebuie utilizat scorul Wells modificat; specificității – scorul Wells; iar a valorii predictive pozitive – scorul Hamilton. Aprecierea semnelor clinice Homans și Moses – gest practicat încă pe larg în practica medicală autohtonă, nu posedă valoare diagnostică dovedită și, respectiv, nu trebuie să fie obligatorie. Și invers, utilizarea scorurilor de probabilitate pretest – Wells, Wells modificat și Hamilton permite o diferențiere mai precisă a subiecților cu și fără TVP și ar trebui implementată pe scară mai largă în practica medicală.

2. În cazurile indisponibilității de moment a examenului sistemului venos al extremităților inferioare prin duplex scanare, trebuie efectuată USGc în două puncte (chiar și de către un medic nespécialist în domeniul imagisticii) ce permite stratificarea prealabilă a pacienților cu și fără TVP, fiind posibilă astfel inițierea oportună a tratamentului la bolnavii cu tromboză.

3. Atunci când se pledează pentru anticoagularea bolnavilor cu TVP cu warfarină doza inițială trebuie să constituie 5-7,5 mg/zi – ceea ce asigură o anticoagulare optimă în proporție comparabilă cu cea observată după prescrierea dozelor mai mari, asociindu-se însă cu o rată semnificativ mai redusă de anticoagulari excesive.

4. Aspirina urmează a fi prescrisă cu precauție pacienților anticoagulați pentru TVP, preferențial în doze mici (≤ 250 mg/zi), deoarece sporește rata complicațiilor cu caracter hemoragic. La pacienții

tratați cu anticoagulante pentru TVP a membrelor inferioare prescrierea în asociere a aspirinei și AINS sporește esențial frecvența complicațiilor hemoragice și, prin urmare, trebuie exclusă.

5. Regimul la pat nu trebuie să reprezinte o recomandare obligatorie pentru bolnavii cu TVP în faza inițială. Mobilizarea precoce a bolnavilor cu TVP nu se asociază cu sporirea frecvenței TEAP pe parcursul tratamentului inițial în staționar și urmează a fi încurajată.

6. La selectarea anticoagulantului pentru bolnavii cu TVP coexistentă unui proces malign trebuie luat în considerație faptul, că tratamentul cu AVK se asociază cu ajustarea mai dificilă a dozei potrivite, dar și un risc hemoragic mai crescut.

7. În timpul selectării abordului curativ optimal (conservator vs. chirurgical) pentru TVP flotantă trebuie să se țină cont, că localizarea în VCI sau VFC predispune mai frecvent spre persistența ori amplificarea mișcărilor oscilatorii ale apexului trombotic în pofida terapiei anticoagulante. Fixarea apexului flotant către peretele venos în asemenea cazuri poate fi obținută mai rar și după o perioadă mai îndelungată de tratament conservator. În mod opus, prin terapie medicamentoasă o mare parte din cazurile de tromboză flotantă la nivelul VF sau VP pot fi convertite, într-un interval relativ scurt de timp, în forma neflotantă. Drept valoare pragală ce predispune spre persistența flotației pe fondal de tratament conservator inițial trebuie considerată lungimea apexului $\geq 3,8$ cm.

8. Intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă, ce poate reduce rata TEAP și a mortalității asociate cu aceasta; și ar trebui să-și păstreze locul în arsenalul metodelor de tratare a TVP flotante.

9. În vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare pentru TVP a membrelor inferioare, în special – cea iliofemurală, trebuie extins >6 luni; iar perioada optimă pentru a obține o rată înaltă de normalizare la distanță a hemodinamicii venoase trebuie să fie ≥ 12 luni.

10. Întru sporirea ratei cazurilor cu păstrarea funcției aparatului valvular al venelor profunde după suportarea TVP anticoagularea cu AVK trebuie condusă cu menținerea pe o durată cât mai prolongată a valorilor $INR \geq 1,9$.

11. În vederea micșorării frecvenței cazurilor de SPT sever tratamentul anticoagulant pentru TVP a membrelor inferioare, îndeosebi cea iliocavală, urmează a fi inițiat cât mai precoce, preferențial în primele 72-96 ore de la debutul simptomaticii.

12. Cu scop de obținere a rezultatelor clinice la distanță superioare în timpul selectării anticoagulantului pentru terapia de durată la bolnavii cu TVP prioritate trebuie acordată AON în defavoarea AVK.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. PINI, M., SPYROPOULOS, A. Prevention of venous thromboembolism. In: *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32:755-66. ISSN: 0094-6176.
2. EEKHOFF, E., ROSENDAAL, F., VANDENBROUCKE, J. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. In: *Thromb Haemost.* 2000; 83:408-11. ISSN: 0340-6245.
3. SUWANABOL, P., HOCH, JR. Venous thromboembolic disease. In: *Surg Clin N Am.* 2013; 93(4): 983-95. ISSN: 0039-6109.
4. ROSENDAAL, F. Venous thrombosis: a multicausal disease. In: *Lancet.* 1999; 353:1167-73. ISSN: 0140-6736.
5. BECKMAN, M. et al. Venous thromboembolism: a public health concern. In: *Am J Prev Med.* 2010; 38:S495-501. ISSN: 0140-6736.

6. RABINOVICH, A., KAHN, S. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. In: *J Thromb Haemost.* 2017; 15:230-41. ISSN: 1538-7933.
7. WELLS, P. et al. Does this patient have deep vein thrombosis? In: *JAMA.* 2006; 295(2): 199-207. ISSN: 0098-7484.
8. WELLS, P. et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. In: *N Engl J Med.* 349(13): 1227-35. ISSN: 0096-6762.
9. SUBRAMANIAM, R.M. et al. Diagnosis of Lower Limb Deep Venous Thrombosis in Emergency Department Patients: Performance of Hamilton and Modified Wells Scores. In: *Annals of Emergency Medicine.* 2006; 48(6): 678-85. ISSN: 0196-0644.
10. VASQUEZ, M. et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. In: *J Vasc Surg.* 2010; 52(5): 1387-96. ISSN: 0741-5214.
11. EKLÖF, B. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. In: *J Vasc Surg.* 2004; 40: 1248. ISSN: 0741-5214.

LISTA PUBLICAȚIILOR AUTORULUI LA TEMA TEZEI

Lucrări științifice

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din străinătate recunoscute

1.1.1 GUȚU, E. ș.a. Controverse privind riscul emboligen și managementul optim al trombozei flotante a venelor profunde. In: *Archives of the Balkan Medical Union.* 2014; vol. 49, nr. 1, suppl., pp. 90-95. ISSN 0041-6940.

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil

– categoria B

1.2.1 SOCHIRCA, M. ș.a. Performanța diagnostică a examenului clinic și scorurilor de probabilitate pre-test în tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare. În: *MJHS.* 2019; nr.3 (acceptat spre publicare – iulie 2019).

1.2.2 GUȚU, E. ș.a. Tratamentul chirurgical în forma flotantă a trombozei venelor profunde ale membrelor inferioare: abord justificat în profilaxia tromboembolismului pulmonar masiv? În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2014; vol. 44, nr. 3, pp. 58-61. ISSN 1857-0011.

– categoria C

1.2.3 CUMPĂȚĂ, S. ș.a. Transferul valvular ca opțiune de tratament chirurgical al ulcerului trofic venos recalcitrant. În: *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Ediția a XIII-a.* 2012; vol. 4, pp. 54-61. ISSN 1857-1719.

2. Teze în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1 GUȚU, E., SOCHIRCĂ, M., CULIUC, V. Factorii potențiali de risc în dezvoltarea formei flotante a trombozei venelor profunde a extremităților inferioare. În: *Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a X-a. Volum de rezumate.* Drobeta-Turnu Severin, România. 2019; p. 17.

2.1.2 SOCHIRCĂ, M. Reîncadrarea profesională după suportarea trombozei venelor profunde ale extremităților inferioare. În: *Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a IX-a. Volum de rezumate.* Drobeta-Turnu Severin, România. 2018; p. 51.

2.1.3 CULIUC, V. ș.a. Factorii asociați cu aderarea precoce a apexului flotant la peretele vascular în tromboza venoasă profundă a membrelor inferioare. În: *Conferința Națională de Flebologie cu participarea internațională. Volum de rezumate.* Timișoara, România. 2018; p. 20.

2.1.4 CASIAN, D. et al. Time of anticoagulant treatment initiation and severity of postthrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis: prospective observational study. In: *Abstract book of 19-th European Venous Forum.* Athens, Greece. 2018; p. 22.

2.1.5 GUȚU, E. ș.a. Modalități curative în tromboza venelor profunde ale membrelor inferioare. În: *Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale Severinene”, ediția a VII-a. Volum de rezumate.* Drobeta-Turnu Severin, România. 2016; p. 43.

2.1.6 GUTSU, E. et al. Values of admission endothelial dysfunction and inflammatory markers levels in patients with idiopathic deep vein thrombosis. În: *Al XII-lea Congres Român de Flebologie. Volum de rezumate.* Timișoara, România. 2013; pp. 40-41.

2.1.7 GUTSU, E. et al. The place of deep venous plication among the methods for prevention of pulmonary thromboembolism in lower limbs free-floating phlebothrombosis. În: *A XXXIV-a Reuniune a Chirurșilor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A VI-a Conferință Internațională de chirurgie. Volum de rezumate.* Piatra Neamț, România. 2012; p. 54.

2.1.8 SOCHIRCA, M. ș.a. Reflectarea clinică precoce a ligaturării venei femurale superficiale în flebotromboza flotantă femuropoplitală. În: *Chirurgia.* București, România. 2012; vol. 107, supliment 1, p. S371-372.

- 2.1.9 GUȚU, E. ș.a. Compartimentalizarea extraluminală profilactică a venei cave inferioare în porțiunea infrarenală. În: *Rezumatele lucrărilor al XI-lea Congres Român de Flebologie. Revista română de flebologie*. Timișoara, România, 2011; vol. 7, nr. 1-2, p. 61-62.
- 2.1.10 GUȚU, E., CASIAN, D., CULIUC, V., SOCHIRCĂ, M. Transferul valvular safeno-popliteal în corecția refluxului venos profund posttrombotic. În: *Rezumatele lucrărilor al XI-lea Congres Român de Flebologie. Revista română de flebologie*. Timișoara, România. 2011; vol. 7, nr. 1-2, p. 63-64.
- 2.1.11 GUȚU, E. ș.a. Rezultatele tratamentului complex al patologiilor venoase agravate ale extremităților inferioare. În: *Rezumatele lucrărilor al XI-lea Congres Român de Flebologie. Revista română de flebologie*. Timișoara, România. 2011; vol. 7, nr. 1-2, p. 65.
- 2.1.12 SOCHIRCĂ, M. ș.a. Tromboza venoasă profundă (TVP) a membrelor inferioare survenită pe parcursul sarcinii și postpartum: aspecte clinice și evolutive. În: *A XXXII-a Reuniune a Chirurgicalor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. A V-a Conferință Internațională de chirurgie. Volum de rezumate*. Piatra Neamț, România. 2010; p. 198.
- 2.1.13 CASIAN, D., GUTU, E., CULIUC, V., SOCHIRCĂ, M. Comparison of clinical outcome three years after deep vein thrombosis in statin users vs nonusers. In: *Phlebologie*. Stuttgart – New York. 2010; 5(39), p. A35.
- 2.1.14 ГУЦУ, Е. и др. Хирургическая профилактика эмболии легочной артерии у больных с флотирующим тромбом в системе нижней полой вены. В: *Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов*. Республики Беларусь. Витебск. 2010; p. 361-362.
- 2.1.14 КАСЬЯН, Д. и др. Лечение тромбоза глубоких вен у больных с злокачественными опухолями органов брюшной полости. În: *Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии: Тезисы конгресса*. Санкт-Петербург. 2019; p. 218-219.
- 2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)**
- 2.2.1 SOCHIRCĂ, M., GUȚU, E., CULIUC, V., CASIAN, D. Rezultatele precoce ale tratamentului trombozei venoase profunde a extremităților inferioare cu anticoagulate orale noi. În: *Rezumatele celui de-al XII-lea Congres al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Arta Medica*. Chișinău. 2015; vol. 56, nr. 3, p. 183. ISSN 1810-1852.
- 2.2.2 GUȚU, E. ș. a. Managementul trombozei flotante a venelor profunde: abord chirurgical vs conservator. În: *Rezumatele celui de-al XII-lea Congres al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Arta Medica*. Chișinău. 2015; vol. 56, nr. 3, pp. 58-59. ISSN 1810-1852.
- 2.2.3 GUȚU, E., CULIUC, V., CASIAN, D., SOCHIRCĂ, M. Operații pe venele profunde și tehnici miniminvasive în sindromul posttrombotic: rezultate clinice la distanță. În: *Rezumatele celui de-al XII-lea Congres al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Arta Medica*. Chișinău. 2015; vol. 56, nr. 3, p. 57. ISSN 1810-1852.
- 2.2.4 CULIUC, V., SOCHIRCĂ, M., GUȚU, E. Tratamentul chirurgical al trombozei flotante concomitente la nivelul ambelor vene femurale comune, complicate cu tromboembolism pulmonar (caz clinic). În: *Rezumatele celui de-al XII-lea Congres al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Arta Medica*. Chișinău. 2015; vol. 56, nr. 3, p. 142. ISSN 1810-1852.
- 2.2.5 GUȚU, E. ș.a. Tratamentul chirurgical al trombului flotant în venele profunde ale membrelor inferioare. În: *Rezumatele celui de-al XII-lea Congres al Asociației Chirurgicalor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova și celei de a XXXIII-a Reuniuni a Chirurgicalor din Moldova „Iacomi-Răzeșu”. Arta Medica*. Chișinău: 2011. vol. 46, nr. 3, p. 20. ISSN 1810-1852.
- 2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale**
- 2.3.1 GUȚU, E. ș.a. Acuratețea diagnosticului clinic al trombozei venelor profunde ale membrelor inferioare asociate cu sarcina. În: *Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie. Materialele congresului*. Chișinău. 2010; pp. 144-145.
- 2.3.2 SOCHIRCĂ, M. Particularitățile trombozei venelor profunde ale membrelor inferioare dezvoltate pe durata sarcinii și a lăuziei. În: *Al V-lea Congres de Obstetrică și Ginecologie. Materialele congresului*. Chișinău. 2010; p. 239.
- Lucrări științifico-metodice**
- 3. Protocoale clinice**
- 3.1 GUȚU, E. ș.a. Tromboză venoasă profundă la adult. Protocol Clinic Național. PCN-331. Chișinău. 2018; 59 p.

ADNOTARE

Sochircă Marcel, „Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019

Structura: introducere, 5 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 183 titluri, 4 anexe, 159 pagini de text de bază, 23 figuri, 23 tabele. Rezultatele sunt publicate în 27 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: tromboza venelor profunde, sindrom posttrombotic, tromboembolia arterei pulmonare, tromb flotant, tratament anticoagulant, trombectomie venoasă.

Scopul lucrării: Ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților cu tromboza venelor profunde în sistemul venei cave inferioare.

Obiectivele cercetării: Stabilirea factorilor cu potențial impact asupra rezultatelor la distanță după suportarea trombozei venoase profunde a membrelor inferioare; studierea particularităților clinico-hemodinamice ale evoluției trombozei în funcție de tipul, promptitudinea inițierii și durata tratamentului anticoagulant; evidențierea impactului regimului de activitate, a medicației asociate și terapiei compresionale asupra rezultatelor tratamentului; analiza comparativă a eficacității și siguranței tratamentului conservator și chirurgical la pacienții cu forma flotantă a trombozei.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a identificat, că intervențiile chirurgicale de „tromboprofilaxie”, în cazuri judicios selectate, reprezintă o opțiune curativă alternativă. S-a stabilit, că în vederea obținerii unei recanalizări cât mai complete a lumenului venos intervalul minim de anticoagulare trebuie extins >6 luni. S-a demonstrat, că în vederea micșorării frecvenței sindromului posttrombotic sever tratamentul anticoagulant urmează a fi inițiat cât mai precoce.

Problema științifică soluționată: constă în optimizarea tacticii curative și identificarea căilor de ameliorare a rezultatelor la distanță ale tratamentului trombozei venoase profunde.

Semnificația teoretică: S-au identificat cauzele rezultatului la distanță nefavorabil al tratamentului trombozei venoase profunde, precum și modalitățile de diminuare a ratei acestuia.

Valoarea aplicativă: A fost perfectat regimul curativ, elaborate căile de ameliorare a rezultatelor la distanță ale tratamentului complex al trombozei venoase profunde.

Implementarea rezultatelor științifice: în cadrul ședinței Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova cu scop de pregătire continuă a medicilor chirurghi, în procesul didactic realizat pentru studenți și medici-rezidenți la Catedra Chirurgie Generală - Semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în practica cotidiană a secțiilor chirurgicale ale IMSP SCM nr.1, SCM nr.3 „Sfânta Treime”, IMSP Spitalul Clinic Militar Central al Ministerului Apărării din RM.

РЕЗЮМЕ

Сокирка Марчел, "Ранние и отдалённые результаты лечения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены", диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2019 г.

Структура: введение, 5 глав, выводы и рекомендации, список литературы из 183 наименований, 4 приложения, 159 страниц основного текста, 23 рисунка, 23 таблицы. Результаты опубликованы в 27 научных работах.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, посттромботический синдром, тромбоэмболия легочной артерии, флотирующий тромб, антикоагулянтное лечение, венозная тромбэктомия.

Цель работы: Улучшение результатов лечения больных с тромбозом глубоких вен системы нижней полой вены.

Задачи исследования: Установление факторов, потенциально влияющих на отдаленные результаты после перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей; изучение клинико-гемодинамических особенностей развития тромбоза в зависимости от типа, срока начала и продолжительности лечения антикоагулянтами; определение влияния режима активности пациента, сопутствующего лечения и компрессионной терапии на результаты лечения; проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности консервативного и хирургического лечения больных с флотирующим венозным тромбозом.

Новизна и оригинальность исследований: Было установлено, что операции с целью «тромбопрофилактики» выполненные по рациональным показаниям являются оправданным альтернативным лечебным вариантом. Отмечено, что для полной реканализации венозного просвета, минимальная продолжительность антикоагулянтной терапии при тромбозе глубоких вен нижних конечностей должна превышать 6 месяцев. Доказано, что для снижения частоты случаев тяжелой формы посттромботического синдрома, антикоагулянтное лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей следует начинать как можно раньше.

Решенная научная задача: Была оптимизирована тактика лечения и определены пути улучшения отдалённых результатов лечения тромбоза глубоких вен.

Теоретическая значимость: Выявлены причины неблагоприятного отдаленного результата лечения тромбоза глубоких вен, а также пути уменьшения его частоты.

Практическая значимость: Усовершенствован режим лечения, разработаны способы улучшения отдалённых результатов комплексного лечения тромбоза глубоких вен.

Внедрение научных результатов: на заседании Ассоциации хирургов им. Николая Анестиади Республики Молдова для непрерывной подготовки хирургов, в учебном процессе для студентов и врачей-резидентов на Кафедре Общей Хирургии - Семиологии №3 ГУМФ им. Николая Тестемицану, в повседневной практике хирургических отделений государственных медико-санитарных учреждений Муниципальная Клиническая Больница №1, Муниципальная Клиническая Больница №3 «Sfânta Treime», хирургических отделений Центрального Военного Клинического Госпиталя.

ANNOTATION

Sochirca Marcel, „Early and remote results of treatment of deep vein thrombosis in the inferior vena cava system”, PhD Thesis in Medicine, Chisinau, 2019

Structure: Introduction, 5 chapters, conclusions and recommendations, Bibliography with 183 sources, 4 annexes, 159 pages of main text, 23 figures, 23 charts. The obtained results were published in 27 scientific works.

Keywords: deep vein thrombosis, post-thrombotic syndrome, pulmonary embolism, free-floating thrombus, anticoagulant therapy, venous thrombectomy.

Aim of the study: Improvement of the results of treatment of patients with deep vein thrombosis in the inferior vena cava system.

Objectives of the study: Revealing factors with potential impact on remote results after deep vein thrombosis of the lower extremities; study of clinical-hemodynamic peculiarities of the evolution of deep vein thrombosis depending on the type, speed of starting and duration of anticoagulant treatment; highlighting the impact of regime of activity of the patient and the effect of concomitant medication and compressive therapy on treatment outcomes; and comparative analysis of the efficacy and safety of conservative and surgical treatment in patients with free-floating thrombus.

Novelty and scientific originality: It has been identified, that surgical venous interruption for prophylaxis of pulmonary embolism in carefully selected cases, are a justified alternative option of treatment. It was determined that in order to obtain the full recanalization of veins the minimal duration of anticoagulant therapy in deep vein thrombosis of the lower limbs should be extended to more than 6 months. It was shown that in order to reduce the frequency of severe post-thrombotic syndrome anticoagulant treatment for deep vein thrombosis of the lower extremities should be started as soon as possible.

The scientific problem resolved: Have been optimized therapeutic tactics and have been identified the measures to improve the remote outcome of the treatment of deep vein thrombosis.

Theoretical significance: Have been identified the causes of unfavorable remote outcome of the treatment of deep vein thrombosis, as well as measures to improve the therapeutic results.

Applicative significance of the study: Has been improved the therapeutic regimen, and developed measures to improve the remote results of complex treatment of deep vein thrombosis.

Implementation of scientific results: at the meeting of the Association of Surgeons “Nicolae Anestiadi” of the Republic of Moldova with the aim of continuous training of surgeons, in the didactic process for students and medical residents used in the Department of General Surgery and Semiology No.3 of State Medical and Pharmaceutical University “Nicolae Testemitanu”, in the current practice of the Departments of Surgery of Healthcare Public Institution Municipal Clinical Hospital No.1, Municipal Clinical Hospital No.3 „Sfânta Treime”, as well as in the Departments of Surgery of Central Clinical Military Hospital.

SOCHIRCĂ MARCEL

**REZULTATELE PRECOCE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI
TROMBOZELOR VENOASE PROFUNDE ÎN SISTEMUL VENEI CAVE INFERIOARE**

321.13 – CHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 16.12.2019

Hârtie offset. Tipar offset.

Coli de tipar.: 1,75

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj: 60 ex.

Comanda nr. 182

SRL Luminvideo

B-dul Moscova, 5

Tel. 022441043