

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.147.3-007.64-005.6-08(043.2)

BZOVÎI FLORIN

**DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL MALADIEI VARICOASE
COMPLICATE CU TROMBOZĂ VENOASĂ ACUTĂ
SUPERFICIALĂ**

321.13 Chirurgie

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost elaborată la Catedra de chirurgie generală semiologie nr. 3 a Universității de Stat de
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător

Casian Dumitru, dr. hab. șt. med., conf. univ.



Membrii comisiei de îndrumare:

Guțu Evghenii, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Culiuc Vasile, dr. șt. med., conf. univ.

Sochircă Marcel, dr. șt. med.

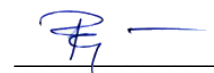


Susținerea va avea loc la data de 20.09.2022, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de
doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 03.06.2022 (*proces verbal*
nr.33).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Rojnoveanu Gheorghe, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

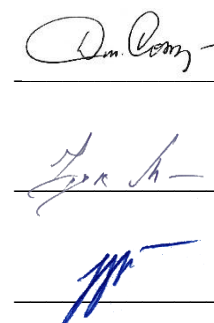


Membrii:

Casian Dumitru, dr. hab. șt. med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu” (conducător de doctorat)

Mișin Igor, dr. hab. șt. med., prof. cerc.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pisarenco Sergiu, dr. șt. med., conf. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu”

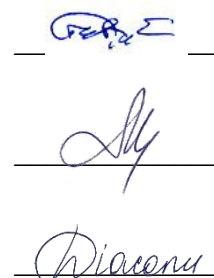


Referenți oficiali:

Guțu Evghenii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
USMF „Nicolae Testemițanu” (comisia de îndrumare)

Radu Daniela, dr. șt. med., conf. univ.,
UMF „Victor Babeș”, Timișoara, România

Diaconu Nadejda, dr. șt. med., conf. cerc.,
IMSP Institutul de Cardiologie



Autor:

Bzovîi Florin



CUPRINS

Repererele conceptuale ale cercetării	4
1. Varicotromboflebită acută: actualități în diagnostic și tratament	9
2. Materialul clinic și metodele de cercetare	9
2.1. Design-ul studiului și caracteristica generală a lotului de cercetare	9
2.2. Metode de diagnostic și de tratament aplicate în cadrul studiului	10
2.3. Definiții utilizate, metode de cercetare științifică și prelucrarea statistică	11
3. Analiza tendințelor actuale autohtone în managementul pacienților cu varicotromboflebită acută	12
3.1. Rezultatele sondajului realizat printre membrii Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova	12
3.2. Factori determinanți în luarea deciziei privind conduita de tratament în varicotromboflebită acută	14
4. Valoarea examenului clinic, imagistic și de laborator la pacienții cu varicotromboflebită acută	16
4.1. Analiza particularităților manifestărilor clinice ale varicotromboflebitei acute	16
4.2. Caracteristica ecografică a trombozei venoase superficiale și corelații clinico-imagistice	17
4.3. Rolul testelor de laborator în evaluarea reacției inflamatorii și a dereglărilor de coagulare sangvină în varicotromboflebită acută	19
5. Rezultatele diferitor abordări curative utilizate pentru varicotromboflebită acută	23
5.1. Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical și determinarea factorilor de risc ai complicațiilor postoperatorii	23
5.2. Eficacitatea abordului medical și determinarea schemelor optime de tratament anticoagulant	26
5.3. Compararea tratamentului chirurgical și medicamentos prin prisma eficacității, siguranței și a rezultatelor raportate de către pacient	28
Concluzii generale	30
Recomandări practice	30
Bibliografie selectivă	32
Lista publicațiilor la tema tezei	32
Adnotare (română, rusă, engleză)	35
Lista abrevierilor	38

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Procesul trombotic parvenit la nivelul venelor superficiale ale extremităților inferioare este definit drept tromboză venoasă superficială (TVS). Uzual aceasta survine spontan, deseori la subiecții cu boală varicoasă preexistentă; pentru asemenea cazuri fiind utilizat și termenul varicotromboflebită (VTF) acută [1]. Rata de identificare a TVS ajunge la 3-11% în populația generală [2, 3], dar incidența anuală exactă a bolii este probabil semnificativ mai mare [4]. Bunăoară, doar în SUA aceasta este estimată la 125.000 de cazuri pe an. Se presupune, că prevalența TVS ar putea fi de aproximativ două ori mai mare decât cea a trombozei venoase profunde (TVP) și a tromboemboliei pulmonare (TEAP) [5]. Considerată altădată o entitate cu evoluție clinică benignă, autolimitantă, TVS este privită actualmente ca o patologie cu parcurs clinic imprezvizibil. Mai mult decât atât, publicațiile recente în literatura de specialitate scot în evidență o rată surprinzător de elevată a evenimentelor tromboembolice asociate [6, 7, 8].

Stabilirea diagnosticului de VTF la pacienții cu maladie varicoasă a membrelor inferioare aparent nu prezintă dificultăți. Acesta este bazat pe examenul clinic obiectiv și anamnesticul bolii – semne de inflamație locală, durere, prezența edemului, hiperemiei și indurației de-a lungul venei varicoase. Cu toate acestea, date certe privind acuratețea diagnostică a evaluării clinice la bolnavii cu VTF lipsesc în literatura științifică. În plus, manifestările clinice locale nu relevă adevărata amploare a extinderii procesului trombotic [3, 9]. În acest context, ultrasonografia duplex (USGD) și-a consolidat actualmente rolul de examen instrumental de elecție întru confirmarea / excluderea TVS; însă evaluarea imagistică în dinamică, în special în cohorta pacienților supuși tratamentului chirurgical, nu reprezintă încă o practică obișnuită [10, 11]. Rezultatele unui astfel de examen, efectuat la toți bolnavii în vederea monitorizării întregului sistem venos al extremităților cu identificarea eventualelor modificări la diferite intervale de timp de la debutul tratamentului, ar fi de mare folos întru aprecierea dinamicii procesului patologic, compararea eficacității și a siguranței diferitor metode curative.

Semnificația practică a modificărilor de laborator la bolnavii cu VTF acută nu este precizată, iar rolul testelor de rutină și al biomarkerilor derivați din analizele standard rămâne a fi clarificat. Valoarea diagnostică, dar și prognostică a altor metode de examinare paraclinică, cum ar fi determinarea viscozității sângelui sau aprecierea indicilor tromboelastografici practic nu a fost studiată până la moment la respectivii bolnavi.

Tactica curativă în caz de VTF acută rămâne către moment controversată. Pe de o parte, multe dintre „școlile chirurgicale” estice pledează în continuare pentru un abord agresiv în faza acută a procesului – intervenție chirurgicală în mod urgent, cu soluționarea concomitentă a două obiective: (1) eliminarea maselor trombotice și, virtual, prevenirea extinderii acestora spre lumenul venelor profunde și (2) tratamentul bolii venoase cronice primare. Pe de altă parte, majoritatea ghidurilor și

recomandărilor ce țin de managementul TVS, inclusiv a VTF acute, elaborate în ultimii ani de către diferite societăți medicale occidentale recomandă tratamentul medicamentos ca opțiune curativă de elecție [12, 13]. În contextul expus, atât rolul actual al tratamentului chirurgical realizat în mod urgent, cât și volumul adecvat al intervenției în asemenea condiții necesită a fi precizate.

Cu referință la medicația anticoagulantă, este necesară identificarea acelor regimuri curative (doze profilactice vs. intermediare vs. curative) ce se asociază cu cele mai bune rezultate clinice, atât precoce cât și la distanță, și cu un grad elevat de satisfacție al pacienților de respectivele. Durata optimă a tratamentului medicamentos reflectată în recomandările comune disponibile actualmente diferă semnificativ de practica medicală reală, nu ține cont de tipul VTF acute (cu sau fără implicarea trunchiului safenian), precum și de riscul trombotic individual al bolnavului [12, 13, 14]. Semnificația factorilor menționați în selectarea diferitor aborduri curative necesită a fi clarificată.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului varicotromboflebitei acute a membrelor inferioare în baza identificării factorilor de risc asociați cu evenimente venoase tromboembolice și precizarea criteriilor de selectare a abordului curativ optim.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea tendințelor actuale în managementul bolnavilor cu varicotromboflebită acută în Republica Moldova și compararea acestora cu practicile internaționale.
2. Analiza corelațiilor între manifestările clinice, datele imagistice și rezultatele testelor de laborator la bolnavii cu diferite forme de varicotromboflebită acută.
3. Aprecierea eficacității și siguranței diferitor scheme farmacoterapeutice utilizate la bolnavii cu varicotromboflebită acută și determinarea factorilor cu impact asupra rezultatelor tratamentului medicamentos.
4. Evaluarea riscurilor asociate cu tratamentul chirurgical al varicotromboflebitei în faza acută și determinarea posibilităților de micșorare a ratei complicațiilor postoperatorii.
5. Compararea rezultatelor tratamentului chirurgical și medicamentos al varicotromboflebitei acute în baza criteriilor clinice și scorurilor raportate de către pacienți.

Metodologia cercetării științifice. Studiul de față a avut un caracter observațional retro-prospectiv non-randomizat cu două „brațe” paralele de pacienți: lotul chirurgical – în care au fost incluși pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pe sistemul venos superficial în perioada acută a VTF și lotul conservator – constituit din bolnavii tratați prin administrarea remediilor farmacologice. Conform protocolului cercetării durata de supraveghere activă a pacienților a constituit 6 luni de la momentul stabilirii diagnosticului și inițierea tratamentului și a inclus 4 examene de control efectuate la distanța de: 7-14 zile (clinic și imagistic), o lună (clinic și imagistic), 3 luni (clinic) și 6 luni (clinic). Punctul final primar pentru evaluarea eficacității tratamentului a fost rata compozită a cazurilor de extindere sau recurență a trombozei venoase superficiale; dezvoltarea trombozei venoase profunde și

/ sau a embolismului pulmonar simptomatic pe durata perioadei de *follow-up*. Datele obținute în cadrul cercetării au fost supuse analizei statistice, iar rezultatele acesteia au servit drept bază pentru formularea concluziilor. Protocolul cercetării a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 38, 12.02.2018).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. În premieră, cu ajutorul chestionarului electronic a fost realizat un studiu descriptiv transversal de cohortă privind managementul VTF acute la nivel național și demonstrată variabilitatea majoră a opțiunilor curative utilizate, precum și existența diferențelor în raport cu practicile internaționale curente și recomandările ghidurilor clinice actuale.

S-a demonstrat că selectarea de către medicul chirurg a unui anumit abord curativ în caz de VTF acută la momentul actual poartă un caracter empiric, iar cu ajutorul analizei multivariaționale au fost identificați factorii cu impact veridic asupra procesului decizional.

Pentru prima dată a fost stabilită valoarea predictivă a semnelor clinice locale ale VTF (suprafața hiperemiei tegumetare și a infiltratului inflamator perivenos) în diferențierea prealabilă a formelor cu și fără implicarea trunchiului safenian.

În baza datelor USGD și analizei cantitative a ecogenității maselor trombotice a fost confirmată evoluția centripetă (de la tributare varicoase spre trunchi) a trombozei venoase superficiale și implicarea secundară a trunchiului safenian, asociată cu creșterea accelerată a trombului.

În premieră a fost studiată valoarea markerilor inflamației sistemice la bolnavii cu VTF acută și demonstrată asocierea între nivelul proteinei C reactive (PCR) și raportul plachete sangvine / limfocite (PLR), gradul de extindere a trombozei și probabilitatea implicării trunchiului safenian proximal.

S-a stabilit că la pacienții cu VTF acută și testul D-dimer pozitiv lungimea, volumul și viteza de progresie a trombozei venoase superficiale sunt semnificativ mai mari în comparație cu indicatorii respectivi determinați la bolnavii cu test negativ.

Pentru prima dată cu ajutorul tromboelastografiei a fost evidențiată dereglarea echilibrului hemostatic cu tendință spre hipercoagulabilitate structurală (intensificarea agregării elementelor figurate, amplificarea procesului de polimerizare a fibrinei și densitatea crescută a trombului fibrinic-trombocitar) la bolnavii cu VTF acută, în special la cei cu forma periostială a trombozei.

În premieră a fost stabilită diferența semnificativă a valorilor estimate de viscozitate sangvină la pacienții diagnosticați cu VTF acută în perioada caldă și rece a anului, fapt ce poate explica variațiile sezoniere în incidența acestei maladii.

A fost demonstrat riscul scăzut al evenimentelor venoase tromboembolice postoperatorii asociate tratamentului chirurgical în faza acută a VTF non-trunculare și formelor cu implicarea limitată a trunchiului safenian și identificați factorii de risc ai complicațiilor de plagă operatorie.

Cu ajutorul modelului statistic de regresie Cox pentru prima dată a fost demonstrat impactul veridic al gradului individual de risc al complicațiilor tromboembolice a pacientului (estimat în baza scorului Caprini) asupra rezultatelor tratamentului anticoagulant al VTF acute.

S-a stabilit lipsa diferenței statistic semnificative între ratele evenimentelor venoase tromboembolice după tratamentul chirurgical și medical al VTF acute pe perioada supravegherii de 6 luni și superioritatea rezultatelor raportate de către pacient în lotul tratat prin administrarea anticoagulantelor.

Problema științifico-aplicativă soluționată. Problema științifico-aplicativă soluționată în teză constă în identificarea factorilor de risc asociați cu rezultatele negative ale tratamentului chirurgical și medicamentos a VTF acute, fapt ce va permite modificarea paradigmei de management al patologiei respective prin selectarea științific argumentată a abordului curativ optim în fiecare caz individual.

Semnificația teoretică. Realizarea studiului observațional retro-prospectiv cu compararea rezultatelor tratamentului chirurgical și medicamentos al VTF acute a contribuit la completarea unor lacune în evidența științifică actuală din domeniu, remarcate în meta-analize și referate sistematice internaționale. Rezultatele cercetărilor efectuate au demonstrat variabilitatea majoră a opțiunilor curative utilizate la moment pentru tratamentul trombozei venoase superficiale și caracterul empiric de luarea a deciziilor clinice. Analiza interrelațiilor dintre datele clinice, imagistice și rezultatele testelor de laborator a demonstrat asocierea formelor extinse, periostiale ale trombozei cu dereglări ale echilibrului hemostatic și reacție inflamatorie sistemică, argumentând necesitatea tratamentului anticoagulant. Eficacitatea comparabilă a abordului chirurgical și medical în tratamentul VTF acute demonstrată în cadrul studiului și determinarea factorilor de risc ai eșecului tratamentului vor servi ca bază pentru optimizarea conduitei curative. Au fost identificate direcțiile prioritare pentru cercetări ulterioare în domeniul respectiv.

Valoarea aplicativă a lucrării. În baza rezultatelor studiului a fost precizată valoarea diagnostică a semnelor clinice locale ale VTF acute și demonstrată importanța examenului USGD și a testelor de laborator (indicele PLR, nivelul PCR și a D-dimerilor) în elaborarea planului de tratament. Datele obținute în cadrul cercetării argumentează științific modificarea tacticii curative curente prin utilizarea preferențială a tratamentului anticoagulant în caz de tromboză venoasă superficială extinsă (periostială) și rezervarea tratamentului chirurgical în faza acută a maladiei pentru bolnavii cu forme non-trunculare sau cu implicarea limitată a trunchiului safenian distal. Identificarea factorilor de risc asociați cu complicații postoperatorii sau cu eșecul tratamentului anticoagulant al VTF acute va permite implementarea măsurilor oportune de corecție.

Implementarea rezultatelor cercetării. Ca consecință a realizării cercetării de față au fost implementate noi metode de diagnostic și tratament al pacienților cu VTF acută în secțiile de chirurgie

ale IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi” și ale Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău. La fel, rezultatele studiului științific (interpretarea datelor evaluării clinice a bolnavilor cu prognozarea tipului de VTF acută în funcție de localizarea maselor trombotice, elaborarea noilor concepții legate de tactică curativă) s-au implementat și în procesul didactic la Catedra chirurgie generală – semiologie nr.3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul cercetării au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: Congresul “Another Phlebology-2017” (Budapest, Hungary, 2017), Международный молодежный медицинский конгресс (Санкт-Петербург, Россия, 2017), Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU ”Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, Moldova, 2017), Conferința interdisciplinară cu participare internațională „Zilele Medicale ale Severinului și Timocului”, ediția a IX-a. (Drobeta-Turnu Severin, România, 2018), 19th Meeting of the European Venous Forum (Athens, Greece, 2018), Conferința Națională de Flebologie cu Participare Internațională „Tendințe Noi în Flebologie” (Timișoara, România, 2018), International Medical Congress for Students and Young Doctors (Chișinău, Moldova, 2018), Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU ”Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” (Chișinău, Moldova, 2018), Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, Moldova, 2019), Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la Fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Moldova, 2020), The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors – MedEspera (Chișinău, 2020), Leading Innovative Vascular Education (LIVE) 2020 Symposium - (Larissa, Greece, 2020), Leipzig Interventional Course *LINC* (Leipzig, Germany, 2021), ședința Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova (Chisinău, 2021).

Rezultatele studiului reflectate în teza de față au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr.12 din 22.04.2022), Seminarul științific de profil „Chirurgie (321.13), Chirurgie pediatrică (321.14), Urologie și andrologie (321.22)” (proces verbal nr. 2 din 25.05.2022).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 20 lucrări științifice, dintre care: articole în reviste internaționale indexate în SCOPUS / PubMed – 3, articole în reviste internaționale recenzate – 1, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 3, materiale / teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 8, materiale / teze la conferințe naționale (organizate în Republica Moldova) – 5.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde adnotările în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice. Lucrarea

este urmată de lista referințelor bibliografice cu 241 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Partea introductivă a lucrării reflectă actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate în teză, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor studiului.

Cuvinte-cheie: tromboza venoasă superficială, varicotromboflebită acută, tromboembolismul venos, ultrasonografia duplex, tratament medicamentos, tratament chirurgical.

CONȚINUTUL TEZEI

1. VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ: ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

În cadrul respectivului capitol sunt reflectate viziunile contemporane privind etiopatogeneza și clasificarea trombozei venoase superficiale la bolnavii cu boală varicoasă. Se enunță controversele și problemele nerezolvate ce țin de diagnosticul clinic, de laborator și instrumental al VTF acute, precum și modalitățile de tratament în circumstanțele respective.

2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Design-ul studiului și caracteristica generală a lotului de cercetare

Lucrarea se bazează pe analiza datelor a 190 pacienți consecutivi cu diagnosticul de VTF acută a membrelor inferioare, examinați și tratați în incinta bazelor clinice ale Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu” (secția chirurgie vasculară a Institutului de Medicină Urgentă; secțiile de chirurgie a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, mun. Chișinău). Materialul clinic a fost acumulat pe parcursul perioadei de patru ani: 2016 – 2020. În conformitate cu criteriile de includere au fost înrolați pacienții cu: (1) vârsta ≥ 18 ani; (2) primul episod de VTF acută a membrelor inferioare, confirmat prin examen clinic și USGD; (3) durata manifestărilor clinice ≥ 14 zile; (4) acordul semnat de participare în studiu. Ca criterii de excludere au servit: (1) prezența TVP ipsi- sau contralaterale, confirmate prin USGD; (2) TVS dezvoltată în lipsa maladiei varicoase; (3) tromboza dezvoltată în urma aplicării metodelor curative (ablație cu laser, scleroterapie); (4) administrarea tratamentului anticoagulant pentru alte indicații (fibrilație atrială, proteze de valve cardiace); (5) VTF complicată cu infecția țesuturilor moi.

Studiul a avut un caracter observațional și a inclus două loturi de pacienți: **lotul chirurgical** – pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pe sistemul venos superficial în perioada acută a VTF și **lotul conservator** – bolnavii tratați prin administrarea remediilor farmacologice. Selectarea abordului curativ la fiecare pacient a fost realizată în baza consensului între opinia medicului chirurg sau a consiliului medical și preferințele pacientului. Alocarea bolnavului la unul dintre loturile de studiu s-a efectuat *post factum* și nu a fost influențată de protocolul cercetării. La momentul finalizării

procedurii de înrolare în studiu au fost incluși 190 bolnavi: 105 – în lotul conservator și 85 – în lotul chirurgical. Trebuie de menționat, că la 5 (4,7%) pacienți din lotul conservator VTF acută a fost diagnosticată simultan la ambele membre inferioare.

Durata de supraveghere activă a pacienților a constituit 6 luni și a inclus 4 examene de control: la distanța de 7-14 zile (clinic și imagistic), o lună (clinic și imagistic), 3 luni (clinic) și 6 luni (clinic). La intervalul de 3 și 6 luni USGD a fost efectuată selectiv – în caz de agravare clinică. După expirarea perioadei de *follow-up* participanții în studiu au fost informați despre necesitatea de a contacta investigatorii în cazul apariției simptomelor sugestive pentru recurența VTF. În acest mod, durata totală de supraveghere a bolnavilor a variat de la 6 până la 54 luni, valoarea mediană constituind 31 (25-75% IQR 18-43) luni.

În lotul general rata bolnavilor de gen feminin a constituit 127/190 (66,8%), fiind mai mare în grupele de vârstă extreme: 83,3% – la persoane până la 30 de ani și 75% – la bolnavii peste 70 de ani. Vârsta pacienților a variat între 21 și 82 ani, cu o valoare mediană – 60 (25-75% IQR 49-66) ani. Conform clasificării CEAP a bolilor venoase cronice 76 (38,9%) membre inferioare au fost atribuite clasei clinice C2; 107 (54,8%) – clasei clinice C3 și 12 (6,1%) – clasei C4. Obezitatea a fost diagnosticată la 74 (38,9%) bolnavi, iar valoarea mediană a IMC a constituit – 28,6 (25-75% IQR 25,4-31,3). În studiul actual au fost incluse 11 (5,7%) paciente cu VTF acută dezvoltată în timpul sarcinii și 4 (2,1%) – în perioada post-partum.

2.2. Metode de diagnostic și de tratament aplicate în cadrul studiului

Diagnosticul de VTF a fost stabilit în baza manifestărilor clinice și confirmat prin USGD. Drept criteriu ecografic al VTF a servit prezența pe traiectul venei superficiale a unei zone hipo- sau hiperecogene incomprimabile cu transductorul, de formă circulară în plan ecografic transversal și dreptunghiulară – în plan longitudinal. Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă din punct de vedere anatomic (sistemul VSM sau VSP) și conform clasificării Verrel-Steckmeier: tipul I – tromboza în trunchiul safenian nu se extinde până la nivelul JSF/JSP; tipul II – tromboza trunchiului safenian până la nivelul JSF/JSP; tipul III – tromboza trunchiului safenian cu prolabarea maselor trombotice prin JSF/JSP în vena femurală comună sau poplitee. Tipurile II și III au fost definite ca „VTF periostială”, iar cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase – „VTF non-trunculară”. În timpul USGD s-a înregistrat lungimea sumară, volumul total al trombului și estimată viteza de creștere al acestuia în raport cu zile de la debutul VTF). Pentru evaluarea cantitativă a gradului de ecogenitate a maselor trombotice a fost utilizată analiza imaginilor ecografice digitale cu determinarea valorilor „GSM” (*grey scale median*).

Testele de laborator au inclus: analiza generală a sângelui, probele hepatice, nivelul ureei și creatininei, glicemia, proteina serică, parametrii de bază ai coagulogramei, grupa de sânge și factorul Rhesus. Din rezultatele testelor au fost derivați o serie de indici: raportul neutrofile – limfocite (NLR),

raportul trombocite – limfocite (PLR), raportul limfocite – monocite (LMR), viscozitatea sangvină în condiții de viteză înaltă (VS_{HSR}) și viteză joasă (VS_{LSR}) de forfecare. La o serie de bolnavi a fost determinată valoarea proteinei C-reactive (PCR), nivelul D-dimerilor și parametrii piezotromboelastografiei (pTEG).

Tratamentul chirurgical a inclus tehnici operatorii clasice la 76 pacienți, iar la 9 (10,5%) pacienți s-a practicat ablația cu laser a trunchiului safenian. La 105 pacienți din lotul conservator cu scop de tratament au fost administrate preparate anticoagulante. Selectarea unui anumit agent antitrombotic, precum și a dozei și duratei de administrare al acestuia, nu a fost reglementată de protocolul cercetării și s-a realizat în funcție de disponibilitatea medicamentului, decizia clinică a medicului curant și complianța pacientului. Doza preparatului anticoagulant a fost definită ca „profilactică” sau „curativă” conform recomandărilor producătorului, iar doza „intermediară” – ca 50-70% din cea „curativă”. Medicația concomitentă la bolnavii din lotul conservator a inclus: remedii antiinflamatorii non-steroidice – la 65 (61,9%) pacienți și preparate antibacteriene – în 7 (6,6%) cazuri.

2.3. Definiții utilizate, metode de cercetare științifică și prelucrarea statistică

În calitate de punct final primar (*primary endpoint*) pentru evaluarea eficacității tratamentului a fost stabilită rata compozită a cazurilor de extindere sau recurență a TVS; dezvoltarea TVP (simptomatice sau asimptomatice) și / sau a TEAP (simptomatică) pe durata tratamentului și a perioadei de *follow-up*. Extinderea trombozei a fost definită drept creștere a lungimii maselor trombotice cu cel puțin 4 cm. Recurența VTF a fost considerată dezvoltarea *de novo* a trombozei în orice parte a sistemului venos superficial al membrelor inferioare sau reapariția maselor trombotice după recanalizarea inițială completă a venei trombozate, asociată cu semne clinice caracteristice. În calitate de puncte finale secundare (*secondary endpoints*) pentru estimarea eficacității tratamentului au servit: (1) regresia semnelor clinice ale VTF; (2) modificările în severitatea clinică a insuficienței venoase cronice (clasa clinică CEAP, valoarea scorului VCSS); (3) modificările în calitatea vieții pacientului (chestionarul ABC-V); (4) gradul de satisfacție al pacientului de rezultatele tratamentului aplicat (VAS, scala Likert). La pacienții tratați prin intervenție chirurgicală ca punct final pentru evaluarea siguranței tratamentului a fost considerată rata complicațiilor de plagă operatorie, iar la cei tratați medicamentos – rata complicațiilor hemoragice.

Datele obținute în cadrul studiului au fost supuse analizei statistice. La compararea datelor cantitative a fost utilizat testul *t* bidirecțional sau testul U Mann-Whitney. Pentru evaluarea diferenței între valori medii provenite din 3 sau mai multe grupe s-a apelat la testul ANOVA sau Kruskal-Wallis. Variabilele categoriale au fost comparate cu ajutorul testului exact Fischer sau a testului χ^2 . Nivel de semnificație statistică a fost considerată valoarea $p < 0,05$.

Pentru a măsura asocierea între o variabilă binară și o variabilă predictivă continuă sau binară au fost calculate rata probabilității (OR – *odds ratio*) și / sau riscul relativ (RR). Gradul de corelație

a fost determinat în baza coeficientului r Pearson sau r Spearman. Evaluarea impactului mai multor variabile independente asupra unui rezultat dihotomic a fost efectuată în două etape: (1) în analiză univariațională (regresie logistică simplă) au fost determinate variabilele cu potențial impact ($p < 0,2$); (2) acești factori au fost testați în model de regresie logistică multiplă.

Incidența punctelor finale ale studiului pe durata supravegherii pacienților a fost studiată prin construirea curbelor de tip Kaplan-Meier, iar pentru compararea diferenței între grupe a fost utilizat testul *log-rank* (Mantel-Cox). Cu scop de testare a impactului unei sau mai multor variabile asupra curbelor s-a apelat la modelul de regresie a riscurilor proporționale a lui Cox, rezultatele fiind prezentate ca rată de pericol (HR - *hazard ratio*) cu intervalul de încredere de 95%.

Performanța diagnostică a criteriilor clinico-paraclinice (semnelor, testelor, metodelor) a fost evaluată prin determinarea sensibilității, specificității, valorilor predictive pozitive și negative, utilizând formulele standard. Compararea valorii diagnostice a mai multor criterii a fost efectuată prin analiza curbelor ROC (*receiver operating characteristic*) și determinarea AUC (*area under curve*).

3. ANALIZA TENDINȚELOR ACTUALE AUTOHTONE ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ

3.1. Rezultatele sondajului realizat printre membrii Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova

Cu scop de evidențiere a tendințelor curente în diagnosticul și tratamentul VTF acute la nivel național a fost realizată chestionarea membrilor Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi”. Chestionarul a inclus 15 întrebări și descrierea a 4 cazuri clinice de VTF, însoțite de imagini fotografice ale membrului afectat și rezultatul USGD prezentat schematic. Au fost înregistrate răspunsuri complete de la 102 (31,1%) din participanți.

În 76 (74,5%) cazuri chirurgii autohtoni au raportat că efectuează USGD în mod obligator la toți pacienții cu VTF acută. Doar 8 (7,8%) respondenți au indicat că niciodată nu utilizează ultrasonografia în managementul acestei patologii. Aproape jumătate dintre chirurghi – 52 (50,9%) au declarat că în practica lor cotidiană apelează doar la un singur tip de tratament al VTF, cel mai frecvent – la prescrierea anticoagulantelor. Două abordări curative utilizează 37 (36,2%) participanți, iar 13 (12,7%) medici au raportat că utilizează toate cele trei opțiuni (Figura 1). Important este de notat, că aproape 1/3 din specialiști – 30 (29,41%), nu utilizează de loc anticoagulate în tratamentul TVS. Pe de altă parte, opțiunea chirurgicală se regăsește în arsenalul metodelor curative la mai mult de jumătate dintre medici – 61 (59,8%).

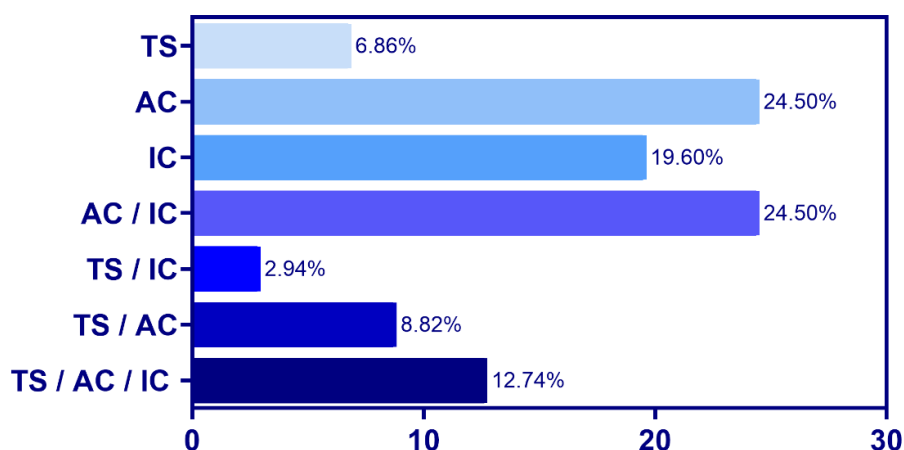


Figura 1. Structura opțiunilor curative pentru VTF acută, utilizate în practica chirurgicală autohtonă (TS – tratament simptomatic, AC – tratament anticoagulant, IC – intervenție chirurgicală)

Potrivit rezultatelor chestionarelor heparina sodică este utilizată în majoritatea cazurilor – 91 (89,2%), fiind urmată de heparinele fracționate – 77 (75,4%) și rivaroxaban – 43 (42,1%). Referitor la doza preparatelor anticoagulante, utilizate pentru tratamentul VTF acute, 57 (55,8%) respondenți au indicat că prescriu doze curative, 19 (18,6%) – doze intermediare și 14 (13,7%) – doze profilactice (12 participanți au omis întrebarea). Numărul chirurgilor care indică tratamentul anticoagulant pe o perioadă până la o lună și a celor care recomandă administrarea timp de o lună sau mai mult a fost identic – câte 45 (44,1%) specialiști, respectiv. Dintre respondenții care preferă o durată scurtă de tratament 13 (12,7%) indică anticoagulante pentru o săptămână, 17 (16,6%) – pentru 2 săptămâni și 15 (14,7%) – pentru 3 săptămâni. Rata răspunsurilor cu indicarea prescrierii anticoagulantelor pe durata de o lună sau mai mult de o lună a fost similară: 23,52% și 20,58%, respectiv. Un deosebit interes prezintă evidențierea abordului curativ preferabil selectat de către participanții la sondaj în funcție de tipul VTF (tabelul 1).

Tabelul 1. Structura abordărilor curative preferate de către respondenți în 4 cazuri clinice ale pacienților cu VTF acută (n = 102)

Abordul curativ preferabil	Caz clinic nr.1 (VTF non-trunculară)	Caz clinic nr.2 (VTF tip I VSM)	Caz clinic nr.3 (VTF tip II VSM)	Caz clinic nr.4 (VTF tip III VSP)
Intervenție chirurgicală	44 (43,1%)	61 (59,8%)	74 (72,5%) [†]	58 (56,8%)
Tratament AC < 1 lună	20 (19,6%)	26 (25,4%)	17 (16,6%)	6 (5,8%)
Tratament AC ≥ 1 lună	10 (9,8%)	7 (6,8%)	9 (8,8%)	33 (32,3%)*
Tratament simptomatic	28 (27,4%)**	8 (7,8%)	2 (1,9%)	5 (4,9%)
* - p < 0,001 vs celelalte cazuri † - p < 0,05 vs cazurile nr.1 și nr.4 AC – anticoagulant				

După cum se observă din tabel intervenția chirurgicală a fost considerată de către respondenți opțiunea cea mai potrivită în toate cazurile prezentate. Numărul specialiștilor care au pledat pentru tratament chirurgical a fost semnificativ mai mare în VTF acută tip II în comparație cu tromboza izolată a tributarelor varicoase și VTF tip I, III. Acest fapt reflectă conceptul chirurgical tradițional referitor la necesitatea deconectării mecanice a JSF / JSP în cazul apropierii apexului trombului spre venele profunde. Respectiv, în caz de VTF non-axială a fost veridic mai mare rata medicilor care preferă tratamentul simptomatic fără administrarea anticoagulantelor.

3.2. Factorii determinanți în luarea deciziei privind conduita de tratament în varicotromboflebita acută

Pacienții incluși în studiu au fost tratați de către 16 medici chirurgi, colaboratori ai instituțiilor medicale unde s-a desfășurat cercetarea. Cincizeci de procente din medici la momentul finalizării studiului au avut experiența de activitate chirurgicală 10 ani și mai mult. Numărul de cazuri de VTF tratate pe durata perioadei de patru ani a variat de la 1 până la 52, constituind în mediu 5 (25-75% IQR 2-14) pacienți. Experiență personală de zece sau mai multe cazuri de VTF acută în cadrul studiului au avut 6 (37,5%) chirurgi. S-a constatat, că tratamentul chirurgical în faza acută a trombozei a fost semnificativ mai frecvent selectat de către medicii cu experiența profesională mai mare: 69 (55,6%) vs 16 (24,2%) cazuri de VTF operate de către chirurgi cu experiența până la 10 ani ($p < 0,001$). Nu a fost stabilită diferență statistic veridică în selectarea tratamentului chirurgical în funcție de numărul de cazuri tratate pe parcursul studiului.

Evaluarea impactului factorilor demografici asupra deciziei referitoare la tactica curativă a inclus genul și vârsta pacientului, IMC și prezența maladiilor asociate. Bolnavii de gen feminin au constituit majoritatea în ambele grupe: 52/85 (61,1%) în lotul chirurgical și 75/105 (71,4%) în lotul conservativ, diferența fiind statistic nesemnificativă. Atât valoarea medie a vârstei pacienților cât și rata persoanelor cu vârsta mai mare de 60 de ani au fost similare în ambele grupe: 60 (25-75% IQR 45,5-68) ani și 52 (49,5%) în lotul conservativ vs 59 (25-75% IQR 50,5-64,5) ani și 34 (40%) în lotul chirurgical. Pacienții la care a fost aplicată tactica chirurgicală au avut valoare mediană a IMC veridic mai mare față de cei tratați medicamentos: 29,9 (25-75% IQR 27-32,6) vs 27,6 (25-75% IQR 24,8-30,4), respectiv ($p < 0,01$). Rata pacienților cu obezitate de gradul I-III, la fel, a fost mai mare în rândul bolnavilor operați – 42 (49,41%) în comparație cu cea înregistrată în lotul conservativ – 32 (30,47%), ($p < 0,05$). Numărul mediu de maladii concomitente *per* pacient și severitatea comorbidităților exprimată prin valoarea indicelui Charlson nu s-a deosebit statistic între loturile conservativ și chirurgical. Astfel, putem concluda că cu excepția statutului nutrițional factorii demografici nu au influențat conduita terapeutică, iar loturile studiate sunt comparabile în funcție de caracteristicile de bază.

Teoretic cea mai mare valoare în luarea deciziei clinice privind opțiunea de tratament al pacientului ar putea avea factorii „VTF-specifici”: severitatea semnelor și simptomelor TVS și rezultatele USGD privind gradul de extindere a procesului trombotic. Din manifestările locale tipice ale VTF acute numai severitatea sindromului algic a demonstrat diferență statistic semnificativă între lotul conservator și chirurgical, valoarea mediană VAS fiind 7 (25-75% IQR 5-8) și 7 (25-75% IQR 6-8), respectiv ($P = 0,04$). Atât suprafața zonei de hiperemie, cât și aria infiltratului inflamator nu s-au deosebit veridic: 69 (25-75% IQR 34,1-125,5) cm^2 și 33,4 (25-75% IQR 17,5-66,7) cm^2 – în lotul conservator vs 80,6 (25-75% IQR 38,7-116,8) cm^2 și 31,9 (25-75% IQR 14,9-49,9) cm^2 – în lotul chirurgical ($p > 0,05$). Durata trombozei până la adresare pentru asistență medicală la fel a fost similară: 6,5 (25-75% IQR 5-8) zile și 7 (25-75% IQR 5-8) zile, respectiv ($p > 0,05$). Compararea rezultatelor USGD efectuate până la inițierea tratamentului este reflectată în tabelul 2.

Tabelul 2. Caracteristice ultrasonografice ale procesului trombotic la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical

Indicator	Lotul conservator (n = 110)	Lotul chirurgical (n = 85)	Valoarea P
VTF bilaterală, n (%)	5 (4,76%)	0 (0%)	NS
Afectarea sistemului VSM, n (%)	84 (76,3%)	66 (77,64%)	NS
Afectarea sistemului VSP, n (%)	12 (10,9%)	6 (7,05%)	NS
VTF non-trunculară, n (%)	68 (61,81%)	44 (51,76%)	NS
VTF tip I Verrel-Steckmeier, n (%)	15 (13,63%)	26 (30,58%)	$< 0,01$
VTF tip II Verrel-Steckmeier, n (%)	19 (17,27%)	10 (11,76%)	NS
VTF tip III Verrel-Steckmeier, n (%)	7 (6,36%)	4 (4,7%)	NS
Lungimea trombului (cm)	30 (IQR 20-50)	30 (IQR 15-50)	NS
Distanța tromb – JSF/JSP (cm)	30 (IQR 10-45)	25 (IQR 15-60)	NS
Protruzia trombului prin JSF/JSP (mm)	10 (IQR 6-25)	15 (IQR 7-33,5)	NS

După cum se observă din tabel, localizarea anatomică a procesului trombotic în sistemul venos superficial nu s-a deosebit semnificativ. Cazurile cu afectare simultană a ambelor membre inferioare au fost tratate exclusiv medicamentos, dar datorită numărului mic de observații diferența nu a fost statistic semnificativă. A fost determinată doar o rată veridic mai mare a cazurilor de tromboză a trunchiului safenian la distanță de la JSF / JSP în lotul bolnavilor supuși intervenției chirurgicale urgente sau urgente amânate. Așadar, în condițiile analizei univariaționale valoare veridică din punct de vedere statistic au demonstrat doar următorii factori: experiența profesională al chirurgului, statutul nutrițional al pacientului, severitatea sindromului algic provocat de VTF și localizarea trombozei pe traiectul trunchiului safenian. Trei dintre acești 4 factori și-au păstrat semnificația în condițiile unui model de regresie logistică binară (tabelul 3).

Tabelul 3. Factorii cu impact asupra deciziei clinice în favoarea tratamentului chirurgical al VTF acute (analiză multivariațională)

Factorul analizat	Coeficientul de regresie (B)	Valoare P	Rata de probabilitate (OR)
Experiența chirurgicală ≥ 10 ani	1,272	$< 0,0001$	3,56 (95% CI 1,77-7,17)
Obezitatea bolnavului gr. I-III	0,805	$< 0,05$	2,23 (95% CI 1,16-4,27)
Severitatea durerii conform VAS	0,146	$= 0,097$	1,15 (95% CI 0,97-1,37)
VTF tip I Verrel-Steckmeier	0,838	$< 0,05$	2,31 (95% CI 1,05-5,04)

Datele obținute confirmă că cea mai puternică influență asupra deciziei medicului de a opera un pacient cu VTF acută deține factorul „specialist-specific” – durata activității profesionale ce indirect reflectă experiența personală a chirurgului. Experiența de lucru mai mare de 10 ani sporește probabilitatea de a interveni chirurgical în faza acută a trombozei de 3,5 ori. Pentru reducerea gradului de subiectivism al deciziilor clinice și optimizarea tratamentului VTF acute este necesară elaborarea și implementarea în practica cotidiană a standardelor naționale științific argumentate de management al pacienților cu TVS.

4. VALOAREA EXAMENULUI CLINIC, IMAGISTIC ȘI DE LABORATOR LA PACIENȚII CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ

4.1. Analiza particularităților manifestărilor clinice ale varicotromboflebitei acute

În cohorta studiată de pacienți cu VTF acută simptomul clinic constant a fost durerea locală, manifestată la momentul examenului primar de către toți bolnavii. Severitatea durerii, apreciată cu ajutorul scalei VAS la momentul includerii pacientului în studiu, a variat de la 2 până la 10, valoarea mediană constituind 7 (25-75% IQR 5-8) puncte. Sindromul algic a fost mai pronunțat în primele zile de la debutul VTF cu tendință spre diminuare spontană ulterioară. Valoarea mediană a scalei VAS înregistrată în prima săptămână a bolii a fost semnificativ mai mare în comparație cu cea din ziua a 7-10: 8 (25-75% IQR 7-8) vs 4 (25-75% IQR 3-6), respectiv ($p < 0,0001$). Analiza corelațională a demonstrat o asociere inversă puternică între durata VTF și severitatea durerii conform VAS: $r_s = -0,62$ (95%CI -0,7 – -0,52), $p < 0,0001$.

Hiperemia tegumentelor deasupra venelor superficiale trombozate a fost prezentă la nivelul a 155/195 (79,4%) membre inferioare cu VTF acută. În 31 (15,8%) cazuri zona de hiperemie cutanată a fost localizată sau s-a extins pe coapsă, ceea ce conform viziunilor comune indică asupra implicării în tromboză a segmentului proximal de VSM. Compararea datelor respective cu rezultatele USGD a demonstrat că în majoritatea din aceste cazuri – 24/31 (77,41%) tromboza a fost localizată în vena safena accesorie anterioară a coapsei (5 cazuri), în alte tributare ale VSM pe coapsă (9 cazuri) sau în tributarele de pe coapsă și la nivelul trunchiului safenian mai jos de articulația genunchiului (10 cazuri). Astfel, prezența hiperemiei pielii la nivelul coapsei nu se asociază cu o probabilitate elevată

a trombozei de tip II – III Verrel-Steckmeier. Și mai important este faptul, că din 29 de cazuri de tromboză a trunchiului proximal al VSM hiperemia tegumentelor coapsei a fost observată la momentul examenului primar doar în 6 (20,6%). Așadar, prezența hiperemiei tegumentelor la nivelul coapsei bolnavului cu VTF acută nu poate nici confirma și nici infirma implicarea trunchiului safenian proximal.

Suprafața ariei de hiperemie cutanată determinată prin analiza imaginilor digitale ale membrului afectat a variat de la 8,2 până la 364,6 cm², valoarea mediană constituind 72,8 (25-75% IQR 36,5-123,9) cm². La pacienții cu tromboza trunchiului safenian de orice lungime mediana suprafeței hiperemiei a depășit veridic valoarea respectivă determinată la bolnavii cu VTF non-trunculară – 104,9 (25-75% IQR 60,45-158,5) cm² vs 65,01 (25-75% IQR 29,2-97,3) cm², $p = 0,001$. Rata cazurilor de VTF trunculară a fost semnificativ mai mare în sublotul pacienților cu suprafața hiperemiei ≥ 100 cm² – 18/30 (60%) în comparație cu 18/59 (30,5%) la bolnavii cu hiperemie mai puțin extinsă ($P = 0,01$). Astfel, determinarea în timpul examenului clinic al pacienților cu VTF a zonelor de hiperemie cutanată mai mari de 100 cm² se asociază cu risc aproape dublu de implicare a trunchiului VSM (RR – 1,96 [95%CI 1,21-3,18], $p < 0,01$). În contrast cu severitatea sindromului algic, a fost stabilită o corelație pozitivă moderată și chiar puternică a suprafeței hiperemiei cu lungimea și, corespunzător, volumul trombului în sistemul venos superficial stabilite ecografic: $r_s = 0,45$ (95%CI 0,26-0,61) și $r_s = 0,56$ (95%CI 0,39-0,69), respectiv ($p < 0,0001$ în ambele cazuri).

Indurația țesuturilor moi în regiunea venelor trombozate a fost un semn aproape constant, fiind diagnosticată în 187 (95,8%) cazuri. Suprafața zonei de indurație a variat de la 2,9 până la 208,4 cm², constituind în mediu 33,1 (25-75% IQR 16,75-61,95) cm². Similar cu semnul hiperemiei, dimensiunile ariei de indurație a țesuturilor moi au fost semnificativ mai mari la pacienții cu tromboza trunchiului VSM în comparație cu bolnavii cu formele non-trunculare de VTF: 45,6 (25-75% IQR 30,35-75,3) cm² vs 27,4 (25-75% IQR 13,3-48,5) cm², $p < 0,001$.

4.2. Caracteristica ecografică a trombozei venoase superficiale și corelații clinico-imagistice

Distribuția anatomică a cazurilor de VTF acută conform datelor USGD a fost următoarea: afectarea izolată a sistemului VSM – 163 (83,5%), dintre care tromboza în teritoriul v. safene accesorii anterioare – 13 extremități; afectarea izolată a sistemului VSP – 18 (9,2%); afectarea simultană a VSM și VSP – 3 (1,5%) și afectarea venelor non-safeniene – 11 (5,6%) cazuri. În lotul general de bolnavi au prevalat cazurile de VTF non-trunculară, ponderea căroră a constituit 58,4% – 114 din 195 de observații. Conform datelor USGD din 81 de extremități inferioare cu tromboza trunchiului safenian tipul I de VTF a fost diagnosticat în 41 (21,02%) cazuri, tipul II – în 29 (14,87%) și tipul III – în 11 (5,64%). Astfel, localizarea maselor trombotice la nivelul sau în apropierea joncțiunilor anatomice cu venele profunde s-a constatat în o cincime din observațiile clinice.

Lungimea totală a trombului a variat de la 2,5 până la 90 cm, iar volumul trombozei – de la 0,44 cm³ până la 220,6 cm³, valorile mediane ale indicatorilor respectivi fiind 30 (25-75% IQR 20-50) cm și, corespunzător, 16,29 (25-75% IQR 7,63-31,42) cm³. La bolnavii cu tromboză în trunchiul safenian, dar fără implicarea JSF / JSP distanța de la apexul trombotic până la joncțiune a oscilat de la 6 până la 80 cm, fiind în mediu $33,5 \pm 22,7$ (95% CI 30-37) cm. Din 29 cazuri clasificate ca tip II în 12 (41,3%) limita trombozei a fost situată exact la hotarul cu venele profunde. În celelalte 17 observații distanța medie între tromb și joncțiune a constituit 2 (25-75% IQR 1-3,5) cm. La pacienții cu VTF acută tip III lungimea protruziei apexului trombotic în lumenul venei femurale sau poplitee a fost în mediu 1 (25-75% IQR 0,6-2,5) cm, extinderea maximală înregistrată – 3,8 cm.

Există o viziune empirică comun acceptată privind apariția primară a TVS la nivelul tributarelor varicos dilatate unde există condiții locale ce favorizează trombogeneza: staza venoasă și alterarea endoteliului vascular. În cercetarea curentă rata VTF non-trunculare a constituit aproape 60%. Mai mult ca atât, cazurile de tromboză izolată a trunchiului safenian (fără tromboză la nivelul varicelor) au fost depistate extrem de rar – doar în 3 (1,53%) observații. Determinarea vitezei creșterii maselor trombotice, calculată prin raportul dintre zilele de la debutul maladiei și volumul total al trombului, a scos în evidență asocierea acestui criteriu cu tipul VTF. Viteza de formare a trombului a crescut progresiv de la $3,7 \pm 5,95$ (95% CI 2,59-4,81) cm³/zi în cazul trombozei non-trunculare până la $6,47 \pm 7,79$ (95% CI 3,98-8,96) cm³/zi la bolnavii cu VTF tip I și a atins valoarea maximă de $8,75 \pm 8,86$ (95% CI 5,87-11,62) cm³/zi la pacienții cu tromboză periostială. Diferențele depistate în viteza trombogenezei au demonstrat semnificație statistică pentru formele trunculare și non-trunculare ale trombozei ($p < 0,001$, ANOVA). Astfel, putem constata că implicarea trunchiului safenian în tromboză și progresarea acesteia în sens proximal se asociază cu trombogeneză accelerată.

În urma analizei imaginilor USGD s-a demonstrat, că masele trombotice în tributarele varicoase au grad semnificativ mai înalt de ecogenitate în comparație cu trombul de la nivelul trunchiului safenian – $69,28 \pm 17,2$ (95% CI 64,39-74,17) vs $46,4 \pm 14,84$ (95% CI 42,18-50,62) unități GSM, respectiv ($p < 0,0001$). Valorile GSM determinate la nivelul venelor varicoase au demonstrat corelație pozitivă puternică ($r_s = 0,79$ [95% CI 0,65-0,87], $p < 0,0001$) cu timpul de la debutul trombozei, în timp ce ecogenitatea trombului în trunchiul safenian a avut doar o corelație moderată cu această variabilă ($r_s = 0,42$ [95% CI 0,16-0,63], $p < 0,01$). Respectiv, în modelul de regresie liniară construit pentru evaluarea dinamicii modificării medianei ecogenității în funcție de durata VTF, coeficientul de determinare R^2 a fost de trei ori mai mare pentru curba „tributarelor”: 0,54 vs 0,18 – pentru curba „trunchiului”. Modelele statistice elaborate au confirmat creșterea progresivă a ecogenității trombului în venele superficiale cu fiecare zi de la debutul maladiei: cu $+3,43 \pm 0,45$ unități GSM în tributare ($p < 0,0001$) și cu $+1,75 \pm 0,52$ unități GSM în trunchi ($p < 0,01$), (figura 2).

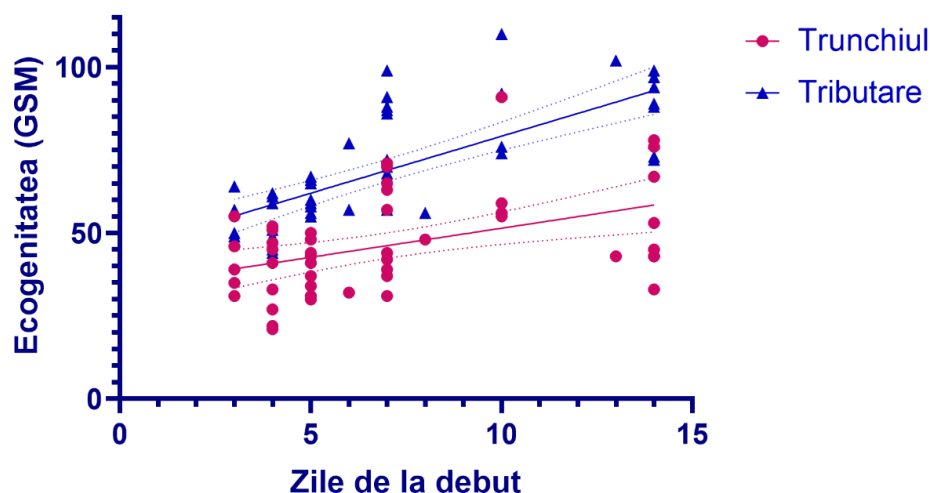


Figura 2. Curbe de regresie liniară (cu 95% CI) ce demonstrează creșterea ecogenității maselor trombotice în tributarele varicoase și trunchiul safenian în funcție de durata maladiei

În context clinic datele obținute pot fi interpretate ca dovadă a formării inițiale a maselor trombotice la nivelul venelor varicoase cu extinderea eventuală a acestora și implicarea secundară a trunchiului safenian. Corelația mult mai slabă a valorilor GSM pentru trunchiul safenian cu zilele de la debutul maladiei indică asupra faptului că după apariția trombului în tributarele varicoase progresarea ulterioară a procesului trombotic are variabilități individuale. Cu alte cuvinte, atât riscul dezvoltării formei trunculare a VTF, cât și timpul necesar pentru trecerea trombului din tributare spre trunchi cu extinderea acestuia din urmă de-a lungul axului safenian diferă de la un pacient la altul, fiind influențate de factori ce urmează a fi identificați.

4.3. Rolul testelor de laborator în evaluarea reacției inflamatorii și a dereglărilor de coagulare sangvină în varicotromboflebita acută

Nivelul PCR a fost determinat la momentul includerii în studiu la 45 de pacienți. Valorile determinate au variat de la 0 mg/L (limita de detecție) până la 165 mg/L, mediana constituind 7 (25-75% IQR 3-30) mg/L. Valori > 5 mg/L ale PCR au fost înregistrate la 28 (62,2%) de pacienți, iar valori mai mari de 10 mg/L – la 20 (44,4%). Analiza comparativă a demonstrat creșterea progresivă a valorilor PCR în subloturile de pacienți cu diferite tipuri de VTF: de la 5,5 (25-75% IQR 2-16) mg/L în tromboza non-trunculară spre 7 (25-75% IQR 4-38) mg/L în tipul I Verrel-Steckmeier; 26,5 (25-75% IQR 12,75-97,25) mg/L în tipul II și până la 28 (25-75% IQR 8-48) mg/L în tipul III. Valoarea mediană a PCR în caz de VTF tip II-III a fost veridic mai mare în comparație cu VTF tip I și forma non-trunculară – 26,5 (25-75% IQR 11-65,25) vs 6 (25-75% IQR 3-18,7) mg/L, $p < 0,05$. La pacienții cu valoarea PCR în limitele normei rata VTF tip II-III a constituit doar 4% față de 25% la pacienții cu nivelul PCR ≥ 10 mg/L, iar viteza creșterii trombului a fost de 2 ori mai mică – 2,33 (25-75% IQR 0,74-8,18) cm^3/zi și 5,74 (25-75% IQR 1,82-15,02) cm^3/zi , respectiv.

Este important faptul că nivelul PCR a demonstrat corelație aproape nulă cu intervalul de timp de la debutul maladiei ($r_s = -0,06$ [95%CI -0,35 – 0,24], $p > 0,05$), iar valorile acestui marker inflamator determinate repetat peste 14 zile nu au demonstrat o diminuare semnificativă – 6,5 (25-75% IQR 4,75-33,25) mg/L vs valoarea inițială de 7 (25-75% IQR 3-30) mg/L, ($p > 0,05$). În această ordine de idei putem constata că reacția inflamatorie sistemică în caz de VTF nu are tendință spre diminuare în faza acută a trombozei și se menține o perioadă îndelungată de timp.

Valorile indicilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui până în prezent nu au fost evaluate în cohorta pacienților cu TVS. În cadrul cercetării a fost evaluată corelația între parametrii ce caracterizează extinderea trombozei superficiale (lungimea trombului în trunchiul VSM, volumul total al maselor trombotice) și valorile PCR, NLR, PLR și SII (tabelul 4).

Tabelul 4. Corelația între gradul de extindere a trombozei venoase superficiale și nivelul markerilor inflamației sistemice

Markerul inflamației	Gradul de extindere a trombozei	
	Lungimea trombului în trunchiul VSM (mm)	Volumul total al trombului (cm ³)
PCR (mg/L)	$r_s = 0,30$, $p > 0,5$ (95% CI -0,2-0,68)	$r_s = 0,48$, $p < 0,001$ (95% CI 0,2-0,68)
NLR*	$r_s = 0,22$, $p > 0,5$ (95% CI -0,11-0,51)	$r_s = 0,05$, $p > 0,5$ (95% CI -0,14-0,24)
PLR*	$r_s = 0,44$, $p < 0,01$ (95% CI 0,13-0,66)	$r_s = 0,001$, $p > 0,5$ (95% CI -0,19-0,19)
* – din analiză au fost excluși pacienții cu maladii asociate care conform datelor literaturii influențează valoarea markerilor studiați (maladii oncologice, infecții acute, boli hepatice cronice, perioada de sarcină și lăuzie)		

După cum demonstrează datele prezentate în tabel, numai nivelul PCR a manifestat corelație pozitivă moderată cu volumul total al trombozei în sistemul venos superficial, și doar valoarea PLR a avut corelație pozitivă moderată, semnificativă din punct de vedere statistic, cu lungimea trombului în trunchiul VSM. S-a constatat că la bolnavii cu valoarea $PLR \leq 160$ rata trombozelor venoase periostiale este semnificativ mai mică în comparație cu cea identificată la pacienții cu PLR elevat – 11/86 (12,7%) vs 13/39 (33,3%), $P = 0,01$. În cazul valorilor elevate ale indicelui PLR probabilitatea implicării trunchiului safenian în tromboză este aproape triplă: $RR = 2,6$ (95% CI 1,28-5,29), $p < 0,01$. Evaluarea puterii discriminatorii a nivelului indicelui $PLR > 160$ în diagnosticarea formelor periostiale de TVS a pus în evidență o valoare AUC egală cu 0,68 (95% CI 0,54-0,82), $p < 0,01$.

În cercetarea curentă nivelul D-dimerilor la momentul includerii pacientului în studiu a fost determinat în 42 de cazuri. Rezultatele testului au oscilat în intervalul 69-2866 ng/mL, iar valoarea mediană a constituit 535 (25-75% IQR 268,5-917) ng/mL. Interes prezintă sublotul pacienților cu valori ale D-dimerilor mai mari de 500 ng/mL – limită *cut-off* pentru diagnosticul pozitiv al TVP.

Datele prezentate în figura 3 demonstrează că valoarea mediană a lungimii trombului este de 2 ori, iar cea a volumului trombozei – de 4 ori mai mare la bolnavii cu nivelul D-dimerilor ≥ 500 ng/mL față de respectivele la pacienții cu test negativ. Viteza de creștere a trombului la fel a fost semnificativ mai mare în cazul testului D-dimer pozitiv – 6,76 (25-75% IQR 2,03-8,98) cm^3/zi vs numai 1,72 (25-75% IQR 0,56-3,84) cm^3/zi la bolnavii cu test negativ ($p < 0,05$).

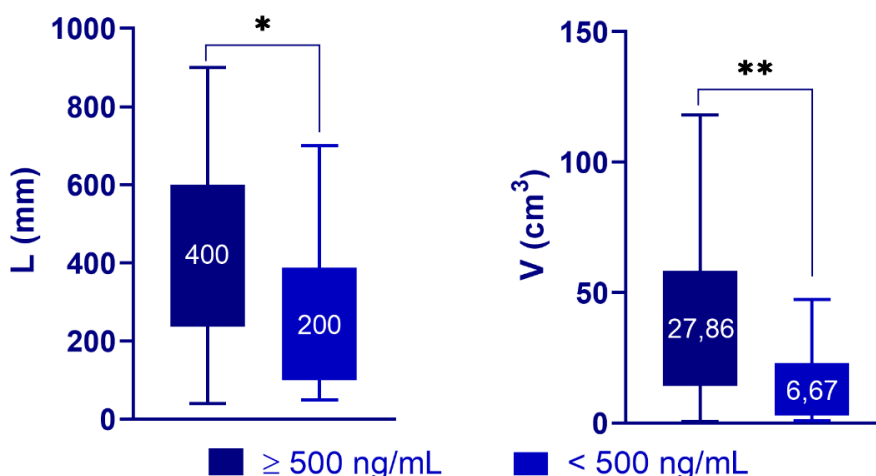


Figura 3. Compararea lungimii și volumului total al maselor trombotice la bolnavii cu VTF acută și test D-dimer pozitiv sau negativ (L – lungime, V – volum, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$)

Valoarea mediană a D-dimerilor a fost semnificativ mai mare la pacienții cu afectarea trunchiului safenian în comparație cu cazurile de VTF non-trunculară: 804 (25-75% IQR 365,8-1815) ng/mL vs 355 (25-75% IQR 202-662,8) ng/mL, respectiv ($p < 0,01$). Similar, nivelul D-dimerilor la bolnavii cu VTF periostială a depășit veridic indicele respectiv în cazurile VTF tip I și afectarea izolată a tributarelor varicoase: 876 (25-75% IQR 611-1637) ng/mL vs 395 (25-75% IQR 216-710) ng/mL, respectiv ($p < 0,05$). Corespunzător, valorile D-dimerilor au demonstrat o corelație pozitivă moderată cu lungimea ($r_s = 0,41$ [95% CI 0,12-0,64], $p < 0,01$) și cu volumul ($r_s = 0,45$ [95% CI 0,16-0,67], $p < 0,01$) trombului.

Evaluarea parametrilor pTEG a demonstrat o tendință spre amplificare globală a potențialului hemostatic, reflectată prin valoarea indicelui ITC (intensitatea totală a coagulării) semnificativ mai mare decât valorile de referință – $24,04 \pm 9,15$ (95% CI 21,26-26,82). S-a stabilit, că în lotul general al bolnavilor cu VTF valoarea medie a parametrului A5 (amplitudinea maximală a curbei pTEG) la fel a fost mai mare decât limita de sus a normei – $650,4 \pm 131,9$ (95% CI 610,3-690,5) și a demonstrat corelație pozitivă veridică cu caracteristici ecografice ale VTF: $r_s = 0,55$ cu lungimea trombului; $r_s = 0,46$ cu volumul trombului și $r_s = 0,44$ cu viteza de creștere a volumului trombului ($p < 0,01$).

Indicii ICC (intensitatea coagulării de contact) și IPC (intensitatea polimerizării cheagului) au demonstrat corelație pozitivă veridică cu gradul de extindere a maselor trombotice ($r_s = 0,39$ și $r_s = 0,53$, respectiv). Astfel, tendința spre hipercoagulabilitate la bolnavii cu VTF se manifestă prin

intensificarea agregării elementelor figurate ($\uparrow$ ICC), amplificarea procesului de polimerizare a fibrinei ($\uparrow$ IPC) și ca rezultat – densitatea crescută a trombului fibrinic-trombocitar ($\uparrow$ A5). În baza rezultatelor analizei corelaționale au fost evaluate comparativ valorile indicilor ICC, IPC și A5 la pacienții cu tromboză periostială și cei cu VTF non-trunculară sau tip I (figura 4).

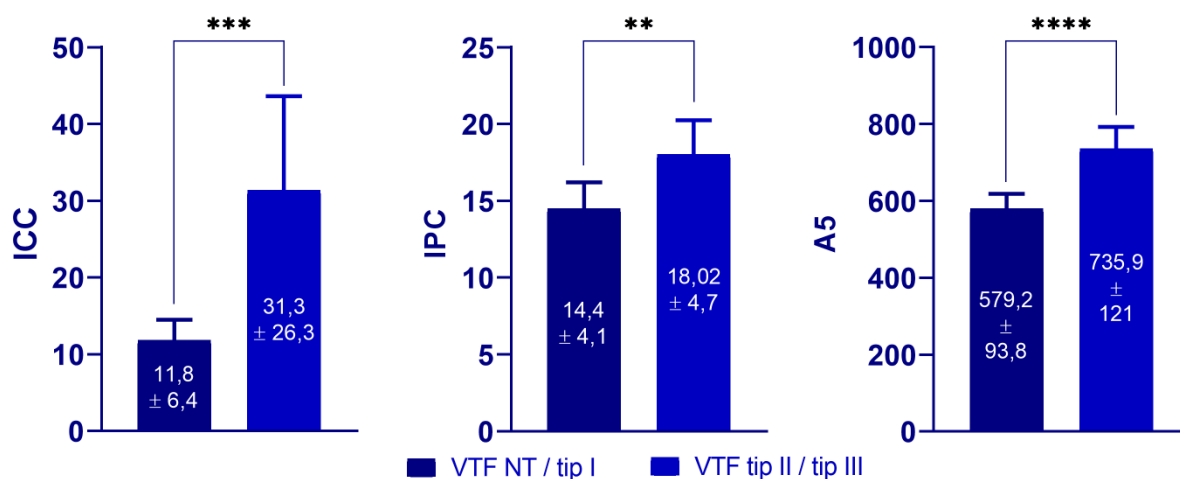


Figura 4. Compararea valorilor indicilor ICC, IPC și A5 ai pTEG la bolnavii cu VTF acută non-trunculară (NT) și tipul I vs VTF tipul II-III (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$)

Diagramele prezentate reflectă existența diferențelor semnificative între valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 în sublotul de pacienți cu tromboză izolată a tributarelor sau implicarea trunchiului safenian distal în comparație cu bolnavii cu VTF periostială. Este posibil de afirmat că rezultatele pTEG au confirmat statutul pro-trombotic al pacienților cu VTF acută. Tendința spre hipercoagulare la bolnavii cu VTF tip II-III poate fi observată și prin analiza vizuală a curbelor pTEG la care se observă devierea curbei spre stânga și în sus (figura 5).

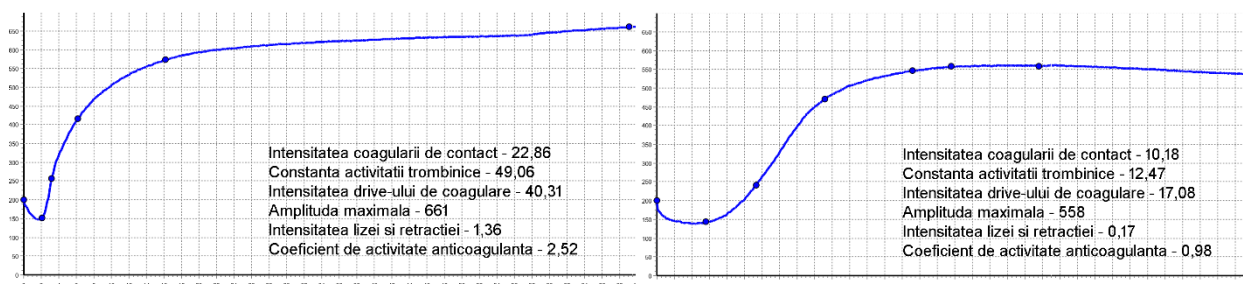


Figura 5. Curbile pTEG înregistrate la pacienții cu VTF tip II Verrel-Steckmeier (din stânga) și tromboză izolată a tributarelor varicoase (din dreapta)

În studiul curent a fost observată influența veridică a factorului sezonier asupra valorilor viscozității sanguine. La pacienții cu VTF acută internați în intervalul lunilor octombrie-martie valorile VS_{HSR} și VS_{LSR} au fost semnificativ mai mari decât la bolnavii spitalizați în sezonul cald al

anului: $16,62 \pm 1,11$ (95% CI 16,29-16,95) cP vs $15,89 \pm 0,99$ (95% CI 15,46-16,32) cP și $49,39 \pm 22,86$ (95% CI 42,6-56,18) cP vs $34,45 \pm 22,03$ (95% CI 24,92-43,98) cP, respectiv ($p < 0,05$ în ambele cazuri). Corelația inversă a viscozității cu temperatura mediului ambiant poate explica variațiile sezoniere în adresabilitatea pacienților cu VTF.

5. REZULTATELE DIFERITOR ABORDĂRI CURATIVE UTILIZATE PENTRU VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ

5.1. Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical și determinarea factorilor de risc ai complicațiilor postoperatorii

Tratamentul chirurgical în perioada acută a VTF a fost efectuat la 85 de pacienți. Majoritatea bolnavilor – 54 (63,5%) au fost operați pe parcursul primelor 24 ore de la momentul spitalizării, intervalul median de timp constituind 24 (25-75% IQR 24-48) ore. La momentul efectuării intervenției chirurgicale durata mediană de la debutul trombozei a constituit 7 (25-75% IQR 5-11) zile, iar în prima săptămână a maladiei au fost operați 44 (51,7%) pacienți. Administrarea perioperatorie a anticoagulantelor a fost utilizată la toți pacienții cu durata mediană de 4 (25-75% IQR 3-6) zile. Au fost utilizate heparinele fracționate: doze profilactice – la 62 (72,9%) și intermediare – la 23 (27%) bolnavi. Antibioticoprofilaxia a fost efectuată la 72 (84,7%) pacienți.

În majoritatea absolută a cazurilor – la 75 (88,2%) de bolnavi, intervențiile chirurgicale au fost efectuate cu anestezie spinală; anestezia locală infiltrativă a fost practică la 10 (11,7%) pacienți. Intervențiile clasice (crosectomia + *stripping-ul* safenian + flebectomia) au constituit 69,4% (59/85) din observații. Structura detaliată a intervențiilor este oglindită în figura 6.

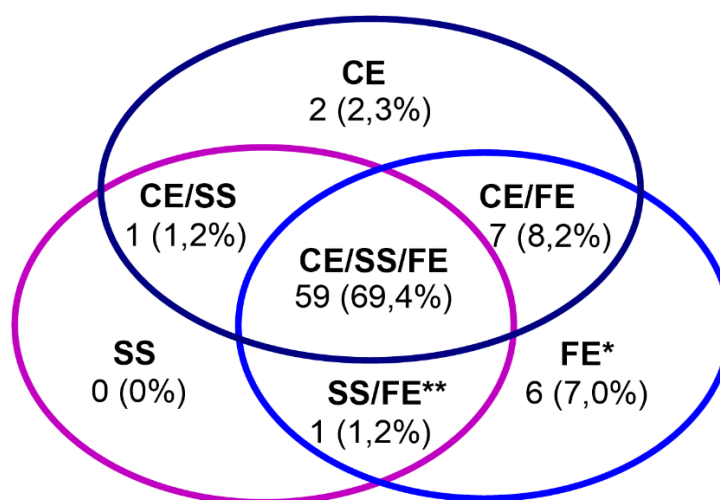


Figura 6. Structura intervențiilor chirurgicale deschise efectuate la bolnavii cu VTF acută (CE – crosectomie, SS – stripping safenian, FE – flebectomie; * – în 2 cazuri FE a fost asociată cu deconectarea VSAA și într-un caz – cu deconectarea perforantului incompetent pe coapsa, ** – tromboza trunchiului safenian restant la bolnav cu varice recurente)

Trombectomia din JSF în timpul efectuării crosectomiei a fost necesară în 5 (5,8%) cazuri. Tehnica preferabilă de flebectomie a tributariilor varicoase a fost cea după Muller, realizată la 69 (81,1%) dintre pacienții operați și precedată de flebocenteză pentru evacuarea trombului intraluminal. Doar la 10 (11,7%) pacienți varicele trombozate au fost înlăturate prin incizii separate după Narrath sau excizate *en-bloc*. Ablajia endovenoasă cu laser a fost efectuată la 9 (10,5%) pacienți. În 7 (8,2%) cazuri intervenția endovenoasă a fost anticipată de deconectarea JSF/JSP prin abord deschis. Lungimea segmentului safenian supus ablației a variat de la 7 cm până la 30 cm (valoarea medie: $19,7 \pm 7,6$ cm), iar valoarea mediană a densității energiei termice a constituit 88,5 (25-75% IQR 59,05-95,3) J/cm, fiind similară cu cea utilizată la bolnavii cu boala varicoasă necomplicată.

Pe durata perioadei de *follow-up* au fost diagnosticate 9 (10,58%) cazuri de TVP postoperatorie. În 8 (9,41%) cazuri tromboza a avut caracter asimptomatic, fiind depistată în cadrul USGD de control la interval de 1-2 săptămâni. În toate cazurile TVP a avut caracter distal (v. tibiale, v. gastrocnemiene, v. soleare). La un bolnav peste 3 luni după intervenția au apărut semne clinice caracteristice TVP, iar în timpul USGD a fost confirmată tromboza v. poplitee. Pe durata supravegherii rata TEAP simptomatice a constituit zero la sută. O importanță practică deosebită prezintă identificarea factorilor asociați cu complicații venoase tromboembolice după tratamentul operator al VTF acute. La prima etapă în analiza univariațională au fost comparate datele clinice, instrumentale, de laborator și particularitățile tratamentului (tabelul 5). Din analiză a fost exclus cazul dezvoltării TVP peste 3 luni după intervenție.

Tabelul 5. Determinarea factorilor asociați cu TVP postoperatorie la pacienții cu VTF acută (lotul chirurgical)

Indicator*	TVP p/o (+) (n = 8)	TVP p/o (-) (n = 76)	Valoarea P
Vârsta (ani)	63 (56,5-67,5)	59 (50,25-63)	NS
Genul masculin, n (%)	4 (50%)	27 (35,5%)	NS
IMC (kg/m ²)	30,41 (23,46-31,39)	29,77 (26,92-32,86)	NS
Indexul Charlson	2 (1-2)	2 (0-2)	NS
Scorul Caprini	6 (5-6)	5,5 (5-6)	NS
VTF trunculară, n (%)	8 (100%)	32 (42,1%)	< 0,01
Lungimea totală a trombului (cm)	62,5 (51,2-70,0)	28,0 (15,0-40,0)	< 0,0001
Volumul total al trombului (cm ³)	62,64 (26,33-163,7)	14,53 (7,73-28,87)	< 0,001
Viteza creșterii trombului (cm ³ /zi)	8,08 (6,1-14,52)	2,52 (0,92-6,43)	< 0,01
Indicele PLR	105 (66,48-169,8)	127,9 (105,3-168,3)	NS
Parametrul ICC pTEG	39,81 ± 42,71	12,87 ± 10,49	= 0,05
Parametrul A5 pTEG	774,2 ± 130,1	601,3 ± 128,8	< 0,05
Durata tromboprofilaxiei, zile	5 (3,25-8)	4 (3-5,75)	NS
Doze profilactice de heparină	6 (75%)	55 (72,3%)	NS
Operația „clasică”	7 (87,5%)	55 (72,3%)	NS
* – sunt prezentate valori medii ± SD sau mediane cu (25-75% IQR)			

Datele prezentate în tabel demonstrează existența unei asocieri veridice între dezvoltarea TVP postoperatorii și statutul hipercoagulant al bolnavului, reflectat indirect prin extinderea, volumul și viteza de creștere a maselor trombotice semnificativ mai mari și în mod direct – prin elevarea parametrilor de bază ai pTEG. Viscositatea sangvină a sângelui integru (ajustată la concentrația fibrinogenului în plasmă) la fel a fost mai mare în sublotul cu tromboză postoperatorie: $VS_{HSR} = 17,74 \pm 1,96$ și $VS_{LSH} = 71,25 \pm 41,83$ vs $VS_{HSR} = 17,07 \pm 1,02$ și $VS_{LSH} = 60,14 \pm 21,63$ – la bolnavii fără TVP, dar din cauza numărului limitat de observații în prima grupă diferența nu a fost statistic veridică. Caracteristicile clinico-demografice ale pacienților, particularitățile tratamentului efectuat (doza și durata administrării heparinelor), la fel ca și tipul sau volumul intervenției chirurgicale nu au influențat riscul TVP postoperatorii.

În urma regresiei logistice multiple, lungimea trombozei s-a dovedit a fi un factor de risc veridic și independent al TVP postoperatorii – valoarea $P = 0,002$, $OR = 1,01$ (95% CI 1,0-1,02). Utilizând coordonatele curbei ROC, a fost determinată valoarea *cut-off* a lungimii trombozei cu cea mai bună putere discriminatorie care a constituit < 45 cm și a oferit performanță predictivă foarte bună: valoarea AUC – 0,9 (95% CI 0,83-0,98); sensibilitatea – 100% (95% CI 63-100); specificitatea – 76,3% (95% CI 64,9 - 85,6); valoarea predictivă negativă – 100%. În mod practic aceasta ar însemna că la pacienții cu VTF acută la care lungimea totală a trombozei este mai mică de 45 cm riscul TVP postoperatorii este minimal – probabilitatea fiind mai mică cu 98% față de bolnavii cu tromboză mai extinsă ($OR = 0,02$ [95% CI 0,001-0,33], $P = 0,007$).

O altă complicație posibilă a tratamentului chirurgical al VTF reprezintă dereglarea procesului de regenerare a plăgii operatorii. În studiul actual complicații de plagă au fost diagnosticate la 6 (7,05%) pacienți, iar modelul de regresie logistică multiplă a identificat trei factori de risc cu influență semnificativă asupra ratei complicațiilor (tabelul 6).

Tabelul 6. Impactul particularităților tratamentului chirurgical asupra riscului complicațiilor de plagă la pacienții cu VTF acută (regresie logistică multiplă)

Factorul de risc	OR	95% CI	Valoarea P
Intervalul „debut VTF-operatie”	1,31	1,0-1,72	= 0,045
Refuzul de antibioticoprofilaxie	11,49	1,1-120,26	= 0,041
Flebectomia non-Muller*	11,24	1,1-115,23	= 0,042
* – tehnica Narrath sau excizia <i>en bloc</i> a varicelor trombozate			

Astfel, efectuarea intervenției în prima săptămână de la debutul bolii, utilizarea antibioticoprofilaxiei și practicarea tehnicilor mini-flebectomiei pot contribui la reducerea ratei complicațiilor de plagă la bolnavii operați pentru VTF acută.

5.2. Eficacitatea abordului medical și determinarea schemelor optimale de tratament anticoagulant

În cadrul studiului medicația antitrombotică a fost utilizată ca metodă de bază pentru tratamentul VTF la 105 (55,2%) pacienți (110 membre inferioare). Majoritatea pacienților – 65 (61,9%) au primit pe parcursul întregului curs de tratament doar un singur tip de preparate anticoagulante: rivaroxaban în 34 (32,3%) cazuri sau heparină fracționată în 31 (29,5%) cazuri. Caracteristica detaliată a schemelor utilizate este prezentată în figura 7.

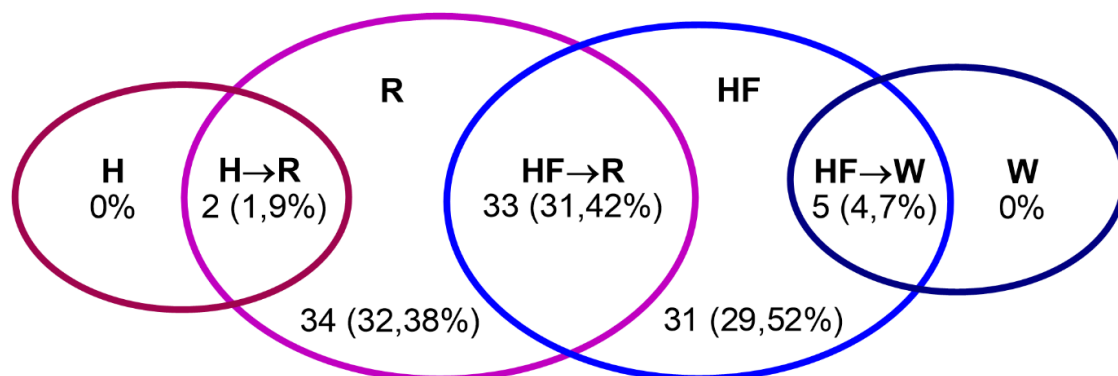


Figura 7. Preparatele anticoagulante utilizate pentru tratamentul medicamentos al VTF acute (H – heparina, HF – heparina fracționată, R – rivaroxaban, W – warfarina)

Doze profilactice ale preparatelor anticoagulante au fost administrate la 13 (12,3%); intermediare – la 87 (82,8%) și curative – doar la 5 (4,7%) pacienți. Durata administrării anticoagulantelor a constituit 28 (25-75% IQR 20,7-35,2) zile. Pe durata de 6 luni de supraveghere rata punctului final primar pentru eficacitatea tratamentului a constituit 5,4% (6/110 cazuri): extinderea VTF – 3 pacienți (la interval de 2 săptămâni – un caz și la interval de o lună – 2 cazuri); recurența simptomatică al VTF – 2 pacienți (la interval de 4 și 5 luni, respectiv) și dezvoltarea TVP la nivelul v. poplitee – la un bolnav (la interval de o lună). Nu au fost înregistrate cazuri simptomatice de TEAP. Pe durata supravegherii volumul maselor trombotice s-a micșorat de la 16,3 (25-75% IQR 7,1-29,5) cm³ la momentul includerii în studiu până la 11,9 (25-75% IQR 6,3-21,8) cm³ la prima examinare de control și 4,4 (25-75% IQR 1,7-7,6) cm³ la interval de o lună. Reducerea volumului trombului după 2 săptămâni în mediu cu 4,3 cm³ (cu 26,5%) a fost statistic nesemnificativă și dimpotrivă, către sfârșitul primei luni volumul s-a micșorat aproximativ de 3 ori (cu 72,7%) față de valorile precedente ($p < 0,0001$). Astfel, se observă că în primele 2 săptămâni tratamentul anticoagulant previne progresarea TVS, însă către acest termen procesul de rezoluție a maselor trombotice are un grad nesemnificativ.

Durata administrării anticoagulantelor a demonstrat influență asupra rezultatelor tratamentului medicamentos al VTF acute. În toate cele 6 cazuri cu prezența punctului final primar

(„eșecul tratamentului”) anticoagulantele au fost utilizate pe o perioadă < 6 săptămâni, iar în 3 din aceste cazuri < 3 săptămâni. Procentul de reducere atât a lungimii cât și a volumului maselor trombotice determinat la 30 de zile a fost mai mare în cazul utilizării anticoagulantelor pe durată > 2 săptămâni în comparație cu durată mai scurtă: 20% (25-75% IQR 10-38,3) vs 38,7% (25-75% IQR 23,5-52,9) și 45,9% (25-75% IQR 34,7-67,1) vs 79,5% (25-75% IQR 61-87,4), respectiv ($p < 0,05$).

Doza anticoagulantului a posedat un impact mai puțin important asupra evoluției trombozei. Reducerea a lungimii și volumului maselor trombotice la pacienții tratați cu doze profilactice timp de ≥ 6 săptămâni nu a fost inferioară celei înregistrate la bolnavii tratați cu doze intermediare: 40% (25-75% IQR 40-75) și 73,3% (25-75% IQR 60,2-93,8) vs 22,2% (25-75% IQR 16,7-50) și 73,4% (25-75% IQR 58,5-88,6), respectiv ($p > 0,05$). Astfel, cu condiția respectării duratei de tratament egal cu 6 săptămâni, micșorarea dozei anticoagulantului de la cea intermediară spre cea profilactică nu influențează negativ rezoluția procesului trombotic.

Tipul preparatului anticoagulant nu a demonstrat asociere cu rezultatele tratamentului. La pacienții tratați cu heparină fracționată rata eșecului tratamentului a constituit – 2 (6,4%) cazuri, la bolnavii tratați cu rivaroxaban – 2 (5,8%), iar în cazul utilizării consecutive a diferitor preparate – 2 (5%), ($p > 0,05$). În modelul de regresie rata pericolului de eșec al tratamentului a constituit HR = 0,78 (95% CI 0,14-4,26) pentru heparine fracționate; HR = 0,88 (95% CI 0,12-6,29) pentru rivaroxaban și HR = 1,2 (95% CI 0,17-8,54) pentru combinațiile între preparate.

Este foarte important de menționat, că tratamentul medicamentos a demonstrat eficacitate suficientă și în sublotul din 26 de pacienți cu tromboză la nivelul JSF/JSP sau cu protruzia trombului în venele profunde. La interval de 1-2 săptămâni și o lună de la începutul tratamentului a fost constatată retracție a apexului trombului cu $18,1 \pm 5,1$ mm și $37,8 \pm 19,5$ mm, respectiv. Astfel, la 23 (88,4%) de bolnavi cu tromboză periostială către sfârșitul perioadei de supraveghere nu s-a înregistrat prezența maselor trombotice în venele profunde sau în proximitatea JSF/JSP. Cu scop de determinare a factorilor de risc al eșecului tratamentului medicamentos în modelul de regresie multiplă au fost incluși factori cu impact potențial asupra rezultatelor (tabelul 7).

Tabelul 7. Factorii de risc al survenirii eșecului tratamentului medicamentos al VTF pe durată supravegherii de 6 luni (modelul de pericol proporțional Cox)

Factor de risc	HR	95% CI	Valoarea P
Durata administrării anticoagulantelor (zile)	0,91	0,83-0,99	= 0,039
Scorul Caprini (puncte)	1,86	1,1-3,14	= 0,019
Forma non-trunculară a VTF*	0,24	0,04-1,35	= 0,1
* – vs VTF cu implicarea trunchiului safenian			

Prelungirea duratei tratamentului anticoagulant sa asociat cu micșorarea riscului TEV cu 9% per o zi de tratament și viceversa – creșterea scorului Caprini cu fiecare punct dublează probabilitatea

eșecului tratamentului. Cu ajutorul curbelor ROC a fost stabilită valoarea *cut-off* a scorului – 4 puncte, mai jos de care rata probabilității TEV după finisarea tratamentului este aproape nulă.

Pe durata supravegherii complicații hemoragice au fost înregistrate la 6 (5,7%) pacienți sub formă de hemoragii gingivale (3 cazuri), epistaxis (1 caz) sau macrohematurie (2 cazuri). Intensitatea tratamentului anticoagulant și tipul preparatului administrat nu au influențat în mod veridic rata complicațiilor hemoragice. Valoarea mediană a scorului de risc hemoragic VTE-BLEED a fost veridic mai mare la bolnavii la care s-au înregistrat complicații hemoragice – 2,75 (25-75% IQR 1,75-3,75) puncte vs 1,0 (25-75% IQR 0-1,5) puncte la cei fără hemoragii ($p < 0,001$).

5.3. Compararea tratamentului chirurgical și medicamentos prin prisma eficacității, siguranței și a rezultatelor raportate de către pacient

În studiul de față rata cumulativă a tromboembolismului venos înregistrată pe durata a 6 luni a constituit 10,5% (9 din 85 extremități) în lotul chirurgical și 5,4% (6 din 110 extremități) în lotul tratat medicamentos. Analiza curbelor Kaplan-Meier nu a demonstrat diferență statistic semnificativă între loturile comparate, iar valoarea ratei pericolului de eșec al tratamentului a constituit 0,48 (95% CI 0,17-1,34) pentru lotul conservativ vs lotul chirurgical ($P = 0,16$), (figura 8).

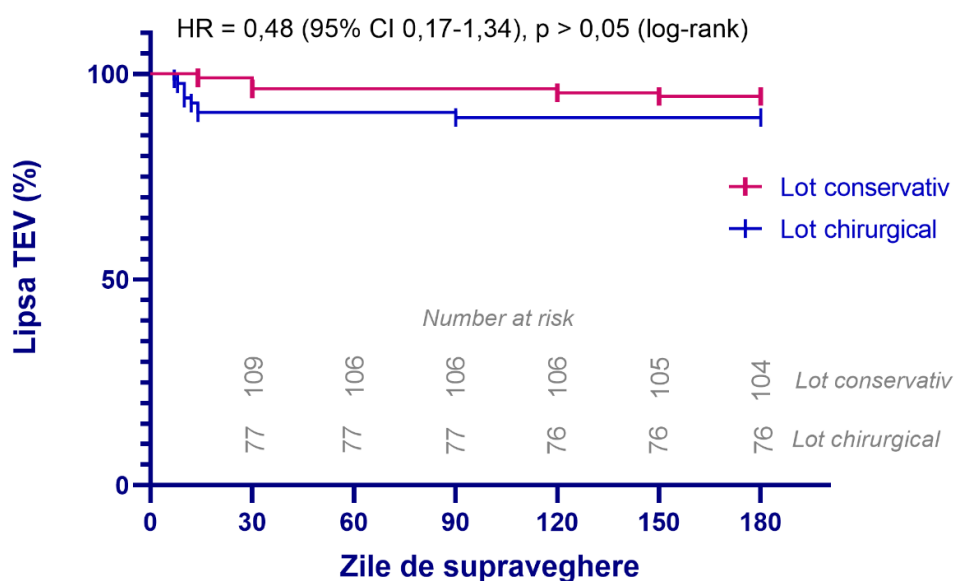


Figura 8. Curbele Kaplan-Meier estimate pentru incidența cumulativă a TEV pe durata a 6 luni în loturile pacienților cu VTF tratați medicamentos ($n = 110$) și chirurgical ($n = 85$)

Cu scop de identificare a factorilor ce se asociază cu riscul de eșec al tratamentului în cohorta generală de pacienți cu VTF acută a fost efectuată analiza multivariațională de regresie Cox. În conformitate cu rezultatele obținute în cercetarea curentă și ținând cont de datele prezentate în studiile similare în modelul statistic au fost incluși 5 factori potențiali de risc (tabelul 8).

Tabelul 8. Factorii de risc al eșecului tratamentului VTF pe durata supravegherii timp de 6 luni în cohorta generală de pacienți (modelul de pericol proporțional Cox)

Factorul de risc	HR	95% CI	Valoarea P
Tratamentul chirurgical (vs cel medical)	0,59	0,18-1,92	= 0,38
Lungimea totală a trombozei (cm)	1,02	1,0-1,05	= 0,02
Scorul Caprini (puncte)	1,42	0,95-2,12	= 0,08
Vârsta pacientului (ani)	1,02	0,97-1,07	= 0,4
Genul masculin (vs genul feminin)	0,68	0,23-1,98	= 0,47

S-a demonstrat că faptul efectuării intervenției chirurgicale nu reprezintă un factor de risc independent al TEV. În mod identic, caracteristicile demografice nu au avut o influență veridică asupra rezultatelor tratamentului. Unicul factor de risc independent reprezintă extinderea VTF, probabilitatea eșecului tratamentului (independent de tipul acestuia) fiind mai mare cu 2% pentru fiecare centimetru de lungime a segmentului venos trombozat.

În cohorta generală a pacienților valoarea medie a scorului VCSS s-a micșorat de la $3,6 \pm 1,2$ (95% CI 3,4-3,8) puncte inițial spre $1,7 \pm 1,4$ (95% CI 1,4-1,9) puncte la evaluarea de control ($p < 0,0001$). Diminuarea scorului a fost semnificativă în ambele loturi: de la $3,6 \pm 1,2$ (95% CI 3,45-3,82) la $0,6 \pm 0,7$ (95% CI 0,5-0,83) puncte în lotul chirurgical și de la $3,7 \pm 1,2$ (95% CI 3,4-4) la $2,9 \pm 1$ (95% CI 2,6-3,1) puncte în lotul conservator ($p < 0,0001$). Micșorarea VCSS a fost mai mare la bolnavii operați – în mediu cu $2,8 \pm 0,8$ (95% CI 2,6-3) puncte vs doar $0,8 \pm 0,8$ (95% CI 0,6-1) după tratament medicamentos ($p < 0,001$). La finele supravegherii clasa clinică C0-C1 a fost înregistrată la 73 (85,8%) pacienți din lotul chirurgical și nici la un bolnav din lotul conservator. Aprecierea rezultatelor tratamentului VTF acute din punct de vedere al bolnavului este reflectată în tabelul 9.

Tabelul 9. Aprecierea rezultatelor tratamentului VTF acute de către pacienții din lotul chirurgical și conservator („patient reported outcomes”)

Indicator	Lotul chirurgical (n = 85)	Lotul conservativ (n = 105)	Valoarea P
Scorul inițial ABC-V (puncte)	$40,2 \pm 7,81$ (95% CI 36,74-43,67)	$37,25 \pm 9,28$ (95% CI 33,65-40,85)	NS
Scorul ABC-V la 3 luni (puncte)	$23,1 \pm 8,39$ (95% CI 19,17-27,03)	$18,01 \pm 5,83$ (95% CI 15,65-20,37)	< 0,05
Scorul Likert (puncte)	$18,73 \pm 1,31$ (95% CI 18,45-19,01)	$19,2 \pm 1,41$ (95% CI 18,93-19,47)	< 0,05
Scala VAS pentru satisfacție	8 (8-9)	9 (8-9)	< 0,0001

Se observă că valorile scorului ABC-V, înregistrate la interval de 3 luni de supraveghere indică asupra nivelului semnificativ mai înalt al calității vieții la bolnavii din lotul conservator în comparație cu cei operați în faza acută a VTF. Compararea valorilor medii ale scorului Likert și scalei VAS, la fel, demonstrează un grad mai mare de satisfacție a pacientului după tratamentul medicamentos, însă în ambele grupe a fost înregistrat un nivel acceptabil de satisfacție.

CONCLUZII GENERALE

1. Tendințele autohtone în managementul VTF acute se caracterizează prin variabilitatea majoră a opțiunilor curative utilizate, în special cu referință la schemele tratamentului anticoagulant. Selectarea de către chirurg a unei metode anumite de tratament are caracter empiric și este semnificativ influențată de experiența personală a specialistului, prezența trombozei periostiale a trunchiului safenian, obezitate și numărul maladiilor asociate.

2. Conform datelor USGD în mai mult de $\frac{3}{4}$ din cazuri tromboza în sistemul venos superficial implică exclusiv tributarele varicoase (58,4%) sau trunchiul safenian distal (21%). Creșterea rapidă a trombozei cu implicarea trunchiului safenian proximal și dezvoltarea formelor periostiale ale VTF se asociază cu reacție inflamatorie sistemică și reflectă dezechilibrarea sistemului hemostatic al pacientului cu tendință spre hipercoagulare.

3. Tratamentul medicamentos demonstrează eficacitate de 94,5% în prevenirea extinderii / recurenței trombozei superficiale, dezvoltării trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar la bolnavii cu VTF acută, inclusiv în formele periostiale, iar factorii independenți asociați cu riscul eșecului tratamentului sunt: durata administrării anticoagulantelor (HR – 0,91 / zi) și riscul trombotic apreciat prin valoarea scorului Caprini (HR – 1,86 / punct).

4. La pacienții cu tromboza izolată a tributarelor varicoase sau cu lungimea totală a segmentului venos trombozat mai mică de 45 cm conform datelor USGD tratamentul chirurgical se asociază cu risc minimal de tromboză venoasă profundă postoperatorie și permite reducerea semnificativă atât a simptomelor VTF cât și a severității manifestărilor clinice ale bolii varicoase.

5. Pe durata supravegherii de 6 luni rata evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții cu VTF acută constituie în lotul general 7,6%; iar gradul inițial de extindere a trombozei reprezintă, indiferent de tipul tratamentului aplicat, unicul factor veridic de risc al eșecului tratamentului, probabilitatea acestuia fiind mai mare cu 2% pentru fiecare centimetru de lungime a segmentului venos afectat.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Suprafața hiperemiei cutanate $> 150 \text{ cm}^2$ și aria indurației țesuturilor moi adiacente venelor superficiale trombozate $< 17 \text{ cm}^2$ pot fi utilizate în calitate de criteriu clinic pozitiv (valoare predictivă – 92,3%) și negativ (valoare predictivă – 89,5%) pentru prognozarea riscului implicării trunchiului VSM la bolnavii cu VTF și selectarea tratamentului inițial până la efectuarea investigațiilor imagistice.

2. Examenul imagistic prin USGD în caz de VTF acută trebuie să includă examinarea atât a sistemului venos superficial cât și a celui profund (preferențial și la nivelul membrului contralateral) cu măsurarea obligatorie a lungimii totale a trombozei și distanței între apexul trombului și joncțiunile cu venele profunde. Viteza creșterii trombului determinată ca raportul între volumul (lungimea)

acestui și intervalul de la debutul maladiei poate fi utilizată ca un criteriu indirect ce reflectă gradul de activare a sistemului de coagulare sangvină.

3. Indicele $PLR \geq 160$, derivat din analiza generală a sângelui și nivelul D-dimerilor în plasmă ≥ 611 ng/mL se asociază cu o probabilitate semnificativă de tromboză extinsă a trunchiului safenian și formă periostială a VTF și trebuie să fie luate în considerație la elaborarea tacticii diagnostico-curative.

4. La pacienții cu VTF non-trunculară sau tip I Verrel-Steckmeier și insuficiența venoasă cronică este rațională efectuarea intervenției chirurgicale în faza acută a trombozei, volumul intervenției fiind determinat conform principiilor de tratament a bolii varicoase. Tratamentul chirurgical trebuie să fie însoțit de tromboprofilaxie farmacologică standard.

5. Pacienții cu VTF extinsă (forme periostiale sau lungimea totală a segmentului venos trombozat mai mare de 45 cm) supuși intervențiilor chirurgicale în faza acută necesită efectuarea USGD de control la 7-14 zi postoperator cu scop de excludere a trombozei venoase profunde asimptomatice.

6. Reducerea ratei complicațiilor de plagă după tratamentul chirurgical al VTF acute poate fi atinsă prin efectuarea antibioticoprofilaxiei preoperatorii, utilizarea tehnicii Muller pentru tromb/flebectomie la nivelul tributarelor varicoase și realizarea intervențiilor în prima săptămână de la debutul maladiei. O opțiune de perspectivă reprezintă utilizarea ablației endovenoase termice.

7. Durata tratamentului anticoagulant în caz de VTF acută în toate cazurile trebuie să fie mai mare de 3 săptămâni (optimal 6 săptămâni), cu utilizarea dozelor intermediare de heparină fracționată sau de anticoagulate orale directe. Corecția individuală a regimului anticoagulant se face în baza: lungimii totale a trombozei, implicării JSF/JSP, scorului trombotic Caprini și scorului hemoragic VTE-BLEED. Intensificarea tratamentului anticoagulant se obține prin extinderea duratei peste 6 săptămâni și / sau trecerea la doze terapeutice, iar micșorarea intensității – prin trecerea la doze profilactice fără scurtarea duratei de tratament.

8. Administrarea concomitentă a anticoagulantelor și remediilor antiinflamatorii non-steroidice nu ameliorează rezultatele tratamentului și poate fi utilizată doar cu scop de tratament simptomatic (micșorarea severității durerii acute).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. London NJ., Nash R. ABC of arterial and venous disease. Varicose veins. In: BMJ, 2000; 320(7246), pp. 1391-1394.
2. Decousus H., Epinat M., Guillot K., et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. In: Curr Opin Pulm Med, 2003; 9(5), pp. 393-397.
3. Leon L., Giannoukas AD., Dod D., et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. In: Eur J Vasc Endovasc Surg, 2005; 29(1), pp. 10-17.
4. Sullivan V., Denk PM., Sonnad SS., et al. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. In: J Am Coll Surg, 2001; 193(5), pp. 556-562.
5. Di Minno G., Mannucci PM., Tufano A., et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. In: J Thromb Haemost, 2005; 3(7), pp. 1459-1466.
6. Decousus H., Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. In: J Thromb Haemost, 2005; 3(6), pp. 1149-1151.
7. Van Langevelde K., Lijfering WM., Rosendaal FR., Cannegieter SC. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. In: Blood, 2011; 118(15), pp. 4239-4241.
8. Schonauer V., Kyrle PA., Weltermann A., et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. In: J Vasc Surg, 2003; 37(4), pp. 834-838.
9. Kalodiki E., Stvrtnova V., Allegra C., et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. In: Int Angiol, 2012; 31(3), pp. 203-216.
10. De Maeseneer M., Pichot O., Cavezzi A., et al. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins - UIP consensus document. In: Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011; 42(1), pp. 89-102.
11. Denzel C., Lang W. [Diagnosis and therapy of progressive thrombophlebitis of epifascial leg veins]. In: Zentralbl Chir, 2001; 126(5), pp. 374-378.
12. Kakkos SK., Gohel M., Baekgaard N., et al. ESVS Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. In: Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021; 61(1), pp. 9-82.
13. De Almeida MJ., Guillaumon AT., Miquelin D., et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. In: J Vasc Bras, 2019; 18e20180105.
14. Kearon C., Akl EA., Comerota AJ., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th ed. In: Chest, 2012; 141(2 Suppl), pp. e419S-e496S.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ articole în reviste cotate SCOPUS / PUBMED

1. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Gutu E. Management of superficial vein thrombosis in patients with varicose **veins**: a survey among members of National Surgical Society from Republic of Moldova. In: Vasc Specialist Int. 2020, 36(2), p. 105-111. ISSN 2288-7970. doi: 10.5758/vsi.200021. (**SCOPUS, IF 0.03**)

2. Casian D., **Bzovii F.**, Culiuc V., Gutu E. Urgent surgery versus anticoagulation for treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins. In: Vasa. 2022, 51(3), p. 174-181. ISSN 0301-1526. doi: 10.1024/0301-1526/a001000. (**SCOPUS, IF 1,96**)

3. Cojocari V., Culiuc V., **Bzovii F.**, Casian D., Gutsu E. Giant thrombosed saphenofemoral junction aneurysm: a case report. In: SAGE Open Med Case Rep. 2017, 16(5), p. 1-3. ISSN 2050-313X. doi: 10.1177/2050313X17741012. (**PUBMED**)

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

4. **Bzovii F.**, Culiuc V., Casian D., Lupasco A., Gutu E. Value of indices derived from standard laboratory tests in patients with superficial and deep vein thrombosis. In: Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2021, 17(3), p. 194-205. ISSN 1584-9341. doi: 10.7438/JSURG.2021.03.06.

Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ **articole în reviste de categoria B**

5. **Bzovii F.**, Culiuc V., Casian D. Managementul maladiei varicoase complicate cu tromboză venoasă superficială acută: trecerea în revistă a literaturii specializate. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2020, 66(2), p. 100-105. ISSN 1857-0011.

6. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Guțu E. Performanța diagnostică a proteinei C reactive și testului D-dimer în varicotromboflebită acută. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2021, 71(3), p. 101-106. ISSN 1857-0011.

✓ **articole în reviste de categoria C**

7. **Bzovii F.**, Casian D. Tromboza venoasă superficială a membrelor inferioare: terminologia și clasificări contemporane. În: Arta Medica. Chișinău, 2018, 66(1), p. 39-42. ISSN 1810-1852.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale

8. **Бзовый Ф.А.**, Касьян Д.А. С-реактивный белок сыворотки крови у больных с поверхностным венозным тромбозом нижних конечностей. I съезд хирургов Центрального федерального округа России. В: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Москва, Россия, 2017, №2, с. 441-442.

9. **Бзовый Ф.А.** Использование классификации «SEAP» при остром тромбозе поверхностных вен при варикозной болезни. В: Сборник материалов VII Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения», Санкт-Петербург, Россия, 2017, с. 436-437.

10. **Bzovii F.**, Casian D. The value of D-dimer test in patients with superficial vein thrombosis. Abstracts of the Congress “Another Phlebology-2017”. In: The Hungarian Journal of Vascular Diseases. Budapest, Hungary, 2017, 24(3), p. 30-31.

11. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Guțu E. Opțiuni curative în tromboza superficială a membrelor inferioare pe fondalul maladiei varicoase. Conferința interdisciplinară cu participarea internațională „Zilele Medicale ale Severinului și Timocului”, ediția a IX-a. În: Volum de rezumate. Drobeta-Turnu Severin, România, 2018, p. 46-47.

12. Casian D., Culiuc V., **Bzovii F.**, Gutsu E. Early and intermediate results of surgical treatment of superficial venous thrombosis: prospective observational controlled study. In: Abstract book of 19-th European Venous Forum. Athens, Greece, 2018, p. 22.

13. **Bzovii F.**, Casian D., Guțu E., Culiuc V., Donțu I., Sochircă M. Evaluarea rezultatelor tratamentului conservativ la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboza venoasă

superficială. Conferința Națională de Flebologie cu participarea internațională. În: Volum de rezumate. Timișoara, Romania, 2018, p. 7

14. **Bzovii F.** Non-operative management of the Verrel stage III ascending thrombophlebitis. In: LIVE 2020 – Leading Innovative Vascular Education Symposium. Abstract book. Larissa, Greece, 2020, p.21-22.

15. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Dontu I., Gutu E. Acute surgery versus anticoagulation for the treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: a prospective study. In: EJVES Vascular Forum. 2022, Volume 54, p. e15-e16, ISSN 2666-688X. <https://doi.org/10.1016/j.ejvsf.2021.12.020>.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale

16. **Bzovii F.** Values of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with superficial venous thrombosis of lower limbs. In: Abstract book of the 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chisinau, Moldova, 2018, p. 137.

17. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Guțu E. Maladia varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială: tratament chirurgical versus conservator. Rezumatele celui de-al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congress al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2019, 3(72), p. 19-20. ISSN 1810-1852

18. **Bzovii F.**, Donțu I., Casian D. Rezultatele examenului ultrasonografic duplex la pacienții cu varicotromboflebită acută. Rezumatele celui de-al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congress al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova. În: Arta Medica. Chișinău, 2019, 3(72), p. 114. ISSN 1810-1852.

19. **Bzovii F.**, Casian D., Culiuc V., Guțu E. Tratamentul varicotromboflebitei acute: studiu prospectiv observațional controlat. În: Volum de rezumate. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2020, p. 391

20. **Bzovii F.** Conservative treatment of superficial vein thrombosis involving saphenous junction in patients with varicose veins of lower limbs: case series. In: Abstract Book, The 8th „MedEspera” International Medical Congress for Students and Young Doctors. Chisinau, Moldova, 2020, p. 69-70. ISBN 978-9975-151-11-5

ADNOTARE

Bzovîi Florin „**Diagnosticul și tratamentul maladiei varicoase complicate cu tromboză venoasă acută superficială**”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2022.

Structura tezei. Teza este expusă pe 142 pagini de text de bază: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, 22 figuri și 23 tabele. Bibliografia include 241 surse. Rezultatele principale ale studiului au fost publicate în 20 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tromboza venoasă superficială, varicotromboflebita acută, trombembolismul venos, ultrasonografia duplex, tratament anticoagulant, tratament chirurgical.

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului varicotromboflebitei (VTF) acute a membrelor inferioare în baza identificării factorilor de risc asociați cu evenimente venoase tromboembolice și precizarea criteriilor de selectare a abordului curativ optim.

Obiectivele cercetării. Studiarea tendințelor actuale în managementul bolnavilor cu VTF acută în Republica Moldova și compararea acestora cu practicile internaționale. Analiza corelațiilor între manifestările clinice, datele imagistice și rezultatele testelor de laborator la bolnavii cu diferite forme de VTF acută. Aprecierea eficacității și siguranței diferitor scheme farmacoterapeutice utilizate la bolnavii cu VTF acută și determinarea factorilor cu impact asupra rezultatelor tratamentului medicamentos. Evaluarea riscurilor asociate cu tratamentul chirurgical al VTF în faza acută și determinarea posibilităților de micșorare a ratei complicațiilor postoperatorii. Compararea rezultatelor tratamentului chirurgical și medicamentos al VTF acute în baza criteriilor clinice și scorurilor raportate de către pacienți.

Noutatea și originalitatea științifică. Cu ajutorul unui chestionar online a fost demonstrată variabilitatea semnificativă în managementul autohton al VTF acute. S-a stabilit valoarea predictivă a semnelor clinice locale ale VTF în diferențierea prealabilă a formelor cu și fără implicarea trunchiului safenian. A fost studiată valoarea markerilor inflamației sistemice la bolnavii cu VTF acută. A fost evidențiată dereglarea echilibrului hemostatic cu tendință spre hipercoagulabilitate la bolnavii cu VTF acută, în special la cei cu forma periostială a trombozei. A fost stabilită diferența semnificativă a valorilor estimate de viscozitate sangvină la pacienții diagnosticați cu VTF acută în perioada caldă și rece a anului, fapt ce poate explica variațiile sezoniere în incidența acestei maladii. A fost demonstrat riscul scăzut al evenimentelor venoase tromboembolice postoperatorii la pacienții cu forma non-trunculară a trombozei și identificați factorii de risc ai complicațiilor de plagă operatorie. Cu ajutorul modelului statistic de regresie Cox a fost demonstrat impactul veridic al gradului individual de risc al complicațiilor tromboembolice a pacientului (estimat în baza scorului Caprini) asupra rezultatelor tratamentului anticoagulant al VTF acute.

Problema științifică soluționată în teză constă în identificarea factorilor de risc asociați cu rezultatele negative ale tratamentului VTF acute, fapt ce va permite modificarea paradigmei de management al patologiei respective prin selectarea științific argumentată a abordului curativ optim în fiecare caz individual.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Prezentul studiu a demonstrat asocierea formelor extinse, periostiale ale trombozei cu dereglări ale echilibrului hemostatic și reacție inflamatorie sistemică, argumentând necesitatea tratamentului anticoagulant. Eficacitatea comparabilă a abordului chirurgical și medical în tratamentul VTF acute demonstrată în cadrul studiului și determinarea factorilor de risc ai eșecului tratamentului vor servi ca bază pentru optimizarea conduitei curative. În baza studiului a fost precizată valoarea diagnostică a semnelor clinice locale ale VTF acute și demonstrată importanța examenului duplex și a testelor de laborator (rata trombocite-limfocite, proteina C reactivă și D-dimerii) în elaborarea planului de tratament.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute au fost implementate în activitatea secțiilor de chirurgie ale IMSP Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, precum și în procesul didactic la Catedra chirurgie generală – semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”. S-au obținut 4 acte de implementare a inovațiilor.

РЕЗЮМЕ

Бзовый Флорин „Диагностика и лечение варикозной болезни, осложнённой острым тромбозом поверхностных вен”. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2022.

Структура диссертации. Основной текст диссертации изложен на 142 листах и включает: введение, 5 глав, выводы и практические рекомендации, 22 рисунка и 23 таблицы. Библиография включает 241 источник. По теме опубликовано 20 научных работ.

Ключевые слова: тромбоз поверхностных вен, острый варикотромбофлебит, венозный тромбоэмболизм, дуплексное сканирование, антикоагулянты, хирургическое лечение.

Цель работы. Улучшение результатов лечения острого варикотромбофлебита (ВТФ) нижних конечностей, идентификации факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений и определении критериев выбора оптимального лечебного подхода.

Задачи исследования. Изучение характерных особенностей медицинских подходов при остром ВТФ в Республике Молдова и сравнение их с международной практикой. Анализ корреляции клинических, ультразвуковых данных и результатов лабораторных тестов у больных с различными формами острого ВТФ. Оценка эффективности и безопасности различных схем фармакотерапии, применяемых при остром ВТФ и выявление факторов, влияющих на результаты консервативного лечения. Изучение рисков, связанных с хирургическим лечением острого ВТФ и определение возможностей для снижения доли послеоперационных осложнений. Сравнительный анализ хирургического и консервативного подходов при остром ВТФ, основанный на клинических и сообщаемых пациентом результатах лечения.

Научная новизна. Проведено исследование, показавшее значительную вариабельность подходов при остром ВТФ. Установлена диагностическая значимость местных симптомов ВТФ в клинической дифференцировке форм с поражением притоков или ствола магистральных подкожных вен. Изучена прогностическая роль лабораторных маркеров системного воспаления. Доказано нарушение гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции при остром ВТФ, в особенности при приустьевых формах тромбоза. Выявлено различие расчётной вязкости крови у больных острым ВТФ в тёплое и холодное время года, что может объяснить сезонную динамику заболеваемости. Установлен низкий риск послеоперационных тромбоэмболических осложнений у больных с не-стволовыми формами ВТФ и определены факторы риска раневых осложнений. Методом регрессионного анализа доказано достоверное влияние индивидуального тромботического риска пациента с ВТФ (по шкале Каприни) на результаты лечения антикоагулянтами.

Научная задача, решённая в диссертации, состоит в идентификации факторов риска негативного исхода лечения острого ВТФ, что позволяет оптимизировать существующие подходы и научно обосновать выбор индивидуального метода лечения.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования показали наличие гиперкоагуляции и системной воспалительной реакции при распространённых, приустьевых формах ВТФ, что обосновывает необходимость антикоагуляции. Сходная эффективность хирургического и консервативного подходов и определение факторов риска негативного исхода заболевания позволяет оптимизировать лечение больных ВТФ. Установленная в исследовании значимость клинических симптомов, результатов дуплексного сканирования и лабораторных тестов (индекс тромбоциты-лимфоциты, С-реактивный белок, Д-димеры) способствует обоснованию выбора метода лечения ВТФ.

Внедрение результатов исследования. Научные результаты были внедрены в клиническую работу отделений хирургии Муниципальной Клинической больницы „Gheorghe Paladi”, Кишинэу; Института Ургентной Медицины Республики Молдова и в учебный процесс кафедры общей хирургии – семиологии №3 ГУМФ им. Н.А. Тестемицану. Зарегистрировано 4 акта внедрения результатов исследования.

SUMMARY

Bzovii Florin „**Diagnosis and treatment of varicose veins complicated with acute superficial vein thrombosis**”. The thesis for the degree of Doctor of Medical Science, Chisinau, 2022.

Structure of the thesis. The thesis includes 142 pages of the main text: introduction, five chapters, general conclusions and practical recommendations, 22 figures and 23 tables. The bibliography includes 241 references. The principal results of the study were published in 20 scientific papers.

Key words: superficial vein thrombosis, acute varicothrombophlebitis, venous thromboembolism, duplex ultrasound, anticoagulation, surgical treatment.

The aim of study. Improvement of the results of treatment of acute varicothrombophlebitis (VTPh) of lower limbs basing on identification of risk factors associated with venous thromboembolism and determination of the criteria for selection of optimal curative approach.

Objectives of the study. Study of current patterns in the management of patients with acute VTPh in Republic of Moldova and its comparison to international practice. Analysis of correlations between clinical manifestations, imaging data and results of laboratory tests in patients with various types of acute VTPh. Assessment of efficacy and safety of various protocols of medical treatment used in patients with acute VTPh and determination of factors with an impact upon the results of conservative treatment. Evaluation of the risks associated with surgical treatment of VTPh in acute phase and determination of possibilities for reduction of the rate of postoperative complications. Comparison of the results of surgical and medical treatment of acute VTPh basing on clinical and patient reported outcomes.

Scientific originality and novelty. Significant variability of local patterns in the management of acute VTPh was demonstrated using an online questionnaire. The predictive value of local clinical signs of VTPh in initial differentiation of the forms with and without involvement of the saphenous trunk was established. The value of the markers of systemic inflammation in patients with acute VTPh was studied. The disbalance of hemostasis with a tendency towards hypercoagulability was demonstrated in patients with acute VTPh, especially in those with periosteal form of thrombosis. A significant difference in estimated values of blood viscosity during the hot and cold period of the year was found in patients with acute VTPh, which may explain the seasonal variations in the incidence of disease. The low risk of postoperative venous thromboembolic events in patients with non-truncal VTPh was demonstrated and risk factors for complications of surgical wound were identified. Using Cox regression statistical model, the significant impact of individual level of the risk of thromboembolic complications (estimated basing on the Caprini score) upon the outcomes of anticoagulant treatment of acute VTPh was demonstrated.

The scientific problem solved in the thesis consist in identification of risk factors associated with negative outcomes of treatment of acute VTPh, allowing modification of treatment paradigm and scientifically argued selection of the optimal curative approach in each individual case.

Theoretical significance and applicative value. The present study demonstrated the association of extensive, periosteal forms of thrombosis with disequilibrium of hemostatic balance and systemic inflammatory reaction, arguing the need for anticoagulant treatment. The comparable efficacy of surgical and conservative approach in the treatment of acute VTPh demonstrated in the study and determination of risk factors associated with treatment failure serve as a basis for optimization of curative approach. Basing on the results of study, the diagnostic value of local clinical signs of acute VTPh was determined and the importance of duplex ultrasound examination and laboratory tests (platelet-lymphocyte ratio, C-reactive protein and D-dimers) in the elaboration of treatment strategy was demonstrated.

Implementation of scientific results. The results of study were implemented in the clinical activity of the departments of surgery at Municipal Clinical Hospital „Gheorghe Paladi” from Chisinau, Institute of Emergency Medicine from Republic of Moldova and Department of general surgery – semiotics nr.3 at the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”. Four acts of implementation of the results were registered.

LISTA ABREVIERILOR

- AUC** (*area under curve*, eng.) – aria de sub curbă
- CEAP** – clasificarea clinică, anatomică, etiologică și patofiziologică a maladiilor venoase
- cP** – centipoise
- IMC** – indicele masei corporale
- JSF** – joncțiune safeno-femurală
- JSP** – joncțiune safeno-poplitee
- LMR** (*lymphocyte to monocyte ratio*, eng.) – raport limfocite / monocite
- NLR** (*neutrophil to lymphocyte ratio*, eng.) – raport neutrofile / limfocite
- PCR** – proteina C-reactivă
- PLR** (*platelet to lymphocyte ratio*, eng.) – raport trombocite / limfocite
- pTEG** – piezotromboelastografie
- ROC** (*receiver operating characteristic*, eng.) – caracteristica de operare a receptorului
- TEAP** – tromboembolia arterei pulmonare
- TVP** – tromboza venoasă profundă
- TVS** – tromboza venoasă superficială
- TTPA** – timpul de tromboplastină parțial activat
- USGD** – ultrasonografie duplex
- VAS** (*visual analogue scale*, eng.) – scală analogică vizuală
- VCSS** (*venous clinical severity score*, eng.) – scorul venos de severitate clinică
- VS_{HSR}** (*high shear rate*, eng.) – viscozitatea sangvină în condiții de rată înaltă de forfecare
- VS_{LSR}** (*low shear rate*, eng.) – viscozitatea sangvină în condiții de rată joasă de forfecare
- VSM** – vena safena *magna*
- VSP** – vena safena *parva*
- VTF** – varicotromboflebita