

**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**

**Teză 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 \_\_\_\_\_ în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan  
cel Mare și Sfânt, 165, biroul \_\_\_\_ 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*).

**Componența 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

|   |     |
|---|-----|
| ADNOTAREA   | 5   |
| LISTA TABELELOR   | 8   |
| LISTA FIGURILOR   | 10  |
| LISTA ABREVIERILOR  | 12  |
| INTRODUCERE   | 13  |
| CAPITOLUL 1. VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ: ACTUALITĂȚI ÎN<br>DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT   | 21  |
| 1.1. Viziuni contemporane privind etiopatogeneza și clasificarea trombozei venoase<br>superficiale la bolnavii cu boală varicoasă           | 21  |
| 1.2. Controverse și probleme nerezolvate în managementul bolnavilor cu<br>varicotromboflebită acută   | 31  |
| CAPITOLUL 2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE   | 43  |
| 2.1. Design-ul studiului și caracteristica generală a lotului de cercetare  | 43  |
| 2.2. Metode de diagnostic și de tratament aplicate în cadrul studiului  | 50  |
| 2.3. Definiții utilizate, metode de cercetare științifică și prelucrarea statistică   | 57  |
| CAPITOLUL 3. ANALIZA TENDINȚELOR ACTUALE AUTOHTONE ÎN<br>MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ                              | 63  |
| 3.1 Rezultatele sondajului realizat printre membrii Asociației chirurgilor<br>„Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova                     | 63  |
| 3.2 Factori determinanți în luarea deciziei privind conduita de tratament în<br>varicotromboflebita acută                                   | 73  |
| CAPITOLUL 4. VALOAREA EXAMENULUI CLINIC, IMAGISTIC ȘI DE<br>LABORATOR LA PACIENȚII CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ                             | 81  |
| 4.1. Analiza particularităților manifestărilor clinice ale varicotromboflebitei acute   | 81  |
| 4.2. Caracteristica ecografică a trombozei venoase superficiale și corelații<br>clinico-imagistice  | 86  |
| 4.3. Rolul testelor de laborator în evaluarea reacției inflamatorii și a dereglărilor de<br>coagulare sangvină în varicotromboflebita acută | 94  |
| CAPITOLUL 5. REZULTATELE DIFERITOR ABORDĂRI CURATIVE UTILIZATE<br>PENTRU VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ  | 111 |
| 5.1. Evaluarea rezultatelor tratamentului chirurgical și determinarea factorilor de risc ai<br>complicațiilor postoperatorii                | 111 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.2. Eficacitatea abordului medical și determinarea schemelor optimale de tratament anticoagulant   | 123 |
| 5.3. Compararea tratamentului chirurgical și medicamentos prin prisma eficacității, siguranței și a rezultatelor raportate de către pacient | 133 |
| CONCLUZII GENERALE  | 141 |
| RECOMANDĂRI PRACTICE  | 141 |
| BIBLIOGRAFIE  | 143 |
| ANEXE   | 159 |
| INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII  | 184 |
| DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII   | 187 |
| CURRICULUM VITAE  | 188 |

## 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, tromboembolismul 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 тромбоз эмболизм, дуплексное сканирование, антикоагулянты, хирургическое лечение.

**Цель работы.** Улучшение результатов лечения острого варикотромбофлебита (ВТФ) нижних конечностей, идентификации факторов риска венозных тромбоз эмболических осложнений и определения 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 тромбоз эмболических 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 varic thrombophlebitis, venous thromboembolism, duplex ultrasound, anticoagulation, surgical treatment.

**The aim of study.** Improvement of the results of treatment of acute varic thrombophlebitis (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 TABELELOR

|  |     |
|--|-----|
| Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu VTF acută în funcție de vârstă și gen   | 45  |
| Tabelul 2. Datele demografice și caracteristici clinico-imagistice ale pacienților cu boală varicoasă necomplicată și VTF acută                            | 47  |
| Tabelul 3. Formule utilizate pentru calcularea indicilor de laborator cu potențial diagnostic / prognostic la pacienții cu VTF acută                       | 54  |
| Tabelul 4. Definiții ale dozelor anticoagulantelor utilizate pentru tratamentul VTF acute  | 57  |
| Tabelul 5. Structura abordărilor curative preferate de către respondenți în 4 cazuri clinice ale pacienților cu VTF acută                                  | 69  |
| Tabelul 6. Compararea rezultatelor sondajelor privind managementul trombozei venoase superficiale  | 72  |
| Tabelul 7. Caracteristici ultrasonografice ale procesului trombotic la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical                                | 75  |
| Tabelul 8. Caracteristici clinico-imagistice ale maladii varicoase preexistente la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical                    | 76  |
| Tabelul 9. Factorii cu impact asupra deciziei clinice în favoarea tratamentului chirurgical al VTF acute (analiză multivariațională)                       | 77  |
| Tabelul 10. Datele clinice și rezultatele examenului USGD la pacienții din lotul conservator tratați în condiții de staționar sau în regim ambulator       | 79  |
| Tabelul 11. Factorii independenți asociați cu decizia clinică în favoarea tratamentului în condiții de ambulator (analiză multivariațională)               | 80  |
| Tabelul 12. Caracteristici imagistice ale procesului trombotic în sistemul VSM și VSP  | 90  |
| Tabelul 13. Nivelul indicilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui la pacienții cu VTF acută și maladii varicoasă necomplicată             | 96  |
| Tabelul 14. Corelația între gradul de extindere a trombozei venoase superficiale și nivelul markerilor inflamației sistemice                               | 97  |
| Tabelul 15. Corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale trombozei venoase superficiale                                      | 106 |
| Tabelul 16. Compararea datelor clinico-demografice și imagistice ale pacienților cu VTF în subloturi cu diferite scheme de tromboprofilaxie perioperatorie | 112 |
| Tabelul 17. Determinarea factorilor asociați cu tromboza venoasă profundă postoperatorie la pacienții cu VTF acută (lotul chirurgical)                     | 117 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabelul 18. Determinarea factorilor asociați cu complicații de plagă operatorie la pacienții cu VTF acută (lotul chirurgical)   | 121 |
| Tabelul 19. Impactul particularităților tratamentului chirurgical asupra riscului complicațiilor de plagă la pacienții cu VTF acută (regresie logistică multiplă)       | 122 |
| Tabelul 20. Determinarea factorilor asociați cu eșecul tratamentului medicamentos al VTF acute pe perioada de supraveghere de 6 luni (analiză univariațională)          | 129 |
| Tabelul 21. Factorii de risc al survenirii eșecului tratamentului medicamentos al VTF pe durata supravegherii de 6 luni (modelul de pericol proporțional COX)           | 130 |
| Tabelul 22. Factorii de risc al eșecului tratamentului VTF pe durata supravegherii timp de 6 luni în cohorta generală de pacienți (modelul de pericol proporțional COX) | 135 |
| Tabelul 23. Aprecierea rezultatelor tratamentului VTF acute de către pacienții din lotul chirurgical și conservator („ <i>patient reported outcomes</i> ”)              | 138 |

## LISTA FIGURILOR

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1. Variabilitatea sezonieră a incidenței cazurilor de VTF acută în lotul general de studiu  | 49  |
| Figura 2. Prezentarea schematică a patru tipuri de extindere proximală a maselor trombotice prin JSF/JSP la pacienții cu VTF acută   | 51  |
| Figura 3. Evaluarea ecogenității maselor trombotice cu ajutorul programului <i>Adobe Photoshop®</i> și analiza gradului de reproductibilitate a metodei  | 53  |
| Figura 4. Imagini fotografice ale extremităților afectate de VTF acută și reprezentarea schematică a rezultatului examenului USGD, utilizate pentru ilustrarea cazurilor clinice în chestionar | 64  |
| Figura 5. Structura opțiunilor curative pentru VTF acută, utilizate în practica cotidiană a participanților la sondaj  | 67  |
| Figura 6. Rezultatele chestionarului privind regimurile de administrare a tratamentului anticoagulant la bolnavii cu VTF acută   | 68  |
| Figura 7. Diagrama de dispersie și curba de regresie liniară pentru corelația între severitatea sindromului algic conform scalei VAS și durata de la debutul VTF acute                         | 82  |
| Figura 8. Curbele ROC pentru valoarea diagnostică a semnelor clinice: hiperemia cutanată și indurația țesuturilor moi în predicția extinderii trombozei în trunchiul safenian                  | 85  |
| Figura 9. Imagini ultrasonografice ale cazurilor de VTF tip III Verrel-Steckmeier cu subtipurile IIIa (a), IIIb (b) și IIIc (c)  | 88  |
| Figura 10. Curbe de regresie liniară ce demonstrează creșterea ecogenității maselor trombotice în tributarele varicoase și trunchiul safenian în funcție de durata maladei                     | 92  |
| Figura 11. Performanța diagnostică a indicelui PLR în diferențierea formelor de VTF non-trunculară sau tip I de VTF tip II-III Verrel-Steckmeier (forma periostială)                           | 98  |
| Figura 12. Compararea lungimii și volumului total al maselor trombotice la bolnavii cu VTF acută și test D-dimer pozitiv sau negativ   | 103 |
| Figura 13. Curba ROC pentru performanța testului d-dimer în diagnosticarea formelor periostiale de VTF acută și determinarea valorii <i>cut-off</i> optime                                     | 104 |
| Figura 14. Compararea valorilor indicilor ICC, IPC și A5 ai pTEG la bolnavii cu VTF acută non-trunculară și tipul I vs VTF tipul II-III  | 107 |
| Figura 15. Curbele pTEG înregistrate la pacienții cu VTF tip II Verrel-Steckmeier și tromboză izolată a tributarelor varicoase   | 108 |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 16. Structura intervențiilor chirurgicale deschise efectuate la bolnavii cu VTF acută  | 114 |
| Figura 17. Imagini intraoperatorii în timpul crosectomiei la bolnavii cu VTF acută  | 115 |
| Figura 18. Complicații de plagă la bolnavii operați în faza acută a VTF   | 120 |
| Figura 19. Preparatele anticoagulante utilizate pentru tratamentul medicamentos al VTF acute  | 123 |
| Figura 20. Curba Kaplan-Meier a incidenței punctului final primar pentru evaluarea eficacității tratamentului   | 125 |
| Figura 21. Imagini ecografice ale joncțiunii safeno-femorale la un pacient cu VTF acută tip IIIC Verrel-Steckmeier  | 128 |
| Figura 22. Curbele Kaplan-Meier estimate pentru incidența cumulativă a tromboembolismului venos pe durata a 6 luni în loturile pacienților cu VTF tratați medicamentos și chirurgical | 134 |

## LISTA ABREVIERILOR

- AUC** (*area under curve*, eng.) – aria de sub curbă
- CEAP** – clasificarea clinică, anatomică, etiologică și patofiziologică a maladiilor venoase
- CI** (*confidence interval*, eng.) – intervalul de încredere
- cP** – centipoise
- HR** – (*hazard ratio*, eng.) – rata pericolului
- IMC** – indicele masei corporale
- IQR** (*interquartile range*, eng.) – abaterea intercuartilică
- 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
- NS** – ne semnificativ statistic
- OR** (*odds ratio*, eng.) – rata de probabilitate
- 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
- RR** – riscul relativ
- SII** (*systemic immune-inflammation index*, eng.) – indice sistemic imuno-inflamator
- SD** (*standard deviation*, eng.) – deviația standard
- 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
- VSHSR** (*high shear rate*, eng.) – viscozitatea sangvină în condiții de rată înaltă de forfecare
- VLSR** (*low shear rate*, eng.) – viscozitatea sangvină în condiții de rată joasă de forfecare
- VSM** – vena safena magna
- VSP** – vena safena parva
- VTF** – varicotromboflebita

## INTRODUCERE

**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 [149].

Rata de identificare a TVS ajunge la 3-11% în populația generală [56, 136], dar incidența anuală exactă a bolii este probabil semnificativ mai mare [213]. 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) [65]. Considerată altădată o entitate cu evoluție clinică benignă, autolimitantă, TVS este privită actualmente ca o patologie cu parcurs clinic imprevizibil. Mai mult decât atât, publicațiile recente în literatura de specialitate scot în evidență o rată surprinzător de elevată a evenimentelor tromboembolice asociate [58, 98, 219, 226].

Stabilirea diagnosticului de VTF la pacienții cu maladie varicoasă a membrelor inferioare aparent nu prezintă dificultăți. Acesta este bazat pe examenul clinic obiectiv și anamnezicul 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 [136]. 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 [39, 63]. 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. 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 nu ține cont de tipul VTF acute (localizarea anatomică a maselor trombotice de-a lungul axului venos superficial) și volumul trombozei atât către momentul adresării pacientului, precum și la câteva zile după inițierea anticoagulării. Semnificația factorilor menționați în selectarea diferitor aborduri curative necesită a fi clarificată.

**Scopul lucrării.** Ameliorarea rezultatelor tratamentului varicotromboflebitei acute a membrilor 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 tegumentare 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 statistice semnificative între ratele evenimentelor venoase tromboembolice după tratamentul chirurgical și medicamentos 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.

#### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere.**

1. La momentul actual decizia chirurgului în favoarea operației în faza acută a VTF la fel ca și selectarea regimului staționar sau ambulator de tratament anticoagulant au caracter empiric și sunt influențate de experiența personală a specialistului, prezența obezității, gradul de extindere a trombozei și numărul comorbidităților.

2. Suprafața hiperemiei cutanate mai mare de 151,7 cm<sup>2</sup> și aria indurației țesuturilor moi adiacente venelor superficiale trombozate mai mică de 16,8 cm<sup>2</sup> demonstrează o putere discriminatorie bună (valoarea predictivă pozitivă – 92,3% și valoarea predictivă negativă – 89,5%, respectiv) în confirmarea sau excluderea trombozei trunchiului safenian la bolnavii cu VTF acută.

3. Ecogenitatea semnificativ mai mare a maselor trombotice în tributare în comparație cu cea a trombului safenian ( $69,28 \pm 17,2$  vs  $46,4 \pm 14,84$  unități GSM,  $p < 0,0001$ ), precum și corelația pozitivă puternică a ecogenității cu durata VTF ( $r_s = 0,79$ ) indică asupra caracterului secundar de implicare a trunchiurilor venelor superficiale și progresia centripetă a trombozei.

4. Markerii de laborator ai inflamației sistemice (PCR, PLR), parametrii standard ai coagulogramei (TTPA, D-dimerii) și indicii pTEG (ICC, IPC, A5) demonstrează o corelație pozitivă veridică cu volumul total, lungimea și viteza de progresie a trombozei, posedând valori semnificativ mai mari la bolnavii cu VTF periostială.

5. Indicele  $PLR \geq 160$  derivat din analiza generală a sângelui și nivelul D-dimerilor plasmatici  $\geq 611$  ng/mL oferă o putere discriminatorie suficientă (arii sub curbele ROC 0,688 și 0,751, respectiv) în diferențierea formelor periostiale ale trombozei venoase superficiale de VTF non-trunculară sau tip I Verrel-Steckmeier.

6. Lungimea totală a segmentului venos superficial trombozat reprezintă un factor independent de risc (OR – 1,01 *per* cm) al trombozei venoase profunde postoperatorii, iar valoarea *cut-off* mai mică de 45 cm oferă o performanță predictivă înaltă: sensibilitatea – 100% (95% CI 63% - 100%); specificitatea – 76,39% (95% CI 64,9% - 85,6%); acuratețea – 78,7% (95% CI 68,1% - 87,1%); valoarea predictivă pozitivă – 32%, valoarea predictivă negativă – 100%.

7. Probabilitatea complicațiilor de plagă după tratamentul chirurgical al VTF acute este influențată în mod direct de durata intervalului de la debutul trombozei până la intervenție și în mod invers de efectuarea antibioticoprofilaxiei preoperatorii și utilizarea tehnicilor de mini-flebotomie pentru înlăturarea tributarelor varicoase.

8. Administrarea preparatelor anticoagulante demonstrează o eficacitate înaltă în tratamentul VTF acute, inclusiv în formele cu implicarea joncțiunilor cu venele profunde, însă riscul eșecului tratamentului este determinat de durata administrării anticoagulantelor (HR – 0,91 / zi) și gradul individual de risc trombotic al pacientului estimat în baza scorului Caprini (HR – 1,86 / punct).

**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); 19<sup>th</sup> 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 Symposium „LIVE-2020” (Larissa, Greece, 2020); Leipzig Interventional Course *LINC* (Leipzig, Germany, 2021); 35th Hybrid Annual Meeting of European Society for Vascular Surgery (Rotterdam, Netherland, 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 Universității de Stat de Medicină și Farmacie „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.

**Capitolul 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.

**Capitolul 2. Materialul clinic și metodele de cercetare.** Se reflectă *design*-ul studiului și se caracterizează în mod general lotul de cercetare. Sunt prezentate datele demografice și caracteristicile clinico-imagistice ale pacienților. Sunt descrise în detalii metodele de diagnostic și de tratament aplicate în cadrul studiului. Spre final se menționează definițiile utilizate, dar și metodele de cercetare științifică și prelucrare statistică a datelor obținute.

**Capitolul 3. Analiza tendințelor actuale autohtone în managementul pacienților cu varicotromboflebită acută.** Sunt redate rezultatele sondajului realizat printre membrii Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. Se prezintă structura abordărilor curative adresate VTF acute preferate de către respondenții ce au acceptat să participe în studiu (să completeze chestionarul). Factorii determinanți în luarea deciziei privind conduita de tratament în VTF acută se descriu în detalii. Sunt oglindite caracteristicile ultrasonografice ale procesului trombotic la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical. Se analizează factorii cu impact asupra deciziei clinice în favoarea tratamentului chirurgical. La fel, sunt evaluați factorii independenți asociați cu decizia clinică în favoarea tratamentului în condiții de ambulator.

**Capitolul 4. Valoarea examenului clinic, imagistic și de laborator la pacienții cu varicotromboflebită acută.** Este prezentată analiza particularităților manifestărilor clinice ale varicotromboflebitei acute. Sunt redate caracteristicile ecografice ale trombozei venoase superficiale, dar și corelațiile clinico-imagistice. Se reflectă în mod comparativ caracteristicile imagistice ale procesului trombotic în sistemul VSM și VSP. Este descris rolul testelor de laborator în evaluarea reacției inflamatorii și a dereglărilor de coagulare sangvină în VTF acută. Este redată evaluarea corelației între parametrii ce caracterizează extinderea trombozei superficiale (lungimea trombului în trunchiul VSM, volumul total al maselor trombotice) și valorile indicilor derivați de laborator.

**Capitolul 5. Rezultatele diferitor abordări curative utilizate pentru varicotromboflebita acută.** Sunt reflectate datele evaluării rezultatelor tratamentului chirurgical și sunt caracterizați factorii de risc ai complicațiilor postoperatorii. Se descriu factorii asociați cu tromboza venoasă profundă postoperatorie la pacienții cu VTF acută. Este redată eficacitatea abordului medical și se descriu schemele optimale de tratament anticoagulant. Sunt caracterizați factorii asociați cu eșecul tratamentului medicamentos al VTF acute. Se compară rezultatele tratamentului chirurgical și medicamentos prin prisma eficacității și siguranței.

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

# 1. VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ: ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

## 1.1. Viziuni contemporane privind etiopatogeneza și clasificarea trombozei venoase superficiale la bolnavii cu boală varicoasă

Maladia varicoasă reprezintă o patologie frecvent întâlnită în practica medico-chirurgicală, afectând până la 56% din populația adultă [14]. Una dintre complicațiile comune ale bolii varicoase este tromboza trunchiurilor venoase superficiale și/sau a tributarelor varicoase subcutanate, cunoscută și ca „varicotromboflebita acută” [149]. Sub aspect terminologic, procesul trombotic parvenit la nivelul venelor (cu sau fără modificări varicoase), atribuite sistemului superficial al extremităților inferioare, este definit actualmente ca „tromboză venoasă superficială” (TVS). Termenul „varicotromboflebită” (VTF), prin urmare, este rezervat descrierii doar a unei varietăți de TVS.

TVS este referită unei stări patologice caracterizate prin prezența maselor trombotice la nivelul venelor superficiale ale extremităților pelvine, asociate cu o reacție inflamatorie perivenoasă [67, 183]. Obstrucția lumenului vascular poate fi atât parțială cât și totală [187].

Pentru prima dată termenul de „*flebită superficială*” a fost introdus de către Paré A. în anul 1545, statutul local fiind descris ca „o venă umflată, cu sânge gelatinos, dureroasă la palpare, apărută spontan”. Doar peste câteva secole, în anul 1939, o diferențiere nosologică clară a trombozei venoase superficiale (mai numită și „tromboflebită”) de tromboza venoasă profundă (definită în literatura medicală mai veche și drept „flebotromboză”) a fost efectuată de către Ochsner A. și De Bakey M. [17].

Rata de identificare a TVS ajunge la 3-11% în populația generală [56, 136], dar incidența anuală exactă a bolii rămâne a fi precizată. În SUA aceasta este estimată la 125.000 de cazuri pe an. Cu toate acestea, incidența reală este probabil semnificativ mai mare [213]. 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) [65]. În Olanda prevalența raportată este de 180 observații la 100.000 pacienți evaluați în condiții de ambulator [222]. A fost raportată o variație sezonieră a incidenței TVS, cu predominarea cazurilor de adresare pe timp de vară, însă acest fenomen rămâne a fi confirmat [120].

Într-un studiu observațional (POST) axat pe bolnavii cu TVS s-a stabilit că patologia este de obicei diagnosticată la subiecții adresați în ambulator, în general – mai des la femei cu o vârstă medie de 60 de ani, greutate corporală mare și / sau istoric medical de boală venoasă cronică primară [61]. În 60-80% dintre cazuri TVS este localizată în bazinul *veneii safenei mari* (VSM); iar implicarea *veneii safenei mici* (VSP) se înregistrează în până la 10-20% din observații.

Implicarea bilaterală poate fi diagnosticată la 5-10% dintre pacienți [56, 167]. Localizarea procesului trombotic în venele superficiale de pe coapsă este notată la 30-40% dintre pacienți; la nivelul gambei – la 60-70% [167].

La baza etiopatogeniei TVS se pot afla factori externi sau interni, fie inflamația peretelui venos, dar și unele modificări hematologice primare [142]. Către factorii externi se atribuie acțiunea unei forțe extrinseci directe – leziunea traumatică. O venă superficială expusă unei forțe externe suferă leziuni endoteliale în urma cărora rezultă edemul și activarea leucocitelor, ce predispun către apariția trombozei [191]. Prezența maladiei varicoase la nivelul membrelor inferioare face pacienții mai susceptibili pentru un flux sanguin turbulent, lent și cu stază venoasă. Leziunile externe locale, de asemenea, pot contribui la incidența mai mare a TVS.

Injuria internă presupune o leziune directă a endoteliului vascular, ce duce spre activarea unui răspuns inflamator, asemănător celui observat în traumatismul extern, cu rezultate la fel similare. Prezența leziunii endoteliale cauzată de o injurie internă este legată de procedurile și perfuziile intravenoase. Durata mai mare de timp a plasării unui *angiocath* într-o venă superficială crește probabilitatea survenirii TVS. Mai frecvent pacientul prezintă durere și sensibilitate crescândă, eritem direct la locul inserării cateterului. Cateterul intravenos poate servi și drept punct de pornire pentru tromboza venoasă superficială supurativă. Trombul, ce se formează în jurul vârfului cateterului, se infectează și, astfel, în mod secundar, poate duce la o infecție generalizată. Tromboza venoasă superficială supurativă se caracterizează prin prezența puroiului la locul injectării, o extremitate flască, eritematoasă și, eventual, apariția semnelor sistemice, inclusiv febră, leucocitoză și chiar instabilitate hemodinamică [113].

Deregările hemodinamice vasculare primare ce conduc spre TVS, pot fi cauzate de unele boli maligne. Însăși dezvoltarea TVS la nivelul venelor non-varicoase este asociată cu un risc crescut de malignitate și, ca atare, necesită o evaluare suplimentară. Corelația dintre TVS a venelor varicoase cu și coexistența proceselor neoplazice rămâne neelucidată [97]. Rolul etiologic în tromboza venoasă, citat de către Virchow R. cu peste 100 de ani în urmă, este deținut de stările de hipercoagulare prezente la pacient, modificările ce apar la nivelul peretelui vasului și alterările caracteristicilor fluxului sanguin [150].

Deși staza și trauma endoteliului au fost menționate ca o cauză a TVS, starea de hipercoagulabilitate asociată cu TVS a fost în mare parte neexplorată. Mai mult, TVP ce survine în asociere cu TVS este adesea evidențiată în mod separat, iar mecanismul presupus al trombozei profunde prin extinderea directă a trombului de la nivelul sistemului venos superficial spre cel profund ar putea fi pus la îndoială. Pentru a determina dacă o stare hipercoagulabilă contribuie la dezvoltarea TVS, prevalența nivelurilor deficitare de anticoagulante a fost măsurată într-un grup

de pacienți cu TVS acută. Douăzeci și nouă de bolnavi cu TVS au fost incluși în studiu. Toți subiecții au efectuat duplex scanarea sistemului venos atât la nivel de vene superficiale, cât și la celor profunde [77, 148, 154]. Pacienții exclusiv cu TVS au fost tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, iar cei cu TVP au fost tratați cu heparină și warfarină. Toți bolnavii au avut un profil de coagulare efectuat ce a inclus: (a) antigenul și activitatea proteinei C; (b) rezistența activă la proteina C; (c) proteina S; (d) antitrombina III și (e) tipul de anticoagulant lupic. Au fost identificați 12 pacienți (41%) care au avut rezultate anormale. La cinci (38%) dintre aceștia a fost prezentă TVS de comun cu TVP, iar la șapte (44%) – doar TVS, asociată unui statut vascular hipercoagulant. Patru pacienți au prezentat niveluri scăzute de antitrombină III și alți patru – au manifestat rezistență la proteina C. Un pacient a avut nivel scăzut al proteinei C și S, iar trei pacienți au prezentat deficiențe de antitrombină III, proteina C și proteina S. Cel mai răspândit deficit de anticoagulant a fost cel de antitrombină III. Mai mult, într-un ulterior set separat de date colectate în urma examinării pacienților cu TVS recurentă, anticorpi anticardiolipinici au fost detectați în 33% cazuri [51]. Aceste constatări, de rând cu alte date ale cercetărilor științifice anterioare sugerează că pacienții cu TVS sunt cu un risc crescut de a fi identificați cu o stare de hipercoagulare [77, 136].

Deși există o mulțime de publicații ce descriu diferite schimbări care au loc în interacțiunile leucocite – perete vascular, citokine / chemokine și alți factori implicați în dezvoltarea și rezoluția TVP, date ce ar parveni din investigarea modificărilor respective în TVS nu au fost identificate până în prezent. Chiar dacă unii autori au sugerat ipoteza că mecanismul patogenetic de bază al TVS poate fi analog cu cel din TVP, până în prezent acest punct de vedere rămâne în mare parte neconfirmat [77].

Dezvoltarea TVS contribuie la modificări distrofice ale peretelui venos, precum și la tulburări hemodinamice venoase. Există diferite ipoteze a determinării genetice în cazul dezvoltării maladiei varicoase a membrelor inferioare, însă importanța factorului respectiv de risc în dezvoltarea VTF nu este precizată.

Le Flem L. *et al.* au identificat un posibil factor de risc pentru dezvoltarea trombozei venoase – mutația heterozigotă G-33A în regiunea promotoră a genei trombomodulinei, ce ar putea duce pe termen lung la insuficiență venoasă cronică a extremităților [134]. Pistorius M. a lansat ipoteza heterogenității genetice a varicelor și a sugerat posibilitatea existenței diferitor profiluri genotipice cu un fenotip similar. În lucrarea sa se reflectă că formele severe de insuficiență venoasă cronică a membrului inferior sunt asociate cu un tip de moștenire autosomal dominant [180].

Sansilvestri-Morel P. *et al.* au presupus, că slăbiciunea peretelui venos se datorează unui dezechilibru crescând între diferite tipuri de colagen. Ipoteza se bazează pe rezultatele unui studiu

comparativ în cadrul căruia a fost cercetat colagenul în peretele venelor safene sănătoase și a celor varicos modificate, cu compararea ulterioară a rezultatelor biopsiilor prelevate de la nivelul țesutului conjunctiv [195].

Pericolul potențial deținut de TVS este explicat prin conexiunea sa intimă cu TVP și chiar TEAP. Tromboza profundă este întâlnită la 2,6-65% dintre pacienții cu TVS, în timp ce embolia pulmonară simptomatică apare în 0,5-4% cazuri. Coexistența TVS cu TVP / TEAP ar putea fi explicată, în principal, prin migrarea trombului către sistemul venos profund prin joncțiunea safeno-femurală (JSF), joncțiunea safeno-poplitee (JSP) sau o venă perforantă. Extinderea în sens ascendent a unei TVS, cu localizarea apexului trombotic la 3 cm de această joncțiune cu venele profunde poate fi interpretată similar unei varietăți de TVP proximală [39, 52, 112]. Aceste riscuri de extindere a procesului trombotic spre sistemul venos profund și riscul asociat de TEAP sunt bine cunoscute, fiind descrise de mai mulți autori în ultimii 60 de ani [98, 219]. Mai mult decât atât, observațiile documentate de TEAP letală asociată TVS acute au fost confirmate în multe cazuri prin necropsie. În general, mortalitatea în cazul TVS este estimată a fi sub 1%, spre deosebire de aproximativ 5% – la pacienții cu TVP sau TEAP. Varietatea indicatorului respectiv între nosologiile enumerate mai sus este, foarte probabil, legată de diferențele în numărul bolilor concomitente la respectivii pacienți [56, 136].

TVS ar putea fi un factor indicativ de prezență concomitentă a TVP sau TEAP în cazurile aplicării unor metode instrumentale de diagnostic. Astfel, conform unor studii între 6% și 36% dintre pacienții cu TVS prezintă TVP în timpul duplex scanării sistemului venos [58]. TEAP simultană cu TVS a fost raportată în până la 33% dintre cazurile evaluate prin imagistică pulmonară [226]. Într-un studiu în cadrul căruia s-a utilizat venografia TVP a fost identificată la 70% dintre pacienții cu embolism pulmonar confirmat [48, 215]. O treime dintre pacienții cu TVP au prezentat și TVS [46]. În cercetarea POST, efectuată pe un lot constituit din 844 de pacienți cu TVS, 24,9% dintre subiecți au prezentat TVP la examenul imagistic și / sau TEAP simptomatic confirmat ulterior instrumental [61]. TVP proximală a fost depistată în 9,7% cazuri, iar TEAP simptomatică – în 3,9% observații [61]. În studiul OPTIMEV, din 788 de pacienți cu TVS, 28,8% au manifestat simultan și TVP la adresare [93]. Mai mult, o serie de factori de risc, cum ar fi vârsta înaintată, obezitatea, episoadele tromboembolice anterioare, cancerul activ, sarcina, contraceptivele orale, terapia de substituție hormonală, intervențiile chirurgicale recente și bolile autoimune sunt comune pentru TVS și TVP [61, 194]. Este de remarcat faptul, că prezența varicelor este mult mai frecventă în contextul TVS.

Totodată, TVS izolată se poate complica cu TVP sau chiar TEAP la un termen scurt după spitalizare (este cazul pacientului fără semne de TVP sau TEAP concomitent la momentul adresării



primare). Conform unei cercetări, la 79 de pacienți cu TVS izolată incidența TVP simptomatice evaluată pe durata a șase luni ulterioare a constituit 4% (95% CI 0,8-11) [64]. Într-un studiu similar, din 634 de pacienți cu TVS izolată peste un interval de trei luni 2,8% au manifestat TVP simptomatică (46,7% fiind TVP proximală) și 0,5% – TEAP simptomatică [61]. În general, rata evenimentelor tromboembolice simptomatice la termenul de trei luni (inclusiv TEAP, TVP, recurența și extinderea TVS) a fost de 8,3% (95% CI 6,0-10,6). În mod remarcabil, aceste rezultate au fost obținute în ciuda faptului că peste 90% dintre pacienți administrau unul sau mai multe preparate anticoagulante, pe lângă compresia elastică.

În studiul CALISTO, în cadrul căruia s-a investigat beneficiul fondaparinux versus placebo la 3002 pacienți cu TVS izolată, rata evenimentelor tromboembolice simptomatice (incluzând recurența TEAP, TVP, TVS și extinderea TVS la 3 cm de JSF) observată în grupul placebo la 77 de zile după randomizare a fost de 6,3% (95% CI: 5,1-7,6) [60]. Luând în considerație toate tipurile de extindere simptomatică, această rată a atins 9,4% (95% CI: 8,0-11,0) [135]. Asemenea valori înalte au fost observate în ciuda excluderii din studiu a pacienților din categoria cu cel mai mare risc pentru complicații tromboembolice (de exemplu, cei cu cancer activ sau cu antecedente recente de TEAP ori cei la care TVS s-a localizat la 3 cm de JSF) pentru a evita expunerea lor potențială la tratamentul cu placebo [60, 61, 186]. Mai mult decât atât, deoarece bolnavii din studiul CALISTO au fost supuși unei monitorizări clinice intense (probabil mai intensă decât monitorizarea de care ar fi beneficiat în viața reală), există probabilitate ca majoritatea extinderilor / progresiilor TVS simptomatice să fi fost detectate și tratate precoce, adică înainte de propagarea apexului trombotic în sistemul venos profund. În grupul placebo, complicațiile tromboembolice au apărut mai des atunci când procesul trombotic implica trunchiul VSM până la 10 cm de la JSF și venele deasupra genunchiului, și dacă anterior pacientul suferise deja TVP sau TVS [60]. În cele din urmă, concluzionăm, că TVS reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea și recurența TVP sau TEAP [58, 194]. Studiul MEGA vine să confirme concluzia anterioară [223]. Realizată pe o cohortă din 4956 pacienți cu TVP și / sau TEAP cercetarea a demonstrat că prezența TVS anterior de debutul TVP și / sau TEAP a crescut riscul TVP (OR 6,3; 95% CI: 5,0-8,0), precum și al TEAP (OR 3,9; 95% CI: 3,0-5,1).

TVS a membrelor inferioare prezintă un risc relevant de complicații tromboembolice, după cum arată două studii observaționale (POST și OPTIMEV), în cadrul cărora 23% dintre pacienții cu TVS la nivelul tributarelor au avut de asemenea și TVP, iar la 17% dintre aceștia era afectat și membrul contralateral [92]. În cadrul celor două studii observaționale menționate mai sus s-a încercat, de asemenea, să se identifice ce indici ultrasonografici ar putea servi drept factori de risc

ai survenirii TVP. Implicarea venelor perforante sau TVS cu localizarea apexului trombotic la <3 cm de la JSF au crescut semnificativ riscul dezvoltării TVP [198].

Pentru testarea preliminară în vederea stabilirii probabilității prezenței TVP la pacienții cu TVS, grupul de studiu ICARO a prezentat următoarele cinci variabile: (1) Cancerul activ (1,5 puncte); (2) Edemul membrelor (1,5 puncte); (3) Vârsta 50 ani sau mai mult (1 punct); (4) Semnul *rope-like* (-1 punct); (5) TVS neprovocată (-1 punct) [181].

Utilizând criteriile menționate, pentru a evalua pacienții cu TVS întru evidențierea TVP coexistente se sugerează următorul sistem de cuantificare:

- Probabilitate scăzută (mai puțin de zero puncte): riscul TVP  $\approx 1,1\%$ ;
- Probabilitate intermediară (de la 0 până la 1 punct): riscul TVP  $\approx 12,0\%$ ;
- Probabilitate mare (1,5 sau mai multe puncte): riscul TVP  $\approx 32,3\%$  [181].

Este necesar totuși de menționat faptul că Frappé P. *et al.*, utilizând respectivul sistem de evaluare a riscului de coexistență a TVP, nu au susținut validitatea acestuia [88]. Într-un context asemănător, van Royen FS. *et al.* au propus diferite modele de predicție pentru prognozarea riscului de complicații grave pentru pacienții cu TVS ce nu au fost însă confirmate [224].

Stabilirea diagnosticului de VTF la pacienții cu maladie varicoasă a membrelor inferioare, de obicei, nu prezintă dificultăți. Diagnosticul este bazat pe examenul clinic obiectiv și anamnestical bolii – semne de inflamație locală, durere, prezența edemului, hiperemiei și indurației de-a lungul venei varicoase. Cu toate acestea, date certe privind sensibilitatea și specificitatea diagnosticului clinic al TVS lipsesc în literatura științifică, precum nu este regăsit și un sistem de evaluare bazat pe caracteristici clinice [198].

Totodată, procesul de stabilire a diagnosticului nu trebuie să se bazeze doar pe examenul clinic, deoarece ultimul nu relevă adevărata amploare a extinderii procesului trombotic [136]. Potrivit datelor literaturii, deseori duplex ultrasonografia membrelor inferioare identifică prezența unui proces trombotic mai răspândit în comparație cu datele examenului clinic. Duplex scanarea este recomandată pentru confirmarea diagnosticului, estimarea gradului de tromboză, cât și pentru monitorizarea în dinamică a procesului [39, 56, 63]. Odată ce se dezvoltă TVS, este important să fie apreciat faptul dacă aceasta se limitează la nivelul tributarelor varicoase preexistente sau implică și trunchiul safenian, în special în cazul localizării procesului patologic pe coapsă. Literatura de specialitate susține efectuarea examenului ecografic pentru evaluarea localizării exacte a maselor trombotice în segmentul proximal cât și pentru determinarea prezenței sau absenței TVP [10, 63, 136, 154]. În comparație cu flebografia, ce se poate asocia cu un șir de complicații precum alergia la substanța de contrast, expunerea la radiație și chiar propagarea trombozei, ecografia Doppler-duplex este o metodă inofensivă și neinvazivă [12, 50].

Bounameaux H. *et al.* au analizat retrospectiv un număr mare de fișe medicale ale pacienților cu TVS pe o perioadă de 6 ani. Acest studiu a arătat o asociere de 5,6% a TVP la pacienții cu TVS (31/551; 95% CI: 3,8-7,9%), dintre care în 26 de cazuri a fost prezentă TVP cu localizarea maselor trombotice în segmentele proximale (implicând cel puțin v. poplitee) [26]. Așadar, duplex scanarea permite nu doar confirmarea diagnosticului de TVS, dar și evaluarea dimensiunilor venei trombozate, volumului maselor trombotice, lungimii segmentului afectat, precum și excluderea TVP concomitente a membrului afectat sau contralateral. Examenul duplex ultrasonografic joacă un rol major în diagnosticul VTF, deoarece oferă o vizualizare directă a maselor trombotice în interiorul sistemului venos superficial și reflectă topografia apexului trombotic față de sistemul venos profund, precum și extinderea sau afectarea simultană a sistemului venos profund. Duplex scanarea este deosebit de utilă pentru diagnosticul diferențial cu celulita, eritemul nodos, paniculita și limfangita [158].

Flebografia cu contrast, venografia prin rezonanță magnetică nucleară, dar și venografia prin tomografie computerizată nu sunt esențiale în practica de rutină și sunt recomandate în cazuri rare: când tromboza se răspândește în venele profunde superior de pliul inghinal și apexul trombului nu poate fi vizualizat utilizând duplex ultrasonografia [225].

Spre deosebire de cazurile de TVP, nu sunt disponibile algoritme de diagnostic pentru TVS a membrelor inferioare. Rolul testelor de laborator în stabilirea diagnosticului de VTF a membrelor inferioare către moment rămâne slab studiat. Markerii trombozei (D-dimerii, complexe fibrinomonomerice) nu permit determinarea pe deplin a activității procesului trombotic, cât și evaluarea probabilității de dezvoltare a TEAP [212].

Puține studii sunt realizate până în prezent pentru aprecierea nivelului D-dimerilor în condiții de VTF, cu estimări variabile ale sensibilității și specificității și cu o rată elevată de rezultate fals negative [3, 96, 206]. Recent a fost evaluată relevanța nivelului D-dimerilor în cazuri suspecte de TVP și / sau TVS a extremității superioare [196]. La inițierea diagnosticului, TVS a fost identificată la 35/239 pacienți (14,6%), cu o sensibilitate și specificitate a nivelului D-dimerilor de 77% (95% CI: 59-89%) și 60% (95% CI: 52-67%), respectiv, și o valoare predictivă negativă de 93% (95% CI: 86-97%) [196]. Nivelul D-dimerilor poate fi utilizat pentru a exclude TVP și TEAP. Totodată, evaluarea D-dimerilor reprezintă un test nespecific și nu ajută la diferențierea TVS de TVP sau TEAP [167]. Cu toate acestea, nivelul D-dimerilor ar putea deține un rol important în evaluarea TVS în dinamică și determinarea duratei optime a terapiei cu anticoagulante. Studiul PROLONG sugerează, că terapia anticoagulantă poate fi sistată la pacienții cu valori scăzute ale D-dimerilor la 1 lună după evenimentul trombotic [75, 121, 177].

De asemenea, nivelul ridicat al D-dimerilor poate fi asociat cu creșterea riscului mortalității și a severității bolii în cazul infecției cu SARS-CoV-2. Astfel, nivelul D-dimerilor poate fi folosit în calitate de instrument prognostic al patologiei, care permite abordarea în dinamică a pacientului infectat [159].

În cadrul câtorva studii dedicate TVS au fost obținute rezultate ce demonstrează corelația dintre procesul trombotic și cel inflamator. În prezența inflamației echilibrul din sistemul de coagulare poate fi perturbat de creșterea producerii factorilor procoagulanți și insuficiența mecanismelor de anticoagulare. De aici și activarea cascadei de coagulare, cu formarea de trombină și fibrină ca o consecință a inflamației. Poredoš P. *et al.* au identificat, că în faza acută a TVS, majoritatea markerilor de inflamație au fost în creștere și nivelul acestora a scăzut doar după 12 săptămâni. Nivelul markerilor inflamației a manifestat o corelație negativă cu rata de recanalizare [183].

Întârzierea resorbției maselor trombotice din venele superficiale comparativ cu TVP ar putea fi consecința unui volum mai mare a maselor trombotice în venele superficiale, cauzat de diametrul venelor afectate, în special la pacienții cu maladie varicoasă [209]. Aceasta indică asupra faptului, că resorbția trombului reprezintă un proces de consum, durabil, și respectiv, la pacienții cu un volum crescut al maselor trombotice este necesară o perioadă mai lungă de timp pentru a se produce liza trombului. Evoluția naturală a TVS și recanalizarea se caracterizează prin interacțiunea factorilor ce favorizează formarea maselor trombotice pe de o parte și a evenimentelor ce tind să restabilească lumenul și fluxul venos – de cealaltă parte. Mecanismul procesului de recanalizare rămâne neclar. Trombul suferă un proces de fragmentare, ce începe de la periferie și continuă spre centru. Totodată, s-a demonstrat că resorbția trombului este mai rapidă în segmentele distale decât în partea proximală a sistemului venos. Aceasta ar putea fi consecința acțiunii forțelor hemodinamice, ce variază în diferite părți ale sistemului circulator și, probabil, a activității fibrinolitice intrinseci – componentă importantă pentru rezoluția trombului, ce la fel diferă între regiunile proximale și distale [209].

În literatura de specialitate sunt propuse mai multe clasificări ale TVS, însă până în prezent nu există o clasificare unanim acceptată. La Congresul al XXV-lea a Ligii Mediteraniene de Angiologie și Chirurgie Vasculară din Ljubljana (Slovenia) a fost propusă clasificarea numită SEAP (Situation, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) [31]. Componenta „S” (situation) descrie topografia anatomică a maselor trombotice. Criteriul „S” poate fi însoțit de indexul I – tromboză „izolată”, ce implică doar o tributară; M – „multifocală”, când sunt implicate mai multe tributare cu sau fără trunchiul venos propriu-zis; D (deep) – „tromboză venoasă profundă”, ce poate fi ipsilaterală cu tromboza venoasă superficială sau dezvoltată într-un alt teritoriu anatomic.

Semnificația circumstanțelor etiologice este notată în sistemul SEAP prin criteriul E, și poate fi non-varicoasă (NV), varicoasă (V) sau limitată la afectarea venelor reticulare de calibru 2-3 mm (R). Repartizarea segmentară anatomică a trombozei este descrisă de criteriul A și semnifică: A (above) – tromboza mai sus de genunchi; B (below) – mai jos de genunchi; S – tromboza ce implică trunchiului safenian și J – tromboza ce implică joncțiunea safeno-femurală sau safeno-poplitee. Caracterul patofiziologic presupus este exprimat prin criteriul P cu următoarele variante posibile: S – tromboză spontană; M – tromboza pe fondal de afecțiune malignă; I – tromboza cauzată de un proces inflamator; T – tromboza posttraumatică și H – tromboza hematologică, adică asociată cu maladiile sângelui. Clasificarea SEAP a fost propusă ca o încercare de a unifica standardele de raportare și pentru a recunoaște variațiile multiple posibile ale TVS. Totodată, utilizarea integrală a clasificării SEAP este recomandată preponderent cu scop de cercetare științifică, pentru unificarea descrierii multilaterale a coortei de cazuri studiate și compararea diferitor loturi de bolnavi.

Sub aspect clinic mai des se utilizează clasificarea Verrel-Steckmeier, ce include următoarele patru tipuri de VTF: tipul I – prezența maselor trombotice la nivelul trunchiului safenian fără implicarea valvei terminale și venelor profunde; tipul II – prezența maselor trombotice la nivelul joncțiunii safeno-femorale cu implicarea valvei terminale, dar fără extinderea trombului în venele profunde; tipul III – prezența maselor trombotice la nivelul joncțiunii safeno-femorale cu implicarea valvei terminale și cu extinderea în vena femurală comună; tipul IV – prezența concomitentă a maselor trombotice în sistemul venos profund, superficial și în venele perforante (prin care s-a și extins trombul spre venele profunde). Conform opiniei autorilor acestei clasificări, tipul I și tipul IV trebuie să fie tratate medicamentos, iar pentru tipurile II și III – este indicat tratamentul chirurgical în mod urgent [227]. Ulterior, Kirienko A. propune o clasificare similară cu cea descrisă de Verrel-Steckmeier, dar completată cu tipul V, în care masele trombotice sunt localizate în sistemul venos superficial și profund (la același membru sau la membrul contralateral), dar fără implicarea joncțiunilor. Importanța clasificării Verrel-Steckmeier rezultă din cunoașterea localizării procesului trombotic, cât și a riscului de dezvoltare a embolismului pulmonar [238]. În cazul tipului I procesul trombotic este localizat distal de nivelul articulației genunchiului, iar riscul de TEAP practic lipsește. În cazul tipului II tromboza se răspândește până la joncțiunea safeno-femurală și, deși riscul direct de TEAP încă este minor, masele trombotice în scurt timp ar putea să se propage în vena femurală comună. În tipul III tromboza se extinde în sistemul venos profund, frecvent are un caracter flotant și se asociază cu un real risc de TEAP. Din acest motiv chirurgii germani au numit în trecut joncțiunea safeno-femurală la pacienții cu TVS – un „incubator al emboliilor fatale” [227]. Este evident, că tipul trombozei poate să se modifice pe

parcursul evoluției maladiei: tromboza poate progresa sau se poate rezolva sub acțiunea tratamentului anticoagulant. În cazul tipului IV și V riscul de TEAP rămâne a fi înalt din cauza prezenței trombozei simultane în sistemul venos superficial și profund. Deși clasificarea Verrel-Steckmeier este pe larg aplicată în practica medicală, putem remarca câteva neajunsuri ale acesteia: imposibilitatea utilizării în cazul trombozei izolate a tributarelor safeniene, trombozei venei *safena parva* sau a venelor safene accesorii. Dezavantajele menționate mai sus au fost parțial rezolvate prin implementarea altei clasificări, elaborate de către chirurgii din Rusia în baza analizei datelor clinice și ale duplex scanării a 110 pacienți cu TVS [239]. Autorii descriu patru tipuri de tromboză apărută pe fondal de maladie varicoasă. În cazul prezenței maselor trombotice doar în vene tributare se stabilește tipul I. Prezența maselor trombotice la nivelul tributarelor cu răspândire spre trunchiul venei *safena magna* sau *parva* se încadrează în tipul II. În cazul tipului III tromboza implică trunchiul safenian până la nivelul 1/3 superioare a acestuia fără implicarea joncțiunii. Tromboza cu implicarea joncțiunii este definită ca tromboză superficială totală sau tip IV.

Gavorník P. *et al.* au propus utilizarea clasificării CEAP (Clinic, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) pentru tromboza venoasă superficială a membrelor inferioare [176]. Componenta „C” (Clinic) redă tabloul clinic al procesului trombotic. Criteriul „C” poate fi însoțit de indexul Cn – tromboză non-varicoasă sau Cv – tromboză varicoasă. Semnificația circumstanțelor etiologice este notată în sistemul CEAP prin criteriul E, ce poate fi primar (Ep) – cauză necunoscută, ori secundar (Es) – cauză locală și / sau o cauză generală cunoscute. Repartizarea segmentară anatomică a trombozei este descrisă prin criteriul A și poate fi Ae – (extinsă), ce implică trunchiul safenian și / sau sistemul venos profund, Ar (regională) – ce afectează numai venele tributare și nu se extinde spre sistemul venos profund. Caracterul patofiziologic presupus este exprimat prin criteriul P cu următoarele variante posibile: Pl – mecanisme patofiziologice / factori de risc locali; Pc – mecanisme patofiziologice / factori de risc generali; Plc – combinate (locale și generale), Pn – mecanisme patofiziologice neidentificate.

Clasificările prezentate mai sus sunt mai puțin cunoscute pentru majoritatea chirurgilor practici, iar variabilitatea largă a terminologiei și a sistemelor de stratificare a cazurilor de tromboză venoasă generează dificultăți în standardizare. În așa mod, abordarea unificată a nomenclaturii și implementarea clasificărilor ce ar corespunde cerințelor actuale poate contribui la optimizarea tacticii diagnostic-curative la pacienții cu TVS și, indiscutabil, va facilita comunicarea între specialiștii în domeniu.

Ca și rezumat al celor expuse în subcapitolul de față putem conchide, că TVS per ansamblu, și VTF acută a extremităților inferioare în mod particular, se referă la entitățile patologice răspândite în practica medicală reală mult mai frecvent decât se credea anterior. Afirmățiile privind

caracterul benign al evoluției clinice a TVS par dubioase și ar trebui reevaluate în contextul unei rate surprinzător de elevate a evenimentelor tromboembolice asociate publicate recent în literatura de specialitate. Către moment există doar lucrări unice ce reflectă caracterul sezonier al adresărilor pacienților cu VTF acută. Aparent surprinzător, o atenție foarte redusă presa științifică acordă manifestărilor clinice locale ale TVS. Caracteristica semnelor tipice, precum hiperemia și infiltrația perivenoasă a țesuturilor moi, în funcție de topografia și volumul maselor trombotice nu este reflectată suficient.

Semnificația practică a modificărilor de laborator la bolnavii cu TVS nu este precizată, iar rolul testelor de rutină și al biomarkerilor derivați 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.

Duplex scanarea 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. Rezultatele unui astfel examen, efectuat la toți bolnavii în vederea monitorizării întregului sistem venos al extremităților cu identificarea eventualelor modificări la diferite termene de la debutul tratamentului, ar fi de mare folos întru aprecierea dinamicii procesului patologic, compararea eficacității și a siguranței diferitor metode curative.

## **1.2. Controverse și probleme nerezolvate în managementul bolnavilor cu varicotromboflebită acută**

În mod similar abordării diagnostice, tratamentul TVS nu este unul standardizat din lipsa studiilor clinice controlate și a unui număr elevat de incertitudini cu privire la istoricul natural al bolii. Tratamentul prescris variază în funcție de etiologie, nivelul de extindere a maselor trombotice, severitatea tabloului clinic, cât și asocierea cu alte fenomene tromboembolice, precum TVP și / sau TEAP. Posibilitatea unei coexistențe a evenimentelor menționate și ale altor tulburări sistemice interferează cu evaluarea și influențează conduita terapeutică, ce poate fi medicală, chirurgicală sau combinată [158].

Per ansamblu, principalele obiective ale tratamentului TVS sunt următoarele:

- prevenirea răspândirii procesului trombotic spre venele profunde și dezvoltării emboliei pulmonare;
- diminuarea reacției inflamatorii acute a peretelui venos și a țesuturilor perivenoase;
- prevenirea implicării de noi segmente ale venelor superficiale în procesul trombotic;

- prevenirea reapariției (recurenței) TVS.

Pentru a atinge obiectivele respective poate fi utilizată o varietate largă de metode – tratament local (topic), tratament medical (farmacologic), compresie elastică, tratament chirurgical, precum și o combinație dintre acestea. În mare parte datorită varietăților respective managementul TVS este slab definit și rămâne controversat. În plus, TVS a fost mult timp considerată o boală benignă, cu tendință spre autolimitare, ceea ce și explică oarecum absența unui abord clar definit. Totuși, studiile recente indică faptul că TVS prezintă un risc ce nu este de neglijat pentru recurența procesului, dezvoltarea TVP sau chiar a TEAP [18, 61, 89, 223].

Este cunoscut faptul, că pe lângă medicația simptomatică bolnavii cu TVS necesită și un tratament orientat întru prevenirea extinderii trombozei spre sistemul venos profund. Utilizarea anticoagulantelor la pacienții ce prezintă TVS a fost raportată pentru prima dată în 1962 de către Zollinger M., care s-a decis la prescrierea unui asemenea tratament la 179 de pacienți după ce a observat survenirea TEAP, în unele cazuri chiar fatală, la 34 (10,1%) din cei 335 de pacienți evaluați cu TVS [57, 234].

Heparinele cu masă moleculară mică (HMMM). Heparinele cu masă moleculară mică (nadroparina, dalteparina, reviparina, enoxaparina, parnaparina, tinzaparina, logiparina) reprezintă secvențe de pentazaharide cu activitate asupra factorului anti-X, anti II-a caracterizată prin inhibiția cascadei de coagulare.

Grupul de studiu STENOX (*Superficial Thrombophlebitis treated by Enoxaparin study group*) implicat într-o cercetare prospectivă randomizată controlată, dublu-oarbă, a evaluat tratamentul TVS cu diferite doze de HMMM [214]. Respectivul studiu a inclus 427 de pacienți distribuiți în patru subploturi, în funcție de medicația administrată: (1) doze profilactice de HMMM (40 mg enoxaparină sodică); (2) doze terapeutice de HMMM (1,5 mg / kg enoxaparină sodică); (3) antiinflamatoare nesteroidiene (20 mg tenoxicam); (4) placebo – pentru o perioadă de 8-12 zile. Toți pacienții au primit paracetamol pentru combaterea sindromului algic, iar terapia de compresie a fost inițiată chiar din prima zi și a continuat timp de 15 zile. Pacienții au fost evaluați imediat după încetarea tratamentului și repetat – la 3 luni. Evaluarea eficacității tratamentului s-a realizat în baza identificării sau nu a tromboembolismului venos (TVP și / sau TEAP) între zilele 1 și 12. Către ziua a 12-a în grupul placebo incidența tromboembolismului venos a fost de 3,6% (4/111) – mai mare decât în celelalte trei subploturi (40 mg de enoxaparină = 0,9% [1 / 109 pacienți]; 1,5 mg / kg de enoxaparină = 1,0% [1 / 102 pacienți]; tenoxicam = 2,1% [2 / 94 pacienți]), deși această diferență nu a fost semnificativă statistic. Majoritatea cazurilor de tromboembolie s-au dezvoltat în subplotul pacienților cu placebo și cel al bolnavilor tratați cu antiinflamatoare în primele 2 săptămâni de boală. Majoritatea cazurilor de tromboembolism venos în ambele subploturi tratate



cu HMMM au apărut după încetarea tratamentului, perioada de follow-up fiind până la 97 zile. Doar 2 pacienți au prezentat hemoragii minore – un pacient din subplotul ce a primit placebo și unul din subgrupul tratat cu 1,5 mg / kg enoxaparină. Interesant pare faptul, că episoadele de hemoragii minore au apărut la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului.

Marchiori A. *et al.* au demonstrat într-un studiu pilot clinic randomizat posibilitatea utilizării heparinei nefracționată (sodice) în doze intermediare (12.500 UI de 2 ori pe zi și apoi 10.000 UI de 2 ori pe zi) și doze profilactice (5.000 UI de 2 ori pe zi) timp de 4 săptămâni, demonstrând că dozele intermediare de heparină nefracționată sunt mai eficiente decât cele profilactice. Această eficiență s-a manifestat prin prevenirea complicațiilor tromboembolice venoase la pacienții care au utilizat doze intermediare de heparină nefracționată vs doze profilactice, fără a spori însă riscul hemoragic [157].

Într-un alt studiu clinic randomizat – STEFLUX (*Superficial ThrombEmbolism and Fluxum*) ce a inclus 498 de pacienți s-a urmărit identificarea dozei și a duratei optime de tratament cu *parnaparinum sodium* [44]. Subgrupul A a inclus 165 de pacienți pentru care s-au indicat doze intermediare de respectiva HMMM (8.500 UI o dată pe zi) timp de 10 zile, subgrupul B – 168 pacienți ce au primit doze intermediare timp de 30 zile, și subgrupul C – 165 bolnavi ce au administrat doze profilactice timp de 30 zile. Perioada de observație a fost de 3 luni. Rezultatele studiului au oglindit faptul, că TVS necesită preferențial tratament cu doze mai mari de HMMM, pentru o durată de cel puțin 30 de zile. Totodată, atât dozele optimale, cât și regimul de anticoagulare potrivit pentru bolnavii cu VTF necesită precizare, în cadrul cercetărilor suplimentare.

Fondaparina. Fondaparina sodium este un inhibitor de sinteză, selectiv, al factorului X activat (Xa). Acțiunea antitrombotică a fondaparinei este mediată de antitrombina III (AT-III) [60]. Prin fuzionarea selectivă de AT-III fondaparina potențiază inactivarea naturală a factorului X (de aproximativ 300 de ori) de către AT-III. Inactivarea factorului X întrerupe cascada coagulării sanguine și inhibă atât formarea de trombină, cât și dezvoltarea trombului. Fondaparina nu inactivează trombina (factorul II activat) și nu are efect asupra trombocitelor. În doza de 2,5 mg fondaparina nu influențează testele de coagulare obișnuite cum ar fi timpul de tromboplastină parțial activată (TTPA), timpul de coagulare ori timpul de protrombină, *International Normalized Ratio* (INR) și nici timpul de sângerare sau activitatea fibrinolitică.

În studiul clinic randomizat dublu orb – CALISTO, au fost incluși 3002 pacienți cu TVS acută simptomatică spontană izolată a membrilor inferioare, confirmată prin ecografie cu compresie. Bolnavii nu au fost considerați eligibili dacă prezentau TVP concomitentă sau TVS cu apex trombotic în limita a 3 cm de la joncțiunea safeno-femurală. Pacienții au fost randomizați

pentru a li se administra fondaparină 2,5 mg o dată pe zi sau placebo timp de 45 de zile în asociere cu ciorapi elastici, analgezice și / sau medicamente antiinflamatoare. Perioada de urmărire a depășit 2 luni. Ca și punct final principal în evaluarea eficacității a servit dezvoltarea TVP / TEAP simptomatice, extinderea / recurența TVS simptomatice sau decesul. Frecvența evenimentelor menționate a constituit 5,9% la pacienții ce au primit placebo și doar 0,9% la bolnavii cărora li s-a administrat fondaparina. Prescrierea de fondaparinux vs placebo pentru 45 de zile a permis reducerea în primul subplot a ratei cazurilor de progresie și recidivă a TVS, survenirii TVP și TEAP simptomatice, precum și a necesității în intervenție chirurgicală pe parcursul perioadei de tratament. În același timp, nu a existat o creștere a numărului de complicații hemoragice sau alte reacții adverse pe fondalul utilizării fondaparinei. Analiza aspectului farmaco-economic a pus în evidență faptul, că drept rezultat al incidenței per ansamblu scăzute a formelor simptomatice de TVP și TEAP la bolnavii cu TVS utilizarea fondaparinei pentru tratamentul respectivei patologii în unele țări se poate asocia cu costuri crescute.

Antagoniștii vitaminei K. Posibilitatea utilizării antagoniștilor vitaminei K în tratamentul TVS a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic comparativ randomizat [16]. Utilizarea combinată a antagoniștilor vitaminei K și compresiei elastice în comparație cu aplicarea izolată a compresiei elastice a oferit o reducere ne semnificativă a riscului de TVP și TEAP, precum și o diminuare neimportantă a riscului de progresie și / sau recurență a TVS.

Anticoagulantele orale noi. Primul inhibitor direct oral de trombină studiat a fost ximelagatranul, un prodrug ce este transformat în metabolitul său activ – melagatran, însă datorită riscului crescut de hepatotoxicitate preparatul nu a fost acceptat de către *Food and Drug Administration* (FDA) întru a fi utilizat în practica clinică. În consecință au fost produse alte anticoagulante orale noi ce vizează drept țintă directă trombina (dabigatran) sau factorul Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) și care prezintă mai multe proprietăți farmacocinetice previzibile, posedă o eficacitate superioară și o siguranță mai mare [211]. Noile anticoagulante orale se caracterizează printr-un debut rapid al acțiunii, nefiind necesară suplinirea administrării parenterale de heparine. Mai mult ca atât, preparatele au un efect anticoagulant predictibil fără a fi necesară monitorizarea periodică de laborator a statutului de coagulare al sângelui; se asociază cu un risc scăzut de survenire a efectelor adverse ca urmare a acțiunii la nivelul ezimelor specifice din cascada coagulării și, nu în ultimul rând, prezintă un risc diminuat de interacțiuni medicamentoase sau alimentare. Aceste proprietăți ale noilor anticoagulante orale se apropie de caracteristicile unui anticoagulant oral „ideal”, ce ar trebui să posedă următoarele calități: (1) eficacitate dovedită prin studii; (2) risc scăzut de sângerare; (3) doză fixă; (4) biodisponibilitate orală bună; (5) *clearance* extrarenal – pentru siguranța administrării la bolnavii cu patologii renale;

(6) lipsa necesității în monitoring periodic; (7) debut rapid al acțiunii; (8) reversibilitate bună și rapidă a efectului; (9) să dețină un antidot disponibil; (10) lipsa interacțiunilor medicamentoase sau alimentare. În Republica Moldova la momentul actual singurul anticoagulant oral nou înregistrat este rivaroxaban (denumiri comerciale – Xarelto<sup>®</sup>, Bayer; Rovaltro<sup>®</sup>, Hama Pharma).

Este necesar de menționat, că în prezent prospectul preparatului rivaroxaban nu include ca și indicație pentru administrare diagnosticul de TVS a membrelor inferioare. Între timp, în cadrul unui studiu clinic randomizat – trialul SURPRISE, s-au comparat rezultatele tratamentului TVS cu rivaroxaban 10 mg vs fondaparinux 2,5 mg. Toți pacienții au fost tratați timp de 45 de zile și ulterior au fost urmăriți în dinamică timp de 3 luni. S-a constatat, că rivaroxabanul nu este inferior fondaparinei ca și eficiență și, în mod similar, siguranță. În ceea ce privește evaluarea clinică a complicațiilor hemoragice, incidența respectivelor evenimente nu a prezentat diferențe între grupurile comparate. Totuși, rivaroxaban nu poate fi utilizat la gravide deoarece penetrează bariera hematoplacentară și, prin urmare, nu poate fi exclusă fetotoxicitatea [9, 217].

Durata administrării anticoagulantelor variază larg în studiile dedicate tratamentului TVS. Durata optimă a terapiei anticoagulante și doza potrivită de HMMM au fost evaluate de către Cosmi B. *et al.* [44]. Cazurile incluse în cercetare s-au caracterizat printr-o lungime a trombului de cel puțin 4 cm și au fost randomizate în funcție de regimul de anticoagulare – (I) parnaparină 8.500 UI (doză intermediară) timp de 10 zile apoi placebo timp de 20 de zile vs (II) 8.500 UI timp de 10 zile apoi 6.400 UI timp de 20 de zile vs (III) 4.250 UI (doză profilactică) pentru 30 zile. Ca și obiectiv-țintă principal al studiului a servit identificarea ratei de recurență (simptomatică și asimptomatică) a TVP, TEAP și TVS în primele 33 de zile. În cadrul lotului compus din 664 de pacienți au fost obținute următoarele rezultate: recurența evenimentelor tromboembolice la cei tratați cu anticoagulante în doze intermediare timp de 10 zile a constituit 15,6%; la bolnavii ce au primit doze intermediare timp de 30 de zile – 1,8%, iar după utilizarea dozei profilactice timp de 30 de zile – 7,3%. Aceste rezultate reflectă, că o doză intermediară de parnaparină timp de 30 de zile este superioară unei doze profilactice administrate pe aceeași perioară de timp, fie unei doze intermediare prescrise timp de 10 zile; considerând faptul că nu au fost înregistrate cazuri de hemoragie majoră. Pe durata perioadei suplimentare de supraveghere ce a constituit 60 de zile frecvența evenimentelor noi a fost în mediu 7,5%, similară în subgrupurile analizate. În baza rezultatelor prezentate s-a dedus, că pacienții cu TVS la care lungimea trombului atinge sau depășește 5 cm, cu risc tromboembolic mai sporit (cum ar fi cei cu TVS extinsă, recurentă, situată la nivelul coapsei), cei cu tromboză ce implică vena *safena magna* sau *parva* ori se extinde în apropierea joncțiunii cu sistemul venos profund (<3 cm de la joncțiune) sau cei cu tromboză superficială asociată unui proces malign sau trombofiliei ar urma să primească o doză terapeutică

sau intermediară de anticoagulant pentru o perioadă mai lungă de timp. Ca opțiune alternativă, ar putea fi recomandată continuarea anticoagulării profilactice după 30 – 45 de zile de tratament inițial, pentru o perioadă sumară de trei luni [169]. Cu toate acestea, există puține dovezi pentru a sugera utilizarea de rutină a unei asemenea abordări. În altă ordine de idei, insuficiente sunt și argumentele științifice existente până în prezent pentru a aplica non-selectiv o tactică expectativă în cazurile de TVS cu o lungime scurtă a trombozei (<5 cm) vs tratament anticoagulant [119].

Indiferent de remediul anticoagulant selectat pentru tratamentul VTF riscul dezvoltării unei complicații hemoragice nu ar trebui neglijat. În studiul CALISTO complicațiile tromboembolice au apărut semnificativ mai rar la pacienții tratați cu fondaparinux vs în grupul pacienților ce au primit placebo (0% față de 5,9% către ziua 45-a; 1,2% față de 6,3% către ziua 77-a). Nu a existat însă nici o diferență semnificativă între ratele sângerărilor majore și minore înregistrate în ambele grupuri [60].

În cele din urmă, chiar și virtual cele mai utilizate în managementul TVS medicamente anticoagulante (și anume HMMM și fondaparinux) nu sunt lipsite de anumite inconveniente legate de calea de administrare (parenterală). Ca urmare, în anumite cazuri regimul de tratament ar putea suferi, prin omiterea unor doze. Posologia anticoagulantelor orale permite eliminarea acestor inconveniente, însă riscul reacțiilor adverse la medicamente sau a complicațiilor hemoragice persistă chiar și la pacienții cu TVP [110].

Antiinflamatoarele nesteroidiene. Prescrierea antiinflamatoarelor nesteroidiene reprezintă o alternativă în managementul TVS, printre potențialele beneficii enumerându-se și costurile mici legate de tratament. Cu referință la pacienții tratați cu antiinflamatoare nesteroidiene, Duffett L. *et al.* au raportat o rată a complicațiilor primare (TVP sau TEAP) aproape comparabilă cu cea a complicațiilor înregistrate la bolnavii care au fost tratați cu HMMM [72]. Cu toate acestea, s-a observat că estimările respective au fost generate folosind date ale pacienților care nu au fost randomizați pentru a primi antiinflamatoare nesteroidiene sau HMMM. În consecință, rezultatele expuse în majoritatea studiilor ce au evaluat eficacitatea tratamentului TVS cu antiinflamatoare ar trebui interpretate cu precauție. În același context, sunt necesare comparații directe randomizate ale tratamentului anticoagulant versus antiinflamator în cazurile de TVS pentru a obține rezultate și concluzii valide. În plus, rolul antiinflamatoarelor nesteroidiene ca remediu unic prescris pacienților cu TVS nu a fost studiat în mod adecvat. Abordarea medicală a TVS prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene și supravegherea strictă în dinamică a evoluției clinice, dar și monitoringul imagistic prin duplex ultrasonografie versus inițierea unui curs pentru o perioadă de 6 săptămâni de anticoagulante în doze mici / profilactice reprezintă opțiuni acceptabile, eficacitatea comparativă a cărora rămâne a fi precizată [72].

În cadrul a patru studii a fost inclus cel puțin un subgrup de pacienți tratați cu antiinflamatoare nesteroidiene. Două cercetări au comparat tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene în raport cu placebo și două – cu HMMM. Antiinflamatoarele nesteroidiene au redus esențial riscul de extindere / recurență a TVS – cu 67% (OR 0,33; CI 95% 0,16-0,68), comparativ cu placebo. Cu toate acestea, nu au existat diferențe cu referință la incidența tromboembolismului venos sau rezolvarea simptomelor și semnelor locale. Deși nu s-au înregistrat episoade de sângerare majoră în cazul administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene sau în grupul placebo, prescrierea preparatului indometacina s-a asociat cu o rată semnificativ mai mare de efecte secundare în comparație cu placebo (OR 3,67; CI 95% 1,01-13,34) [68].

În cadrul unui alt studiu, preparatul antiinflamator acemetacina administrat per os a dus la o rezoluție mai bună a tabloului clinic local decât diclofenacul [221]. În cele din urmă, la compararea nimesulidului cu diclofenacul sodic prescrise pacienților cu TVS s-a observat că simptomele locale au cedat din intensitate în mod similar. În grupul pacienților randomizați pentru nimesulid a fost înregistrată o incidență mai mică a episoadelor de durere gastrică (OR 0,22; 95% CI 0,02-2,11), deși diferența nu a fost semnificativă statistic [4, 200].

Uncu H. a demonstrat că combinația dintre antiinflamatoare nesteroidiene și HMMM vs administrarea izolată de HMMM se caracterizează printr-o diminuare mai rapidă a semnelor locale ale inflamației fără a afecta riscul survenirii TEAP și fără a crește riscul de complicații hemoragice [221].

Terapia antibacteriană. Răspunsul inflamator în TVS poartă un caracter aseptice, prin urmare utilizarea de rutină a medicamentelor cu acțiune antibacteriană nu este recomandată [137]. Cu toate acestea, în practica cotidiană administrarea aleatorie a antibioticelor la bolnavii cu VTF nu reprezintă o raritate nici până în prezent.

Acidul acetilsalicilic. În general, nu se recomandă utilizarea acidului acetilsalicilic ca agent antitrombotic pentru tratamentul TVS [204]. Se cunoaște că acidul acetilsalicilic în doza de 100 mg este util, deși cu eficacitate per ansamblu slabă, întru prevenirea secundară a TVP și TEAP după finalizarea cursului standard de terapie anticoagulantă [204, 229]. Eficacitatea preparatului este semnificativ inferioară terapiei cu anticoagulate orale noi (în special – cu rivaroxaban) ce dețin un profil de siguranță similar [229]. Ca consecință, acidul acetilsalicilic nu poate fi recomandat pentru gestionarea unui episod acut de TVS sau pentru a preveni recurența TVS.

Sulodexidul. Sulodexidul are drept bază structurală o moleculă complexă, cu o arhitectură unică, formată din glicozaminoglicani esențiali necesari pentru sinteza unor structuri variate, aparținând diferitelor țesuturi umane: endoteliu vascular, mucoasă intestinală, țesut hepatic, țesut renal și țesut nervos. Molecula de sulodexid este obținută prin procesarea mucoasei

intestinale porcine, ajungând să dețină, în final, o activitate antitrombotică și fibrinolică bine definită [173].

Datorită acțiunilor sale multiple, medicamentul a fost studiat de-a lungul timpului într-o serie largă de patologii asociate cu risc trombotic: profilaxia secundară după infarctul miocardic acut, claudicația intermitentă, boala arterială periferică [42, 43, 91, 175]. De asemenea, sulodexidul a demonstrat o activitate antiaterosclerotică *in vivo*, atât prin efecte hipolipemiante (creșterea activității lipoproteinlipazelor, accelerarea catabolismului hepatic al LDL-colesterolului), dar și prin efectele antiproliferative asupra celulelor musculare netede. Cu referire la acțiunile hipolipemiante, trebuie de menționat că activitatea sulodexidului se măsoară în *lipoprotein-releasing units* adică în unități lipasemice sulodexid (1 mg sulodexid = 10 ULS) [175].

Principalii glicozaminoglicani din structura moleculei de sulodexid sunt heparin sulfat o componentă heparin-like ce posedă o mobilitate electroforetică mare, asemănătoare heparinei (*fast mobility heparin-like*) și dermatan sulfat. Raportul heparin sulfat vs dermatan sulfat din structura sulodexidului este 80% : 20%. Cei doi glicozaminoglicani sunt substanțe prezente în mod natural în organismul uman, reprezentând de altfel cel mai bogat grup de heteropolizaharide din organism. Aceste substanțe și-au demonstrat eficacitatea și, prin urmare, utilitatea clinică în prevenirea evenimentelor trombotice [175].

Totuși, sulodexidul nu se recomandă a fi utilizat ca agent antitrombotic unic pentru tratamentul TVS [163]. Către moment există studii privind utilizarea sulodexidului ca remediu antitrombotic numai cu scop de tromboprofilaxie prelungită în TVP a extremităților inferioare după finalizarea tratamentului anticoagulant, cât și în scopul îmbunătățirii funcțiilor vizuale cu creșterea transmiterii impulsurilor neuronale de-a lungul căilor vizuale în tratamentul retinopatiei diabetice [40, 175].

Bioflavonoide. La momentul actual dovezi directe ale eficacității utilizării bioflavonoidelor în TVS pentru reducerea manifestărilor clinice locale nu sunt. Se cunoaște, că medicamentele venoactive s-au dovedit a fi eficiente în reducerea intensității sindromului algic la pacienții cu boală hemoroidală. În practica de zi cu zi adesea se încearcă prescrierea medicamentelor respective, mizându-se pe diminuarea simptomaticeii clinice locale și în cazurile de TVS [202].

Preparate cu uz topic. Pentru ameliorarea simptomelor locale ale inflamației în cazul TVS se recomandă utilizarea preparatelor cu uz topic, ce conțin heparină și / sau antiinflamatoare – ca parte a unei terapii complexe [15, 198].

Compresia elastică. Rolul compresiei elastice în managementul TVS este controversat. Boehler K. *et al.* au observat că utilizarea compresiei medicale cu o presiune de 23-32 mm Hg în decurs de 3 săptămâni în asociere cu administrarea dozelor profilactice de HMMM nu a influențat

rata ameliorării simptomatice (durerii, hiperemiei, necesității în analgezice) și nici nivelul D-dimerilor, în raport cu farmacoterapia izolată. Cu toate acestea, se estimează existența posibilității de regresie mai rapidă a maselor trombotice în prima săptămână de purtare a ciorapului elastic [23]. Chiar dacă terapia compresională nu poate fi considerată o metodă independentă în managementul TVS utilizarea acesteia ca parte componentă a tratamentului pare a fi o abordare rațională.

Intervenția chirurgicală. Tratamentul chirurgical pentru VTF a fost recomandat pentru prima dată la începutul secolului XX. Ca și premise pentru implementarea abordului chirurgical în managementul TVS au servit câteva observații de survenire a TEAP letală la respectivii pacienți [144, 213].

Obiectivele tratamentului chirurgical în TVS sunt: micșorarea probabilității de extindere proximală a maselor trombotice cu reducerea riscului de dezvoltare a TEAP; diminuarea riscului de tromboză recurentă la nivelul venelor superficiale incompetente după finalizarea terapiei anticoagulante; înlăturarea parțială sau completă a maselor trombotice sau a venelor trombozate pentru a accelera regresia simptomelor și, nu în ultimul rând, rezolvarea concomitentă a bolii venoase cronice primare preexistente. Întru soluționarea obiectivelor expuse mai sus de-a lungul timpului au fost propuse diverse tehnici și procedee chirurgicale.

Crosectomia prevede întreruperea / ligaturarea înaltă a trunchiului venos safenian la nivelul joncțiunii cu venele profunde, cu mobilizarea și secționarea tuturor ramurilor tributare din preajmă. Chiar dacă a fost utilizată destul de frecvent acu 2-3 decenii în tratamentul TVS, beneficiul realizării crosectomiei chirurgicale clasice în asemenea condiții nu a fost dovedit. Trebuie remarcat însă faptul, că în majoritatea studiilor efectuate până în prezent cazurile cu localizarea apexului trombotic la 3 cm sau mai puțin de joncțiunea safeno-femurală / -poplitee au servit drept criteriu de excludere [19, 184, 212]. Tratamentul chirurgical, spre deosebire de terapia cu anticoagulante, este asociat cu o incidență variabilă a complicațiilor comune pentru metodele invazive (supurația plăgii postoperatorii, hemoragie, TVP și chiar TEAP).

Aparent curios, crosectomia nu poate exclude în totalitate extinderea maselor trombotice spre venele profunde [213]. În tentativa de a minimaliza acest eveniment unii cercetători au încercat asocierea *stripping*-ului safenian. Astfel, Belcaro G. *et al.* au observat o rată evident mai scăzută a extinderii trombului în limitele sistemului venos superficial atât la 3 luni (0% vs 14,1%) cât și la termenul de 6 luni postoperator (1,4% vs 7,7%) la pacienții care au fost tratați prin crosectomie în asociere cu *stripping* safenian și întreruperea venelor perforante spre deosebire de cei la care s-a realizat doar crosectomia [16]. Interesant pare faptul, că rata de extindere a maselor trombotice în grupul tratat prin crosectomie și *stripping* safenian către termenul de *follow-up* de 6

luni a fost, de asemenea, mai mică și decât cea observată la bolnavii care au primit doar anticoagulante (7%). Această constatare le-a permis autorilor să conchidă că crosectomia în asociere cu *stripping*-ul și întreruperea venelor perforante incompetente este superioară în ceea ce privește prevenirea extinderii trombului și ameliorează simptomatologia VTF mai rapid decât medicațiile convenționale. Totodată, la pacienții cu o reacție inflamatorie perivenoasă severă *stripping*-ul trebuie realizat cu prudență deoarece poate duce la deteriorarea țesuturilor și chiar la leziunea vaselor limfatice [35, 213].

Per ansamblu, extinderea maselor trombotice din venele superficiale în sistemul venos profund se realizează pe trei căi: (1) prin joncțiunea safeno-femurală / -popliteală în lumenul venei femurale comune / poplitee; (2) prin venele perforante de la nivelul genunchiului în vena poplitee și (3) prin venele perforante de la nivelul gambei în venele tibiale și peronee. Chengelis D. *et al.* au observat că în 90% din cazuri propagarea trombului spre sistemul venos profund se produce la nivel de joncțiune safeno-femurală / -popliteală și doar în 10% din observații – prin venele perforante de la nivelul gambei [39]. Este necesar de remarcat însă faptul, că în majoritatea studiilor nu se menționează în mod specific situs-ul prin intermediul căruia se produce extinderea apexului trombotic spre sistemul venos profund.

În ciuda faptului că intervenția chirurgicală radicală elimină însăși cauza VTF – maladia varicoasă a membrelor inferioare, aceasta posedă și suficiente contraindicații și, în același timp, nu exclude posibilitatea survenirii complicațiilor postoperatorii. Totodată, potrivit datelor publicate de către Keagop S. *et al.* tratamentul chirurgical efectuat în mod urgent pentru VTF acută presupune un cost de circa 3 ori mai mare și este asociat cu un procentaj mai elevat de complicații cu caracter tromboembolic comparativ cu terapia anticoagulantă [127].

În vederea decompresiei sistemului venos superficial poate fi practică puncția vasului trombozat cu ulterioara evidare a maselor trombotice. Un astfel de gest, practicat ca și adjuvant al terapiei medicamentoase, este rațional a fi practicat întru accelerarea regresiei semnelor inflamatorii locale pronunțate [212].

Ablația endovenoasă cu laser reprezintă o metodă fezabilă de obliterare a trunchiului venos safenian incompetent la bolnavii cu VTF acută, îndeosebi în cazul prezenței maselor trombotice la nivelul unei vene tributare, cu scop de a preveni extinderea trombozei spre trunchi [78, 101].

Per ansamblu, evidența privind eficacitatea și siguranța ablației endovenoase cu laser a trunchiului venei *safena magna* și / sau venei *safena parva* în condiții de TVS este încă destul de limitată către moment comparativ cu rezultatele în cazul maladii varicoase [107]. Până în prezent nu există date suficiente pentru a recomanda utilizarea ablației endovenoase cu laser cu scop de prevenire a extinderii procesului trombotic din sistemul venos superficial spre cel profund.



În cele din urmă, este necesar de a menționa eventualele complicații ce pot surveni în evoluția clinică a VTF acute sau ca urmare a tratamentului aplicat. TVP și TEAP se evidențiază ca cele mai semnificative sub aspect clinic potențiale complicații ale TVS. Conform datelor literaturii TVP coexistentă cu TVS se înregistrează în 6% și chiar până la 36% din cazuri. Riscul extinderii maselor trombotice spre venele profunde este considerat a fi elevat în TVS ce implică porțiunea proximală a trunchiului safen; TVP concomitentă în asemenea cazuri fiind diagnosticată în 14% cazuri, iar în serii clinice particulare – chiar până la 70% [55, 66, 216].

Décousus H. *et al.* au suspectat clinic prezența TEAP concomitente în până la 13% din observațiile de TVS, iar efectuarea scanărilor pulmonare a pus în evidență o rată a tromboembolismului asimptomatic de tocmai 33% [55]. În cadrul altor studii retrospective, realizate de altfel atât în centre primare, cât și secundare / terțiare s-a evidențiat o rată a TVP concomitente sau a TEAP către momentul prezentării inițiale de 25% și până la 30%. De loc de neglijat este faptul, că 5-7% dintre pacienți aveau TEAP simptomatică [55, 66]. Prin utilizarea unui *screening* mai riguros al pacienților asimptomatici Di Minno M.N. *et al.* au identificat o incidență a TEAP coexistente de 17% [66].

Recurența TVS, la diferite intervale de timp de la primul episod, este raportată în până la circa 15%-20% din cazuri. În cadrul unui studiu ce a vizat tromboembolismul venos recurent 615 pacienți tratați inițial timp de 3 luni cu anticoagulante au fost supravegheați pe parcursul unei perioade de 30 de luni pentru a evalua incidența evenimentului cercetat, precum și diferiți factori cauzali [197]. Incidența generală a recurenței a constituit 7,5%. Pacienții care au dezvoltat TVS au fost mai vârstnici, au avut un indice al masei corporale mai mare și un nivel mai elevat al factorului VIII [142].

Spre finele subcapitolului este necesar de subliniat, că 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. În contextul expus, atât rolul actual al tratamentului chirurgical realizat în mod urgent, cât și volumul adecvat al intervenției în asemenea condiții rămân a fi precizate. Întrucât examinarea imagistică de control în perioada postoperatorie precoce nu reprezintă încă un gest standard în practica

cotidiană autohtonă, un interes deosebit prezintă evaluarea ratei eventualei TVP postoperatorii silențioase.

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 către moment nu ține cont de tipul VTF acute (localizarea anatomică a masei trombotice de-a lungul axului venos superficial) și volumul trombozei către momentul adresării pacientului, precum și la câteva zile după inițierea anticoagulării. Semnificația factorilor menționați în selectarea diferitor abordări curative necesită a fi clarificată.

## 2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

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

Lucrarea științifică actuală se bazează pe analiza datelor a 190 pacienți consecutivi cu diagnosticul de VTF acută a membrelor inferioare (codurile ICD-10-AM, 2002: I80.0, O22.2, O87.0), examinați și tratați în incinta bazelor clinice ale Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (secția chirurgie vasculară a Institutului de Medicină Urgentă; secțiile de chirurgie septică și aseptică a Spitalului Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, mun. Chișinău). Materialul clinic a fost acumulat pe parcursul perioadei de patru ani: din decembrie 2016 până în ianuarie 2018 în mod retrospectiv și din februarie 2018 până în decembrie 2020 – în mod prospectiv. În conformitate cu criteriile prestabilite de includere, în cercetare au fost înrolați pacienții cu: (1) vârsta egală sau mai mare de 18 ani către momentul internării; (2) primul episod de VTF acută a membrelor inferioare (TVS pe fondalul maladiei varicoase) confirmat prin examen clinic și ultrasonografie duplex (USGD); (3) durata manifestărilor clinice ale TVS până la 14 zile inclusiv; (4) acordul semnat de participare în studiu. Ca criterii de excludere au servit: (1) prezența TVP ipsi- sau contralaterale, confirmate prin USGD; (2) TVS a membrelor inferioare, dezvoltată în lipsa maladiei varicoase; (3) tromboza dezvoltată în urma aplicării metodelor curative adresate varicelor membrelor inferioare (ablație cu laser, scleroterapie); (4) administrarea tratamentului anticoagulant > 48 ore, inclusiv pentru alte indicații (fibrilație atrială, proteze de valve cardiace); (5) VTF complicată cu infecția țesuturilor moi.

Studiul de față a avut un caracter retro-prospectiv observațional (non-intervențional) cu două loturi 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. Selectarea abordului curativ la fiecare pacient a fost realizată în baza consensului între opinia medicului chirurg curant sau a consiliului medical și preferințele pacientului. Alocarea bolnavului la unul dintre loturile de studiu s-a efectuat *post factum* conform tipului tratamentului aplicat și, respectiv, nu a fost influențată în mod direct de protocolul cercetării. Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” a examinat proiectul de cercetare și a eliberat aviz favorabil (nr. 38, 12.02.2018).

Volumul eșantionului de studiu a fost calculat utilizând formula pentru cercetări cu două loturi independente și rezultat final dihotomic. În baza datelor meta-analizei recente privind rata evenimentelor venoase tromboembolice, constatate în cadrul utilizării diferitor metode de tratament al TVS, și stabilind probabilitatea de eroare statistică tip I și II la nivelul general acceptat

pentru cercetări biomedicale (valoarea  $\alpha = 0,05$ , puterea – 80%) a fost obținut numărul necesar de cazuri egal cu 170 de observații (minimum 85 de cazuri în fiecare dintre cele două loturi) [72], (anexa 1).

Pe perioada înrolării pacienților în studiu în Clinici chirurgicale implicate în cercetare s-au adresat 215 bolnavi cu tablou clinic caracteristic pentru maladia varicoasă complicată cu TVS acută. În baza rezultatelor examenului USGD, 25 (11,6%) de pacienți au fost diagnosticați cu TVP concomitentă și, respectiv, au fost excluși din cercetare. Rata acestei complicații este mai mică decât cea prezentată în review-ul sistematic a lui Di Minno M.N. (2016) – 18,1% (95%CI: 13,9-23,3), fapt ce se explică prin excluderea din studiul de față a cazurilor de tromboză a venelor non-varicoase provocată, de regulă, de stări trombofilice congenitale sau dobândite [66]. În 16 (64%) cazuri tromboza profundă a fost localizată la nivelul venelor surale, tibiale, fibulare. Tromboza a implicat v. poplitee în 9 cazuri și nici într-un caz nu a fost depistată implicarea venelor femurale, iliace sau TVP la nivelul membrului contralateral.

Înrolarea pacienților a fost ceva mai rapidă în lotul conservator, astfel că la momentul finalizării procedurii de recrutare în acest lot au fost incluși 105 bolnavi și, respectiv, 85 – în lotul chirurgical. Trebuie de menționat, că la 5 (4,76%) pacienți din lotul conservator VTF acută a fost diagnosticată simultan la ambele membre inferioare. Din cauza variabilităților eventuale în gradul de extindere a procesului trombotic și implicarea diferitor segmente anatomice ale sistemului venos superficial la acești bolnavi evoluția patologiei a fost analizată separat pentru fiecare extremitate. Așadar, analizei finale au fost supuse 195 cazuri de VTF acută a membrelor inferioare: 85 – tratate chirurgical și 110 – tratate medicamentos. Subliniem, că majoritatea cercetărilor științifice consacrate problemei TVS se bazează pe un volum comparabil de observații clinice. Analiza exhaustivă a literaturii medicale realizată în anul 2018 de către colaboratorii grupului Cochrane a identificat doar 11 trialuri controlate randomizate cu un număr de pacienți mai mare de o sută, iar din 6 studii de cohortă prezentate în meta-analiza publicată de Duffett L. (2019) cinci – au inclus mai puțin de 70 de bolnavi [68, 72].

Pentru diagnosticul și tratamentul VTF acute majoritatea absolută a pacienților incluși în studiu – 153 (80,52%) au fost internați în staționar chirurgical. În același timp, după examinarea clinico-paraclinică inițială 37 (35,23%) de pacienți din lotul conservator au refuzat spitalizarea și au fost tratați în condiții de ambulatoriu. 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 10-14 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 – numai la pacienții care au prezentat semne de agravare clinică.

După expirarea perioadei de *follow-up* activ fiecare participant în studiu a fost informat despre necesitatea de a contacta investigatorii în cazul apariției manifestărilor clinice sugestive pentru recurența trombozei venoase sau a altor complicații ale maladiei varicoase. În acest mod, către momentul finalizării studiului (15.06.2021) 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. Design-ul general al cercetării este prezentat schematic în anexa 2.

Ponderea dominantă a persoanelor de gen feminin în structura pacienților cu maladie varicoasă a membrelor inferioare este binecunoscută, și variază între 60-70% [83, 146]. În același timp, datele privind corelația între genul pacientului și incidența evenimentelor venoase tromboembolice rămân contradictorii. Cazuri de tromboză venoasă și TEAP sunt înregistrate mai frecvent la femei de vârstă reproductivă și la cele după 70 de ani, ce reflectă rolul important al factorului hormonal în patogeneza maladiei. Pe de altă parte, incidența globală a tromboembolismului venos este mai mare la bărbați, fiind asociată și cu o rată mai mare de recurență și mortalitate [81, 164]. În studiul de față în lotul general rata bolnavilor de gen feminin a constituit 127/190 (66,84%), fiind mai mare în grupele de vârstă extreme: 83,33% – la persoane până la 30 de ani și 75% – la bolnavii peste 70 de ani. Deși diferențele menționate nu au atins nivelul veridicității statistice acestea sunt în concordanță cu datele literaturii menționate anterior. Vârsta pacienților incluși în cercetare a variat între 21 și 82 ani, cu o valoare mediană – 60 (25-75% IQR 49-66) ani. Repartizarea numărului de cazuri de VTF în diferite grupuri de vârstă și rata pacienților de gen feminin și masculin este reflectată în tabelul 1.

**Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu VTF acută în funcție de vârstă și gen (n = 190)**

| Grupul de vârstă  | Bărbați<br>n (%)* | Femei<br>n (%)* | Numărul total de pacienți<br>n (%)** |
|---|-------------------|-----------------|--------------------------------------|
| ≤ 30 ani  | 1 (16,66%)        | 5 (83,33%)      | 6 (3,15%)                            |
| 31-40 ani   | 5 (25%)           | 15 (75%)        | 20 (10,52%)                          |
| 41-50 ani   | 8 (29,62%)        | 19 (70,37%)     | 27 (14,21%)                          |
| 51-60 ani   | 18 (35,29%)       | 33 (64,7%)      | 51 (26,84%)                          |
| 61-70 ani   | 27 (38,57%)       | 43 (61,42%)     | 70 (36,84%)                          |
| > 70 ani  | 4 (25%)           | 12 (75%)        | 16 (8,42%)                           |
| * – proporțiile sunt calculate pentru grupul respectiv de vârstă; |                   |                 |                                      |
| ** – proporțiile sunt calculate pentru lotul general de bolnavi   |                   |                 |                                      |

Important, că în studiile clinice care au inclus numai pacienți cu TVS dezvoltată în lipsa maladiei varicoase se remarcă vârsta medie mai mică a acestora cu aproape 20 de ani și raportul invers între genul feminin și masculin [152]. Acest fapt indică asupra existenței unor eventuale diferențe în patogeneza și evoluția VTF acute și a TVS pe fondalul sistemului venos normal, precum și asupra necesității studierii separate a acestor patologii.

În lotul general de bolnavi valoarea mediană a duratei maladiei varicoase până la momentul dezvoltării episodului de tromboză acută a constituit 15 (25-75% IQR 10-20) ani. În 16 (8,2%) din 195 de cazuri VTF s-a dezvoltat pe fondalul recurenței postoperatorii a varicelor. Conform clasificării CEAP a bolilor venoase cronice 76 (38,97%) membre inferioare au fost atribuite clasei clinice C2; 107 (54,87%) – clasei clinice C3 și 12 (6,15%) – clasei C4. Deși prezența ulcerului venos nu a servit ca un criteriu de excludere din cercetare, astfel de cazuri nu au fost înregistrate. Putem presupune, că simptomatologia clinică asociată dereglărilor trofice severe poate într-o anumită măsură „masca” manifestările trombozei acute și influențează negativ rata de adresabilitate a acestei categorii de bolnavi.

În studiul de față a fost observată afectarea predominantă a membrului inferior stâng față de cel drept, numărul de cazuri fiind 109 (55,89%) și 86 (44,1%), respectiv. Diferența a fost mai exprimată în rândul pacienților de gen feminin, la care membrul inferior stâng a fost afectat în 58,01% din observații. Deși lateralitatea VTF nu a fost studiată în mod special, există cercetări care confirmă dezvoltarea TVP preponderent pe partea stângă, mai cu seamă – în rândul femeilor [99, 203]. Ca explicație teoretică poate servi incidența sporită a compresiei axului venos iliac pe stânga (sindromul May-Thurner) la persoanele de gen feminin – factor mecanic ce contribuie la staza venoasă; însă rolul acestui fenomen în patogeneza TVS până în prezent nu este elucidat.

Conform viziunilor actuale, venele varicoase *per se* reprezintă factorul de risc principal pentru dezvoltarea TVS, rata cazurilor de tromboză a venelor non-varicoase constituind doar circa 10% [99]. Pe de altă parte, evoluția procesului trombotic poate fi influențată și de alți factori: constituționali, ereditari, externi, precum și de maladiile concomitente. În cohorta pacienților incluși în studiu obezitatea (de gradul I-III) a fost diagnosticată la 74 (38,94%) bolnavi, iar valoarea mediană a IMC a constituit – 28,63 (25-75% IQR 25,49-31,3). Colectarea anamnezei familiale cu referire la trombozele venoase nu a oferit informații veridice, în majoritatea cazurilor fiind imposibilă diferențierea, în baza datelor relatate de către pacienți, a bolilor venoase cronice de evenimentele trombotice acute diagnosticate la rudele de gradul I și II (datele nu sunt prezentate). Cu referire la factorii externi: la 3 (1,57%) pacienți VTF a debutat după traumatism habitual minor la nivelul varicelor, iar alți 2 (1,05%) bolnavi au dezvoltat tromboză după o călătorie îndelungată (10 și 24 ore, respectiv).

Indubitabil, un interes practico-științific prezintă contrapunerea datelor demografice și caracteristicilor de bază ale maladii varicoase colectate din două cohorte de pacienți: cu varice necomplicate ale membrilor inferioare și cu VTF acută. Deoarece design-ul cercetării actuale nu permite o astfel de comparație în mod direct, datele necesare au fost prelevate dintr-un studiu prospectiv al bolnavilor cu boală varicoasă, realizat cu câțiva ani mai înainte în Clinica chirurgie generală-semiologie [34]. Rezultatele analizei statistice comparative sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2. Datele demografice și caracteristici clinico-imagistice ale pacienților cu boală varicoasă necomplicată și VTF acută**

| Indice                             | VTF acută<br>(n = 190)           | Boală varicoasă<br>(n = 860), [34] | Valoarea P<br>OR (95% CI)    |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Vârsta (ani)                       | 60<br>(25-75% IQR 49-66)         | 50<br>(25-75% IQR 38-58)           | < 0,0001                     |
| Vârsta > 60 ani                    | 98 (51,57%)                      | 171 (19,88%)                       | < 0,0001<br>4,29 (3,08-5,97) |
| Gen (feminin)                      | 127 (66,84%)                     | 553 (64,3%)                        | NS<br>1,11 (0,8-1,56)        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )           | 28,63 (25-75% IQR<br>25,49-31,3) | 24,1 (25-75% IQR 22-<br>32)        | < 0,0001                     |
| Obezitate (gr. I-III)              | 74 (38,94%)                      | 255 (29,65%)                       | = 0,012<br>1,51 (1,09-2,09)  |
| Indice Charlson                    | 2 (25-75% IQR 0-2)               | 1 (25-75% IQR 0-1,8)               | < 0,0001                     |
| Afectarea membrului inferior stâng | 109/195<br>(55,89%)              | 539/1093<br>(49,31%)               | NS<br>1,3 (0,96-1,77)        |
| Durata bolii varicoase (ani)       | 15<br>(25-75% IQR 10-25)         | 15<br>(25-75% IQR 10-20)           | NS                           |
| Clasa C4-6 (CEAP)                  | 12/195 (6,15%)                   | 338/1093 (30,92%)                  | < 0,0001<br>0,14 (0,08-0,26) |
| Scorul VCSS                        | 3 (25-75% IQR 3-4)               | 5 (25-75% IQR 4-8)                 | < 0,0001                     |
| Diametrul JSF (mm)                 | 12 (25-75% IQR 10-<br>13,75)     | 9,5 (25-75% IQR 8-<br>11,3)        | < 0,0001                     |
| Diametrul JSP (mm)                 | 10<br>(25-75% IQR 9,25-12)       | 8,5<br>(25-75% IQR 6,85-10)        | < 0,05                       |

Datele prezentate în tabel demonstrează posibila asociere între dezvoltarea trombozei venelor varicoase și așa factori demografici precum vârsta, masa corporală și comorbiditățile. Vârsta reprezintă factorul cel mai semnificativ din punct de vedere statistic, probabilitatea trombozei fiind de 4,3 ori mai mare la persoanele după 60 de ani. Rata scăzută a cazurilor cu insuficiență venoasă cronică severă în lotul pacienților cu VTF acută este greu de explicat patofiziologic, deși fenomenul respectiv a fost observat și în alte studii consacrate TVS [44]. După cum a fost menționat anterior, putem presupune că similitudinea semnelor clinice caracteristice ambelor patologii (durerea locală, hiperemia sau hiperpigmentarea tegumentelor, infiltrația locală a țesuturilor moi) rezultă din adresabilitatea scăzută a bolnavilor și dificultățile în diagnosticarea trombozei. Această ipoteză se confirmă indirect prin valoarea semnificativ mai mică a scorului VCSS la pacienții cu VTF acută față de valoarea corespunzătoare la bolnavii cu maladie varicoasă necomplicată. Vice-versa, diametrul JSF și JSP la pacienții cu TVS a depășit veridic indicii respectivi stabiliți anterior în lotul bolnavilor cu boală varicoasă. Dilatarea pronunțată a joncțiunilor incompetente determină severitatea refluxului, se asociază cu staza venoasă mai exprimată și, cel puțin ipotetic, poate contribui la apariția trombozei.

Riscul elevat de complicații venoase tromboembolice în perioada sarcinii și post-partum a fost evidențiat în mai multe studii științifice și confirmat prin meta-analiză [162, 207]. Însă trebuie de remarcat, că în majoritatea absolută a cercetărilor au fost analizate exclusiv cazurile de TVP și TEAP. În studiul actual au fost incluse 11 (5,78%) paciente cu VTF acută dezvoltată în timpul sarcinii și 4 (2,1%) – cu TVS în perioada post-partum. Majoritatea cazurilor de VTF – 9/11 (81,81%), au fost diagnosticate în trimestrul III, durata medie a sarcinii la momentul apariției trombozei fiind –  $31,55 \pm 9,56$  (95% CI 25,12-37,97) săptămâni. Conform datelor literaturii, o distribuție similară este caracteristică și pentru cazurile de TVP [162]. Observațiile de VTF post-partum au fost înregistrate între ziua a 2-a și a 10-a a perioadei de lăuzie (2 cazuri după naștere *per vias naturales* și 2 – după operație cezariană).

Maladiile oncologice, considerate un factor de risc important al trombozelor, au fost identificate la 5 (2,63%) bolnavi: 2 paciente au avut în anamneză mastectomie pentru cancer mamar; un pacient suferea de limfom non-Hodgkin; o pacientă – de cancer de col uterin tratat prin chimio- și radioterapie și o pacientă a dezvoltat VTF acută la a 20-a zi după operație radicală pentru cancer de colon. Maladii concomitente non-oncologice au fost înregistrate aproximativ la jumătate dintre pacienți – 97 (51,05%), numărul de patologii asociate *per* pacient variind de la 1 la 3. În structura comorbidităților au predominat: hipertensiunea arterială – 65 (34,21%); cardiopatia ischemică / dismetabolică – 46 (24,21%); diabetul zaharat – 11 (5,78%); bronho- / pneumopatiile cronice – 7 (3,68%); afecțiunile benigne ale glandei tiroide – 4 (2,1%), bolile



hepatice cronice – 4 (2,1%). Precum se observă din tabelul 2.2, valoarea mediană a indicelui Charlson [28], utilizat pentru evaluarea sumativă a severității comorbidităților la bolnavii din lotul de studiu a constituit 2 (25-75% IQR 0-2) puncte. Putem conchide, că cohorta studiată de pacienți s-a caracterizat la general printr-un grad redus de comorbiditate.

În mai multe studii științifice a fost remarcată incidența elevată a TVP în perioada rece a anului; fenomenul fiind explicat prin: limitarea activității fizice, rata mai mare a infecțiilor respiratorii și modificările complexe ale sistemului de hemostază ce au loc sub acțiunea temperaturilor joase [62, 140]. Datele privind variațiile sezoniere în incidența TVS sunt foarte limitate și contradictorii. În studiul lui Kakkos S.K. (2010) a fost observată incidența maximă a cazurilor de VTF pe timpul lunilor de vară, pe când cercetarea realizată de Frappe P. (2015) oferă date diametral opuse [87, 120]. În lotul studiat de pacienți analiza variabilității sezoniere a demonstrat un număr mai mare de cazuri de TVS pe durata sezonului rece (figura 1). În intervalul lunilor octombrie-martie au fost înregistrate 63,38% din observații, iar așa numitul „factor sezonier”, determinat cu ajutorul procedurii statistice de decompoziție sezonieră în programul SPSS, a deținut valori pozitive maxime pentru următoarele luni: octombrie – 2,8; noiembrie – 2,13; ianuarie – 1,1 și februarie – 1,6. Incidența relativ scăzută a cazurilor de VTF acută în luna decembrie probabil poate fi explicată prin adresabilitatea mai mică a bolnavilor.

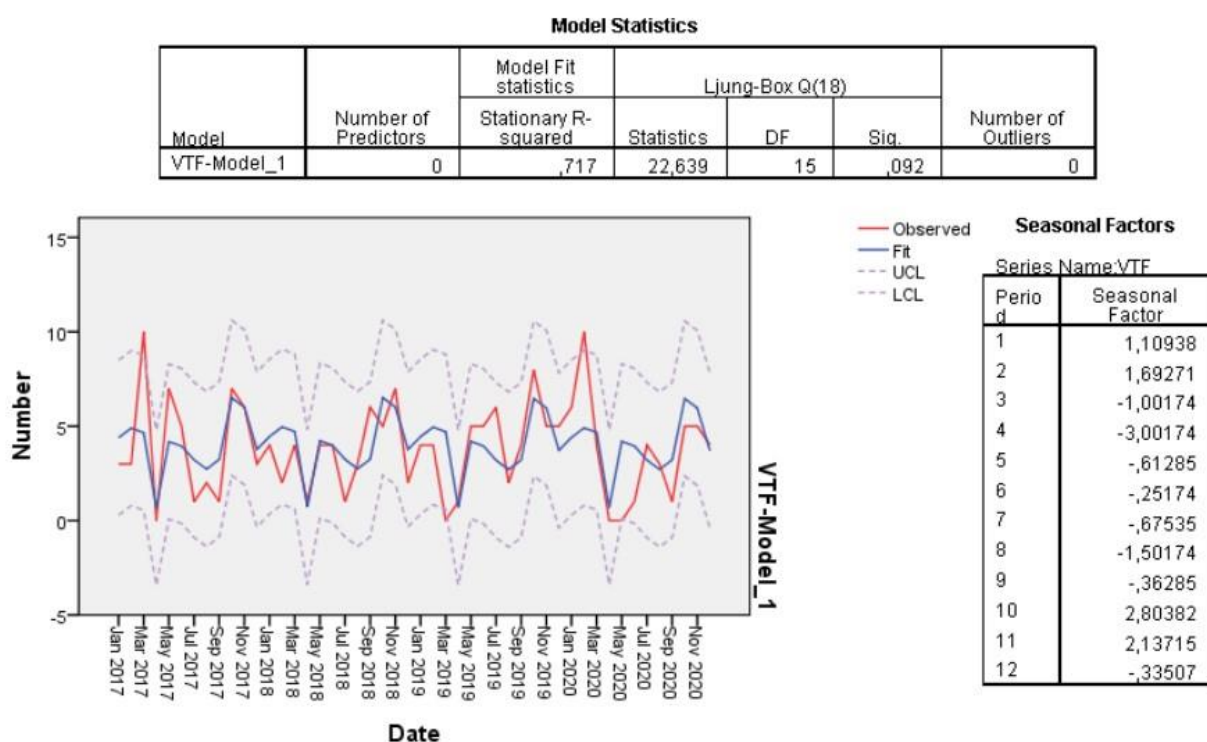


Figura 1. Variabilitatea sezonieră a incidenței cazurilor de VTF acută în lotul general de studiu (UCL – upper confidence level, LCL – lower confidence level)

Finalizând descrierea caracteristicilor de bază ale lotului general de studiu putem conchide că pentru pacienții cu VTF acută este specifică prezența factorilor de risc comuni nozologiilor întrunite sub noțiune de tromboembolism venos. Astfel, măsurile curative aplicate la acești bolnavi trebuie să fie direcționate în primul rând spre tratamentul trombozei, ținând cont și de eventualele modificări procoagulante în homeostazia bolnavului. Caracteristicile clinico-demografice ale pacienților incluși în studiul actual sunt în concordanță cu datele obținute în cadrul cercetărilor similare din alte centre medicale – fapt ce permite compararea, extrapolarea și generalizarea datelor obținute.

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

Diagnosticul inițial de VTF acută a fost stabilit în baza manifestărilor clinice caracteristice TVS – cordon venos palpabil, durerea locală, hiperemia și indurația țesuturilor moi adiacente traiecului venelor subcutanate, lipsa colabării varicelor în asociere cu semnele specifice pentru boala varicoasă (vene subcutanate tortuoase, dilatate  $\geq 3$  mm, cu traiect sinuos la nivelul membrului inferior). În timpul examenului clinic au fost determinate: localizarea anatomică presupusă a VTF – sistemul VSP sau VSM, nivelul proximal al manifestărilor locale ale trombozei și severitatea insuficienței venoase cronice preexistente trombozei. Clasa clinică a bolii varicoase a fost apreciată conform criteriului „C” al clasificării CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology), în versiunea revizuită în anul 2020: C2 – vene varicoase cu diametrul 3 mm sau mai mult, C2r – vene varicoase recidivante, C3 – edem venos al membrului inferior, C4a – hiperpigmentare și/sau eczemă venoasă, C4b – lipodermatoscleroză și/sau atrofie albă, C4c – „corona flebectatică” paramaleolară, C5 – ulcer venos vindecat, C6 – ulcer venos activ, C6r – ulcer venos activ recidivant [153].

Cu scop de confirmare a TVS și evaluare a rezultatelor tratamentului toți pacienții au fost supuși examenului repetat prin USGD. Investigația a fost efectuată de către specialiști licențiați în ecografie vasculară (medici imagiști de categorie superioară – I. Donțu, V. Ivanov), cu utilizarea următoarelor scanere ultrasonore: Toshiba Nemio XG SSA-580A (Toshiba Corporation, Tokyo, Japonia) și Mindray M9 (Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China). Întregul sistem venos al extremităților a fost examinat cu ajutorul transductorului liniar, utilizând frecvența de 4-6 MHz pentru venele profunde și 7-12 MHz – pentru venele superficiale. În timpul USGD primare și celei efectuate la distanța de 10-14 zile au fost examinate ambele membre inferioare, iar la interval de o lună – doar membrul afectat inițial de VTF (membrul contralateral a fost examinat numai în eventualitatea prezenței simptomelor sugestive pentru tromboză venoasă). Similar cu trialurile clinice publicate anterior, în studiul actual drept criteriu ecografic al VTF a

servit prezența pe traiectul venei superficiale identificate a unei zone hipo- sau hiperecogene incomprimabile cu transductorul, de formă circulară în plan ecografic transversal și dreptunghiulară – în plan longitudinal [44, 60]. Pentru diagnosticul de TVP, la fel, a fost utilizat criteriul de incompresibilitate a venei cu transductorul. În situații incerte au fost evaluați parametrii fluxului venos în regim Doppler spectral și în regim color.

Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă din punct de vedere anatomic (sistemul VSM sau VSP), precum și conform clasificării Verrel-Steckmeier ce prevede 4 tipuri de VTF: 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 [227]. Cazurile ce au corespuns tipului IV – extinderea trombozei în venele profunde prin intermediul perforanțelor – au fost excluse din studiu conform criteriilor prestabilite. Tipurile II și III au fost definite în teză ca „VTF periostială”, iar cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase – VTF non-trunculară. La pacienții cu tromboză tip I și II în timpul USGD a fost măsurată distanța în centimetri de la JSF/JSP până la limita proximală a trombozei în trunchiul safenian.

Pentru descrierea exactă a gradului de protruzie a apexului trombotic prin joncțiunea cu venele profunde la pacienții cu VTF tip III (Verrel-Steckmeier) în cadrul studiului a fost utilizată varianta modificată (certificat de inovator nr.8 din 19.03.2021) a sistemului de cuantificare a trombozei survenite ca rezultat al ablației endovenoase termice [118], (figura 2).

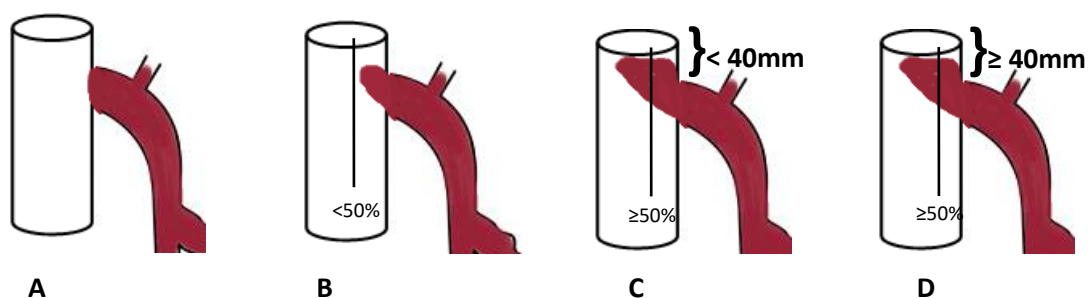


Figura 2. **Prezentarea schematică a patru tipuri de extindere proximală a maselor trombotice prin JSF/JSP la pacienții cu VTF acută**

În funcție de rezultatele USGD au fost descrise patru variante ale trombozei cu implicarea JSF sau JSP: (1) localizarea apexului trombotic nemijlocit la nivelul valvei terminale cu prolabarea minimală („bombarea”) a acestuia, preponderent în poziția culcată a bolnavului, fără îngustarea lumenului venei profunde – gradul I (figura 2A); (2) extinderea apexului trombotic prin joncțiune

cu trecerea spre sistemul venos profund și obturarea a <50% din lumen – gradul II (figura 2B); (3) extinderea apexului prin joncțiune spre lumenul venei profunde (cu obturarea a  $\geq 50\%$ ) pe o lungime <40 mm – gradul IIIA (figura 2C); (4) prolabarea apexului trombotic în lumenul axului venos profund (cu obturarea a  $\geq 50\%$ ) pe o lungime  $\geq 40$  mm – gradul IIIB (figura 2D). Lungimea extinderii trombului în venele profunde a fost măsurată în poziția ortostatică a pacientului, ținând cont de posibilitatea supraestimării gradului de protruzie la examinarea în poziție culcată [118].

Pentru monitorizare în dinamică a evoluției procesului trombotic în lotul pacienților supuși tratamentului medicamentos, cu ajutorul examenului USGD a fost calculat volumul total al maselor trombotice. Cu acest scop în timpul ecografiei primare și repetate s-a măsurat în milimetri lungimea sumară a trombului (L) și diametrul venelor afectate în plan transversal la nivelul segmentului distal ( $D_1$ ), intermediar ( $D_2$ ) și proximal ( $D_3$ ). Conform recomandărilor curente, în cazul trombului hiperecogen clar vizibil în regim „*grayscale*” lungimea acestuia a fost măsurată pe imagini longitudinale secvențiale cu ajutorul markerului digital al ultrasonografului. În cazul trombului hipoecogen – cu banda gradată a fost măsurată distanța între punctul distal și cel proximal de incompresibilitate, marcate pe tegument [66]. După aprecierea diametrului mediu ( $D = (D_1 + D_2 + D_3)/3$ ) al venei trombozate a fost calculat volumul total al maselor trombotice (V) în baza formulei:  $V = \pi \times (D/2)^2 \times L$ . Ulterior, considerând raportul între volumul trombului determinat la USGD inițială și durata de la debutul VTF a fost estimată viteza trombogenezei în  $\text{cm}^3/\text{zi}$ .

Ecogenitatea trombului venos se modifică în timp, crescând progresiv în urma organizării și transformării fibrotice a cheagului sangvin intraluminal, fapt ce permite estimarea aproximativă a vechimii maselor trombotice (tromb „proaspăt”, tromb în proces de organizare, tromb „vechi”). În cadrul studiului pentru evaluarea cantitativă a gradului de ecogenitate a maselor trombotice în venele superficiale a fost utilizată metoda propusă de către Zhao L. (2014) cu scop de monitorizare a rezoluției TVP [233]. În timpul scanării au fost captate mai multe imagini digitale ale venelor trombozate la nivel de trunchi safenian și la nivel de tributare. Pentru analiza ulterioară au fost selectate imaginile cu cel mai înalt grad de claritate și număr redus de artefacte („*noise*”). Setările de bază ale scannerului ultrasonor (*dynamic range*, *frame rate*, *gain*) nu au fost schimbate pe parcursul întregului studiu. Imaginile stocate ulterior au fost procesate în programul Adobe Photoshop®, 7.0 (Adobe Systems, SUA). După transformarea imaginilor în regimul „*grayscale*” nivelele de contrast și luminozitate ale acestora au fost standardizate, setând sângele fluid în lumenul venei ca punct de referință pentru culoarea neagră și adventiția perivenoasă – ca punct de referință de culoare albă. La etapa următoare, marginile trombului intraluminal au fost conturate cu ajutorul instrumentului „*lasso*” (*Lasso Tool*) și, utilizându-se funcția „*histogram*”, a fost

determinată valoarea mediană a ecogenității. La etapa de inițiere a studiului 20 de imagini ale maselor trombotice au fost evaluate în mod repetat de către același investigator pentru a studia gradul de concordanță între măsurări. Analiza rezultatelor cu ajutorul diagramei de tip Bland-Altman a demonstrat o reproductibilitate acceptabilă a metodei, valoarea medie a diferenței constituind 0,45 (figura 3).

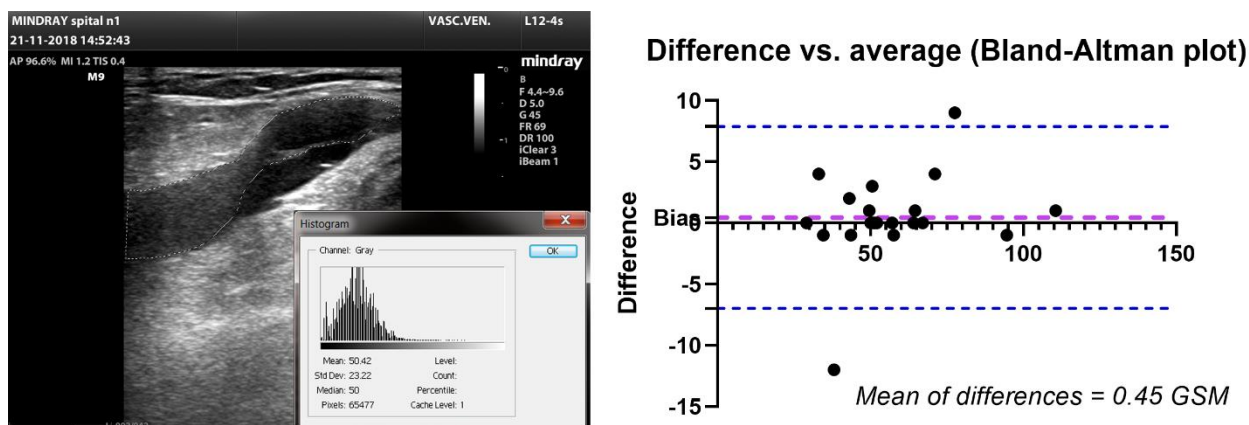


Figura 3. Evaluarea ecogenității maselor trombotice cu ajutorul programului Adobe Photoshop® și analiza gradului de reproductibilitate a metodei

Testele de laborator la bolnavii din studiu au fost efectuate cu ajutorul analizatoarelor automate „Mindray” C3100 și BS200 (Mindray®, China), „Sysmex” CA-500 și XN1000 (Sysmex GMBH, Germania) și au inclus setul standard de analize efectuate la bolnavii cu urgențe vasculare: analiza generală a sângelui, probele hepatice, nivelul ureei și creatininei, glicemia, proteina serică, parametrii de bază ai coagulogramei (TTPA, fibrinogenul, protrombina după Quick, INR), grupa de sânge și factorul Rhesus. Din rezultatele testelor menționate au fost derivați o serie de indici, importanța cărora la pacienții cu tromboze a fost studiată în cercetările clinice anterioare: raportul neutrofile – limfocite (NLR), raportul trombocite – limfocite (PLR), raportul limfocite – monocite (LMR), indicele sistemic imuno-inflamator (SII), viscozitatea sangvină în condiții de viteză înaltă ( $VS_{HSR}$ ) și viteză joasă ( $VS_{LSR}$ ) de forfecare [7, 106, 143]. Formulele utilizate pentru calcularea indicilor respectivi sunt prezentate în tabelul 2.3 (pagina 54).

De rând cu evaluarea biomarkerilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui în studiul actual la 45 bolnavi cu VTF a fost determinată valoarea cantitativă a proteinei C-reactive (PCR). Sângele venos al bolnavului a fost recoltat în eprubetă cu gel separator, centrifugat și procesat prin metoda de latex–imunoturbidimetrie (analizatorul clinic „Abbott ARCHITECT c8000”, Abbott®, Abbott Park, Illinois, SUA). Rezultatul testului a fost prezentat în mg/L, valoarea de referință fiind  $< 10$  mg/L.

**Tabelul 3. Formule utilizate pentru calcularea indicilor de laborator cu potențial diagnostic / prognostic la pacienții cu VTF acută**

| Indice                            | Metodă de calculare   |
|-----------------------------------|---|
| NLR                               | Numărul neutrofilelor ( $10^9/L$ ) / numărul limfocitelor ( $10^9/L$ )                                      |
| PLR                               | Numărul trombocitelor ( $10^9/L$ ) / numărul limfocitelor ( $10^9/L$ )                                      |
| LMR                               | Numărul limfocitelor ( $10^9/L$ ) / numărul monocitelor ( $10^9/L$ )  |
| SII                               | Numărul trombocitelor ( $10^9/L$ ) x numărul neutrofilelor ( $10^9/L$ ) / numărul limfocitelor ( $10^9/L$ ) |
| $VS_{HSR}$ ,                      | $VS_{HSR} = (0,12 \times Ht) + 0,17 \times (PT - 2,07)$   |
| $VS_{LSR}$ (cP)                   | $VS_{LSR} = (1,89 \times Ht) + 3,76 \times (PT - 78,42)$  |
| Ht – hematocrit (%)               |   |
| PT – proteina totală serică (g/L) |   |

Determinarea nivelului D-dimerilor reprezintă un standard în managementul pacienților cu TVP. Viceversa, valoarea testului respectiv practic nu a fost studiată în cohorta pacienților cu VTF acută. În cadrul studiului, nivelul D-dimerilor a fost apreciat cantitativ la 42 de bolnavi. Pentru evaluare, sângele venos al pacientului a fost recoltat într-un vacutainer cu citrat de natriu (raportul citrat de natriu și sânge – 1:9), centrifugat și procesat prin metoda de chemiluminescență amplificată enzimatic cu ajutorul analizatorului „Siemens Immulite® 2000XPi” (Siemens Healthcare GmbH, Germania). Rezultatul testului a fost prezentat în ng/mL, valoarea de referință fiind < 500 ng/mL FEU (unități echivalente de fibrinogen).

Evaluarea complexă a etapelor fiziologice de coagulare sangvină și a statutului agregant al sângelui s-a efectuat prin intermediul piezotromboelastografiei (pTEG) cu frecvență joasă cu ajutorul dispozitivului АПИ-01М «Меднорд» («Меднорд-Техника», Tomsk, Federația Rusă). Metoda a devenit disponibilă pe durata derulării studiului și, respectiv, aplicarea acesteia a fost posibilă doar la 44 pacienți cu VTF. Principiul de realizare a pTEG se bazează pe înregistrarea modificărilor în dinamică ale rezistenței mediului lichid cercetat (sângele pacientului) față de oscilațiile rezonante ale unui ac, fixat pe elementul piezoelectric. Semnalul de ieșire a elementului piezoelectric este amplificat și analizat cu ajutorul sistemului computerizat automat. Rezultatul este prezentat sub formă de curbă ce reflectă modificarea în timp a proprietăților viscoelastice ale sângelui, apărute în procesul de coagulare (transformare din formă lichidă în cea solidă). Amplitudinile curbei în diferite momente de timp sunt descrise de 10 indicatori, care ulterior se utilizează pentru calcularea parametrilor ce reflectă etapele de formare, polimerizare, retracție și

liză a cheagului sangvin [240]. Lista completă a indicatorilor și parametrilor pTEG determinați cu ajutorul dispozitivului APII-01M este prezentată în anexa 3.

Pentru efectuarea pTEG a fost recoltat un mililitru de sânge al pacientului prin puncția venei cubitale fără aplicarea garoului. După înlăturarea acului, 0,5 ml de sânge integru a fost imediat transferat din seringă într-o cuvetă specială de o singură folosință fără adăugarea heparinei. Cuveta a fost plasată în termostatul dispozitivului și se inițiază investigația în regim automat. Probele de sânge pentru pTEG au fost recoltate în momentul includerii pacientului în studiu – pe fondalul trombozei acute, până la inițierea tratamentului anticoagulant.

După cum a fost menționat în subcapitolul precedent, pentru tratamentul VTF în studiul curent au fost utilizate două abordări curative: (1) intervenția chirurgicală pe sistemul venos superficial în faza acută a trombozei și (2) tratamentul anticoagulant inițial cu ulterioara eventuală operație programată pentru maladia varicoasă. Tratamentul chirurgical a inclus atât tehnici operatorii clasice, cât și minim-invazive. Intervențiile clasice au fost efectuate la 76 pacienți în două variante de bază: deconectarea izolată a joncțiunilor anatomice între venele superficiale și venele profunde sau crosectomie asociată cu stripping safenian și înlăturarea tributarelor varicoase (flebectomie). Înlăturarea întregului trunchi safenian a fost definită ca *stripping* lung, înlăturarea safenei de la nivelul coapsei și parțial de pe gambă – *stripping* mediu și doar de pe coapsă – *stripping* scurt. În cazul imposibilității tehnice de a propulsa stripper-ul chirurgical prin lumenul venei, trunchiul safenian a fost înlăturat prin incizii separate. Pentru înlăturarea tributarelor modificate varicos, inclusiv a celor fără tromboză au fost utilizate 3 tehnici de flebectomie: cu ajutorul cârligului după metoda Muller, prin incizii separate după Narath și prin excizie *en-bloc*. Puncția venei trombozate cu lama de bisturiu nr.11 cu evacuarea maselor trombotice din lumenul venos prin compresie externă a fost definită ca procedură de flebocenteză.

La 9 (10,58%) pacienți din lotul chirurgical tratamentul VTF a inclus ablația cu laser a trunchiului safenian. Intervenția a fost realizată cu ajutorul laserului chirurgical „Лика-хирург” (ЧМПП „Фотоника Плюс”, Cerkasî, Ucraina) cu lungimea de undă 940 nm, folosind tehnica descrisă anterior [34]. La prima etapă prin puncție ecoghidată sau după deconectarea deschisă a JSF / JSP în lumenul trunchiului safenian a fost introdus cateterul de 6-7 F cu fibra de cuarț flexibilă (tipul SMA-905, emiterea laser-ului – în mod axial). După infiltrarea țesuturilor moi perivenoase cu ser fiziologic sau cu soluție anestezică a fost activat dispozitivul laser și începută procedura de ablație prin extragerea manuală graduală a fibrei împreună cu cateterul. Doza de energie eliberată *per* un centimetru de lungime a venei a fost determinată de chirurgul operator în mod empiric și controlată prin setarea puterii laser-ului și viteza de extragere a fibrei.

În perioada postoperatorie pacienții au primit tratament standard, care a inclus administrarea analgezicelor opioide și / sau non-opioide, remediilor antiinflamatorii non-steroidice, heparinelor cu masă moleculară mică. Preparatele flebotonice cu conținut de diosmină / hesperidină au fost prescrise după tratamentul chirurgical în 24 (28,23%) de cazuri, pe durata de 30-90 zile. Tipul, doza și durata administrării preparatelor enumerate mai sus au fost stabilite de către medicul curant în fiecare caz individual și nu au fost influențate de protocolul cercetării. Aplicarea postoperatorie a bandajelor elastice a fost practică la toți bolnavii operați, durata mediană a tratamentului compresiv constituind 30 (25-75% IQR 21-60) zile.

La 105 pacienți (lotul conservator) intervenția chirurgicală în faza acută a VTF nu a fost efectuată, iar cu scop de tratament au fost administrate preparate anticoagulante. Selectarea unui anumit agent antitrombotic, precum și a dozei și regimului 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 preferințele pacientului. Bolnavii tratați în condiții ambulatorii au procurat preparatele anticoagulante conform prescripției medicului pentru întreaga durată a tratamentului, iar cei spitalizați – după externarea din staționarul chirurgical. Pe parcursul derulării studiului au fost utilizate următoarele tipuri de anticoagulante: heparină sodică, heparine fracționate (enoxaparină sodică - Clexane<sup>®</sup>, nadroparină calcică - Fraxiparine<sup>®</sup>, bemiparină sodică - Zibor<sup>®</sup>), antagoniștii vitaminei K (Warfarina) și inhibitorii direcți ai factorului Xa (rivaroxaban - Xarelto<sup>®</sup>). Tratamentul cu rivaroxaban a fost administrat exclusiv pacienților ambulatorii, fiind indisponibil în farmaciile spitalelor unde s-a desfășurat cercetarea. Doza zilnică administrată a preparatului anticoagulant a fost definită ca „profilactică” sau „curativă” conform recomandărilor producătorului prezentate în instrucțiunea pentru utilizare. Doza „intermediară” a fost definită ca 50-70% din cea „curativă” – recomandată în mod standard pentru tratamentul TVP (tabelul 2.4, pagina 57) [11, 74, 95].

Este necesar de subliniat, că nici un preparat anticoagulant (cu excepția fondaparinei – Arixtra<sup>®</sup>) înregistrat la momentul actual în Europa și Republica Moldova nu include diagnosticul de TVS sau VTF acută în lista indicațiilor pentru administrare [11]. Astfel, în studiul curent ca și în alte cercetări similare toate preparatele anticoagulante enumerate mai sus au fost utilizate *off-label*.

Medicația concomitentă utilizată la bolnavii din lotul conservator a inclus: remedii antiinflamatorii non-steroidice (diclofenac, ketoprofen, metamizol) – la 65 (61,9%) pacienți și preparate antibacteriene – în 7 (6,66%) cazuri.



Tabelul 4. Definiții ale dozelor anticoagulantelor utilizate pentru tratamentul VTF acute

| Preparatul anticoagulant | Doza (timp de 24 ore) |                   |                |
|--------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|
|                          | Profilactică          | Intermediară      | Curativă       |
| Heparină sodică*         | 15.000 UA             | 17.500-24.500 UA  | 35.000 UA      |
| Enoxaparină sodică       | 40 mg                 | 0,75-1,0 mg/kg    | 1,5 mg/kg      |
| Nadroparină calcică      | 2850-3800 UA**        | 85,5-120 UA/kg**  | 171 UA/kg**    |
| Bemiparină sodică        | 2500-3500 UA**        | 57,5-80,5 UA/kg** | 115 UA/kg**    |
| Rivaroxaban              | 10 mg                 | 15-20 mg          | 30 mg (20 mg)† |

\* - sunt prezentate dozele neajustate în funcție de valorile TTPA  
 \*\* - unități de activitate anti-Xa  
 † - modificarea dozei, recomandată după 3 săptămâni de tratament

După finalizarea curei de tratament cu anticoagulate la 68 (64,76%) de bolnavi de către medicul curant a fost recomandată administrarea preparatelor antiplachetare (aspirina în doză 70-100 mg/zi). Compresia elastică a membrului inferior afectat a fost utilizată la majoritatea absolută a pacienților: în 92 (87,61%) de cazuri cu ajutorul bandajelor cu extensibilitate medie și în 7 (6,66%) cazuri – cu ciorap elastic, clasa II de compresie (23-32 mm Hg).

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

Conform datelor proprii și rezultatelor studiilor științifice contemporane VTF acută, de rând cu TVP și TEAP, reprezintă o parte componentă a tromboembolismul venos. Respectiv, scopul principal al tratamentului la acest grup de pacienți este comun – prevenirea progresării trombozei, recurenței acesteia și a complicațiilor fatale sau invalidizante. Prin urmare, în studiul actual, la fel ca și în cercetările similare publicate anterior, 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, conform recomandărilor comun acceptate, drept creștere a lungimii maselor trombotice în venele superficiale cu cel puțin 4 cm în comparație cu datele USDG inițiale [44, 60]. 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 [44, 59, 214]. Studiile clinice dedicate tromboembolismului venos tradițional includ rata mortalității în

analiza rezultatelor tratamentului însă în cercetarea de față cazuri de deces nu au fost înregistrate pe durata perioadei de *follow-up*. Până la momentul finalizării studiului au decedat doi pacienți (un bărbat de 69 ani și o femeie de 67 ani) la interval de 12 și 47 luni de la momentul includerii, cauza decesului fiind colecistita acută distructivă și ciroza hepatică, respectiv.

În cazul TVS dezvoltate pe fondalul maladiei varicoase rezultatul tratamentului este influențat atât de evoluția procesului trombotic cât și de modificările în simptomatologia insuficienței venoase cronice. Din acest motiv în calitate de puncte finale secundare (*secondary endpoints*) pentru estimarea eficacității tratamentului au servit: (1) regresia semnelor clinice ale VTF acute; (2) modificările în severitatea clinică a insuficienței venoase cronice; (3) modificările în calitatea vieții pacientului; (4) gradul de satisfacție al pacientului de rezultatele tratamentului aplicat.

La pacienții tratați prin intervenție chirurgicală în faza acută a VTF ca punct final pentru evaluarea siguranței tratamentului a fost considerată rata complicațiilor de plagă operatorie, iar la cei tratați medicamentos – rata complicațiilor hemoragice. Complicațiile de plagă operatorie au fost definite ca: (1) orice infecție de plagă care a necesitat acțiuni curative (chirurgicale sau medicale) suplimentare conduitei postoperatorii standard; (2) hematom care a necesitat evacuarea conținutului (drenare, puncție) sau prelungirea duratei de spitalizare; (3) limforee din plagă sau formarea limfocelului; (4) necroza marginilor plăgii. Complicațiile hemoragice au fost clasificate conform recomandărilor ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) în: (1) majore, definite ca hemoragii fatale, hemoragii în zone critice (intracraniene, intraspinale, intraoculare, retroperitoneale, intraarticulare, intrapericardiale, intramusculare cu dezvoltarea sindromului de compartiment) și hemoragii care au dus la scăderea nivelului de hemoglobină cu 20 g/L sau au necesitat transfuzia a  $\geq 2$  doze de concentrat eritocitar; (2) clinic relevante non-majore – cele care nu corespund criteriilor de mai sus, dar necesită consultația personală (nu doar telefonică) a medicului, intervenție medicală sau spitalizare; (3) minore – hemoragii care nu corespund categoriilor menționate mai sus [117].

Pentru evaluarea severității inițiale și a evoluției în dinamică a manifestărilor clinice ale VTF în cadrul studiului au fost utilizate următoarele metode. Gradul de exprimare a sindromului dolo provocat de tromboză a fost apreciat cu ajutorul scalei analogice vizuale de 10 centimetri (VAS - *visual analogue scale*), în care valoarea „zero” a corespuns lipsei complete a durerii, iar valoarea maximă – a semnat cea mai intensă durere ce poate fi imaginată. Metoda a fost aplicată la momentul includerii pacientului în cercetare și în cadrul primului examen de control (la a 10-14-a zi), evaluarea fiind efectuată între prizele de administrare a preparatelor cu efect analgezic. Cu scop de monitorizare a semnelor obiective ale VTF (suprafața hiperemiei tegumentare și a

infiltratului inflamator al țesuturilor moi) în aceleași intervale de timp au fost înregistrate imagini fotografice digitale ale extremităților afectate. În timpul fotografierii hotarele modificărilor patologice au fost marcate pe piele (cu o cariocă), iar pe membru (adiacent zonei afectate) a fost plasat un „etalon” de formă pătrată și dimensiuni standard 1,0 x 1,0 cm. Ulterior imaginile au fost analizate cu ajutorul soft-ului grafic *ImageJI* (*National Institute of Mental Health*, Bethesda, Maryland, SUA). Suprafața hiperemiei și a infiltratului inflamator exprimată în centimetri pătrați a fost calculată în baza raportului între numărul de *pixeli* ai zonei conturate și cel ai „etalon”-ului (certificat de inovator nr.9 din 23.04.2021).

Severitatea simptomelor de insuficiență venoasă cronică, condiționată de boala varicoasă preexistentă, a fost analizată și cuantificată sumativ cu ajutorul scorului VCSS (*Venous Clinical Severity Score*), versiunea revizuită în 2010 – instrument validat și pe larg utilizat în studiile clinice din domeniul flebologic [117]. Scorul a inclus 10 criterii (durerea, numărul dilatărilor varicoase, edemul, hiperpigmentarea, inflamația, indurația, precum și numărul, durata și diametrul ulcerului venos ca și terapia compresională utilizată), fiecărui dintre acestea atribuindu-se de la 0 (simptom absent) până la 3 (simptom sever) puncte. Astfel, valoarea maximă a scorului constituie 30 puncte (anexa 4). Determinarea punctajului VCSS inițial (până la apariția episodului de VTF) a fost realizată la etapa includerii pacientului în studiu prin colectarea datelor din anamneză. Calcularea repetată a punctajului s-a efectuat la intervalul de 3 luni.

Calitatea vieții pacientului reprezintă un criteriu extrem de important în evaluarea rezultatelor tratamentului afecțiunilor vasculare per general și a celor venoase – în particular. În cadrul studiului actual cu acest scop a fost utilizat chestionarul calității vieții destinat în mod special pacienților flebologici – scorul ABC-V (*Assessment of Burden in Chronic – Venous Disease*). Chestionarul a fost elaborat inițial în limba Engleză de către Guex J.J. (2010) și apoi tradus și validat în limba Română [36, 104]. Scorul ABC-V este constituit din 36 de întrebări care descriu 6 domenii de calitate a vieții: senzațiile dureroase în membrele inferioare, activitatea cotidiană, relațiile familiare și personale, activitatea profesională, dereglările fiziologice și interacțiunile bolnavului cu medicul. Suplimentar, chestionarul include 3 scale de tip VAS, care apreciază cantitativ gradul suferințelor psihice, fizice și impactul global al patologiei venoase asupra vieții pacientului (anexa 5). Suma totală a punctajului conform ABC-V variază de la 0 până la 90 de puncte și este invers proporțională nivelului de calitate a vieții. Chestionarele au fost completate de către participanții în studiu la momentul includerii și în cadrul examenului de control la 3 luni.

După cum s-a menționat anterior, conform design-ului cercetării rezultatele finale secundare în estimarea eficacității tratamentului au inclus și evaluarea gradului de satisfacție a

pacientului de tratament aplicat. Indicele respectiv a fost evaluat cu ajutorul scalei de tip Likert. Chestionarul a inclus 5 întrebări ce reflectă opinia pacientului privind rezultatul tratamentului VTF acute: (1) „Cum apreciați Dvs eficiența tratamentului efectuat?”; (2) ”Cât de satisfăcut sunteți de rezultatul tratamentului?”; (3) „În ce măsură s-a modificat capacitatea Dumneavoastră de a realiza sarcinile cotidiene după tratament?”; (4) „Cum apreciați starea sănătății la nivelul membrelor inferioare după tratament?; (5) „Veți recomanda tratamentul suportat apropiaților Dumneavoastră cu aceeași patologie?”. Pentru fiecare întrebare au fost oferite câte cinci variante predefinite de răspuns care au variat de la opinia extrem negativă spre cea extrem pozitivă (anexa 6). Respectiv, cu scop de analiză cantitativă, răspunsurilor li s-a atribuit un punctaj de la 0 până la 4, iar suma totală a punctelor a variat de la 0 (satisfacție minimă) până la 20 (satisfacție maximală). Nivelul de satisfacție a pacientului a fost evaluat prin intermediul scalei Likert și, suplimentar, cu ajutorul scalei VAS de 10 cm la interval de 3 luni de la includerea în studiu.

Aprecierea holistică a factorilor de risc specifici tromboembolismului venos reprezintă o sarcină dificilă. Din mai multe sisteme de scor complexe propuse de către diferiți cercetători cel mai pe larg utilizat la momentul de față rămâne scorul Caprini, validat în peste o sută de trialuri clinice care au inclus mai mult de 250.000 de pacienți [32]. În studiul de față a fost utilizată versiunea recent modificată a scorului, completată cu definiții desfășurate a factorilor de risc și instrucțiuni pentru calcularea punctajului (anexa 7), [47]. Profilul de risc tromboembolic a fost determinat la includerea pacientului în studiu, iar la bolnavii supuși tratamentului chirurgical – postoperator, considerând și durata intervenției efectuate. Riscul a fost apreciat ca: scăzut – la valoarea scorului 0-2 puncte, moderat – la valoarea 3-4 puncte, elevat – 5-8 puncte și foarte înalt – 9 sau mai multe puncte.

Pentru determinarea riscului complicațiilor hemoragice la pacienții cu VTF acută tratată cu preparate anticoagulante a fost utilizat scorul VTE-BLEED. Respectivul scor a fost derivat și validat recent pe cohorte largi de pacienți cu tromboembolism venos, demonstrând performanță diagnostică înaltă în identificarea bolnavilor cu risc crescut de hemoragie pe fondalul tratamentului anticoagulant, independent de tipul preparatului utilizat [128, 129]. Scorul VTE-BLEED include următoarele 6 criterii, apreciate cu un anumit număr de puncte: (1) cancer activ (orice formă ce necesită tratament specializat, inclusiv cazuri de recurență sau progresie) diagnosticat în ultimile 6 luni – 2 puncte; (2) bărbați cu tensiune sistolică  $\geq 140$  mm Hg – 1 punct; (3) anemie cu nivelul hemoglobinei  $< 130$  g/L la bărbați și  $< 120$  g/L la femei – 1,5 puncte; (4) istoric personal de hemoragii (hemoragii majore și clinic relevante non-majore, inclusiv rectoragii, epistaxis, hematurie) – 1,5 puncte; (5) vârstă  $\geq 60$  ani; (6) disfuncție renală (rata estimată de filtrație

glomerulară < 60 ml/min după formula Cockcroft-Gault) – 1,5 puncte. Valoarea scorului a fost calculată la momentul inițierii tratamentului pentru VTF acută.

Datele obținute în procesul de derulare a studiului au fost introduse în baza digitală creată în programul Microsoft® Excel® 2016 MSO (16.0.13029.20450), numele și prenumele pacienților fiind înlocuite cu cod numeric unic. În textul tezei variabilele continue sunt prezentate ca valori medii însoțite de deviație standard ( $\pm$  SD) sau sub formă de mediană cu interval intercuartilic 25-75% (25%-75% IQR) în funcție de distribuția simetrică sau asimetrică a datelor. Pentru confirmarea sau excluderea caracterului Gaussian de distribuție a datelor a fost utilizat testul Kolmogorov-Smirnov. Variabilele cu caracter categorial sunt prezentate ca cifre absolute însoțite de procente. La compararea datelor cantitative pentru confirmarea sau respingerea ipotezei nule a fost utilizat testul t bidirecțional cu corecția după Welch (în cazul distribuției normale) sau testul U Mann-Whitney (pentru date cu distribuție anormală). Pentru evaluarea diferenței între valori medii provenite din 3 sau mai multe grupe de observații s-a apelat la analiza dispersiei – testul ANOVA sau Kruskal-Wallis (în funcție de distribuția datelor). Variabilele categoriale au fost comparate cu ajutorul testului exact Fischer sau a testului  $\chi^2$ . 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). Cu scop de comparare a probabilității unui eveniment în grupe diferite indicii respectivi sunt prezentați cu intervale de încredere de 95% (95% CI – *confidence interval*).

Gradul de corelație între două sau mai multe variabile, ce reflectă modificarea concomitentă coordonată a doi indicatori evaluați, a fost determinat în baza analizei corelaționale: coeficientul  $r$  Pearson sau coeficientul  $r$  Spearman (în funcție de distribuția normală sau asimetrică a datelor). Rezultatul analizei a fost interpretat conform criteriilor acceptate pe larg în studiile biomedicale: valoarea  $r$  negativă sau pozitivă de la 0,1 până la 0,2 a fost considerată ca corelație slabă, de la 0,3 până la 0,5 – ca moderată, de la 0,5 până la 0,7 – ca puternică și  $\geq 0,8$  – ca foarte puternică. Corelația a fost considerată semnificativă statistic la valorile  $p < 0,05$  [5]. În caz de stabilire a existenței unei corelații veridice între variabile a fost construit modelul de regresie liniară pentru studierea influenței variabilei explicative asupra celei dependente. Modelul a fost considerat potrivit din punct de vedere statistic la valorile  $p < 0,05$  și coeficientul  $R^2 > 0,5$ ; iar gradul de influență a variabilei predictive a fost evaluat prin coeficientul de regresie (*slope*).

Evaluarea impactului mai multor variabile independente asupra unui rezultat dihotomic a fost efectuată în două etape. La prima etapă prin analiză univariațională (regresie logistică simplă) au fost determinate variabilele categoriale și cantitative cu potențial impact ( $p < 0,2$ ). Ulterior

acești factori au fost testați în modelul explicativ sau prognostic, utilizând regresia logistică multiplă. Pentru fiecare variabilă testată au fost determinate: coeficientul de regresie (B), semnificația statistică (valoarea p) și rata de probabilitate (OR) cu intervalul de încredere. Calitatea modelului a fost evaluată bazându-se pe numărul de observații incluse în analiză (numărul de variabile testate x 10); lipsa diferenței dintre valorile prezise și cele actuale (indicele Hosmer-Lemeshow > 0,05); procentajul de cazuri corect determinate (> 50%) și criteriul „pseudo” R<sup>2</sup> Nagelkerke (intervalul 0-1). În cadrul analizei multivariaționale nu au fost evaluate cazurile cu date incomplete, deoarece în studiul dat nu s-au utilizat metode de imputare a datelor omise.

Incidența punctelor finale ale studiului pe durata supravegherii pacienților a fost studiată prin construirea curbelor de supraviețuire tip Kaplan-Meier. Pentru compararea diferenței ce ține de supraviețuire între grupe a fost utilizat testul *log-rank* (Mantel-Cox). Cu scop de testare a impactului unei sau mai multor variabile independente asupra curbelor de supraviețuire s-a apelat la modelul de regresie a riscurilor proporționale a lui Cox, rezultatele fiind prezentate ca rată de pericol (*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 construirea curbelor ROC (*receiver operating characteristic*) și determinarea AUC (*area under curve*). Analiza coordonatelor curbelor ROC după metoda lui Youden a permis stabilirea valorilor optime din punct de vedere diagnostic (*cut-off value*) [69].

Calcululele statistice în funcție de o anumită sarcină au fost efectuate cu ajutorul soft-urilor dedicate: „GraphPad Prism” (versiunea 8.0.1 pentru Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA); „GraphPad QuickCalcs”, web-site: <http://www.graphpad.com/quickcalcs> (San Diego, USA); „MedCalc Statistical Software”, web-site <https://www.medcalc.org/calc/index.php> (Ostend, Belgium); „easyROC: a web-tool for ROC curve analysis” (versiunea 1.3.1., <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>); SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 3. ANALIZA TENDINTELOR ACTUALE AUTOHTONE ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ

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

Pe parcursul ultimului deceniu au fost publicate mai multe ghiduri clinice și documente de consens internaționale consacrate conduitei bolnavilor cu TVS [50, 119, 123, 126]. În același timp, gradul de implementare în practică a recomandărilor stipulate în aceste lucrări rămâne a fi unul foarte variabil, cu diferențe semnificative între țări, specialități și sisteme medicale. Deși studiul clinic de față permite efectuarea analizei *pattern*-ului instituțional de management al VTF acute și evidențierea factorilor ce determină alegerea unui anumit abord curativ, rezultatele obținute nu pot reflecta în mod global situația din practica chirurgicală autohtonă. Pentru corectarea acestei limitări metodologice și cu scop de evidențiere a tendințelor curente în diagnosticul și tratamentul VTF acute la nivel național în cadrul cercetării a fost realizat și un studiu descriptiv transversal de cohortă – chestionarea membrilor Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” [29].

Chestionarul a fost elaborat ținând cont de momentele cheie în managementul TVS, precum și de experiența studiilor analogice efectuate anterior în alte țări și publicate în literatura de specialitate [33, 71, 125, 133]. La etapa inițială trei investigatori cu experiență în domeniu au formulat independent o serie de întrebări pentru includere în chestionar. Ulterior, în cadrul discuțiilor în grup au fost selectate întrebările ce reflectă în mod comprehensiv variantele de bază în diagnosticul, tratamentul chirurgical și medicamentos al VTF acute. Versiunea finală a chestionarului (prezentată în anexa 7) a inclus 15 întrebări de tip închis, care au cuprins următoarele domenii: (1) caracteristicile activității profesionale a respondentului – 4 întrebări; (2) conduita diagnostică în TVS – 3 întrebări; (3) abordarea curativă în caz de VTF acută – 8 întrebări. Pentru fiecare întrebare au fost oferite mai multe (de la 2 până la 7) variante predefinite de răspuns, iar la 5 întrebări – și o variantă de răspuns liber. Partea finală a chestionarului a inclus descrierea succintă a 4 cazuri clinice de VTF acută la pacienți reali, însoțite de imagini fotografice ale membrului afectat și rezultatul USGD prezentat schematic (figura 4, pagina 64). Pentru fiecare caz clinic respondentul trebuia să selecteze una din 8 opțiuni curative posibile (5 variante de tratament chirurgical și 3 – de tratament medicamentos) sau să propună o opțiune proprie. Chestionarul a fost introdus în formularul Google Forms ([docs.google.com/forms](https://docs.google.com/forms)), iar *link*-ul pentru completare anonimă în regim online a fost distribuit membrilor Asociației prin e-mail, utilizând adresele electronice din baza de date a membrilor activi (versiunea actualizată în luna martie 2019). În total

invitația pentru participare a fost expediată de 3 ori, cu interval de o lună, către 327 de persoane. Răspunsurile individuale la chestionar au fost automat înregistrate pe pagina web a formularului Google și ulterior transferate într-un tabel Microsoft® Excel® 2016 pentru analiză statistică descriptivă.

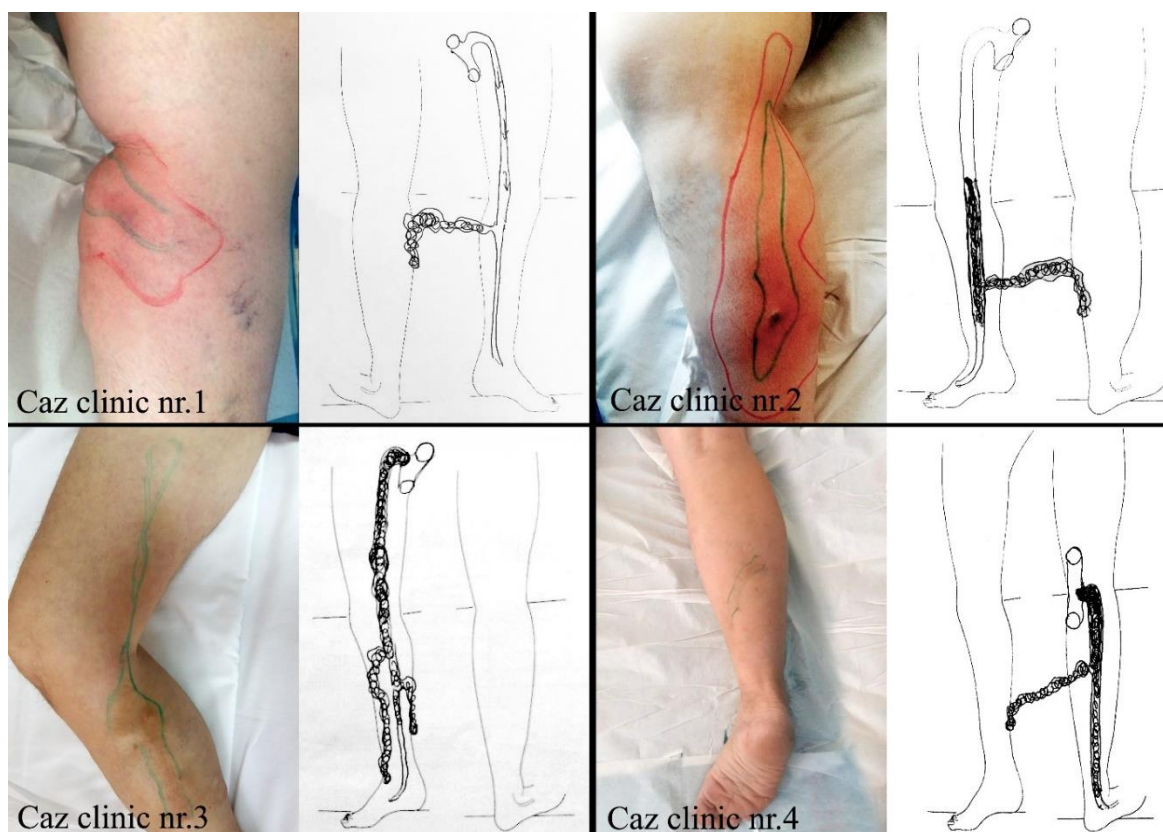


Figura 4. **Imagini fotografice ale extremităților afectate de VTF acută și reprezentarea schematică a rezultatului examenului USGD, utilizate pentru ilustrarea cazurilor clinice în chestionar** (linia roșie conturează limitele hiperemiei cutanate, linia verde – hotarele infiltratului inflamator perivenos)

Către momentul finalizării procedurii de chestionare on-line (la data de 01.06.2019) au fost înregistrate răspunsuri complete de la 102 (31,19%) participanți. Astfel, rata de răspuns a fost comparabilă cu indicatorul respectiv obținut în cadrul sondajelor similare – în mediu 34,4% (11% – 67%) [33, 125, 133]. Majoritatea respondenților la momentul respectiv își desfășurau activitatea profesională în Clinici universitare – 64 (62,74%) și instituții medicale publice – 35 (34,31%), sectorul privat reprezentând o minoritate – 3 (2,94%) chirurghi. Durata experienței personale în domeniul chirurgical a fost distribuită aproape uniform între patru grupe: până la 5 ani – 23 (22,54%), 6-10 ani – 25 (24,5%), 11-20 ani – 26 (25,49%) și mai mult de 20 de ani – 28 (27,45%).



Patruzeci și doi de respondenți – 41,17%, la momentul desfășurării studiului au deținut categorie profesională superioară. Numărul de cazuri de VTF acută consultate de către fiecare respondent pe parcursul unui an de activitate a fost relativ mic. Numai 23 (22,54%) chirurghi au declarat că tratează 10-20 pacienți anual, iar 15 (14,7%) – au raportat o experiență de peste 20 de cazuri pe an. Datele obținute corespund rezultatelor sondajelor similare efectuate în alte țări. Bunăoară, în studiul realizat în Regatul Unit, unde cohorta respondenților a inclus atât medici de familie cât și chirurghi vasculari, majoritatea specialiștilor (> 65%) au raportat o experiență de până la 10 cazuri anual. În același timp, chirurghi vasculari de 3 ori mai frecvent au declarat o experiență personală mai mare de 10 și de 20 de cazuri de VTF pe an [133]. Potrivit sondajului desfășurat în anul 2015 între membrii Forului Venos European (80% - chirurghi vasculari) aproape 40% dintre respondenți au consultat peste 50 de bolnavi cu TVS în fiecare an [125]. Astfel, putem concluda că atât în practica autohtonă, cât și la nivel internațional ponderea pacienților cu VTF acută în structura cazurilor tratate de către un medic este nesemnificativă, în special în rândul specialiștilor de profil general.

Deși USGD este universal recunoscută ca standard „de aur” în examinarea pacienților cu patologia sistemului venos periferic, frecvența utilizării acestei metode la bolnavii cu TVS rămâne a fi variabilă [53]. În 76 (74,5%) cazuri chirurghi autohtoni au raportat că efectuează USGD în mod obligator la toți pacienții cu VTF acută. Doar 8 (7,84%) respondenți au indicat că niciodată nu utilizează ultrasonografia vasculară în managementul acestei patologii. Este important de menționat, că 13 (12,74%) specialiști au activat în instituțiile medicale care nu dispuneau la moment de aparataj pentru USGD. Pentru 5 (4,9%) specialiști care apelează la USGD în mod selectiv, motivul principal ce determina refuzul de la investigație a fost indisponibilitatea temporară a metodei (lipsa accesului în afara orelor de lucru, necesitatea îndreptării pacientului într-o altă instituție medicală). Așadar, în cazul soluționării eventuale a problemelor logistice menționate rata pacienților cu VTF examinați imagistic poate depăși 90%. Pe de altă parte, aproximativ o treime dintre respondenți – 31 (30,39%), au declarat că rezultatul USDG influențează alegerea metodei de tratament doar „într-o măsură oarecare”.

Durata activității profesionale și experiența personală în managementul TVS nu a demonstrat influență veridică asupra deciziei de a efectua examenul USGD. Deși rata refuzului de la ecografie venoasă în grupul respondenților cu durata de muncă  $\leq 10$  ani și cei cu experiență  $\leq 10$  cazuri de VTF pe an a fost aproape dublă față de cea înregistrată la chirurghi cu stagiu și experiență personală mai mare: 5/40 (12,5%) și 6/53 (11,32%) vs 3/44 (6,81%) și 2/31 (6,45%), respectiv, această diferență nu a atins pragul semnificației statistice ( $p > 0,05$  în ambele cazuri).

Conform rezultatelor chestionării relativ mare a fost cota participanților care în mod obligator – 26 (25,49%) sau selectiv – 9 (8,82%) testează nivelul D-dimerilor la pacienții cu TVS. O astfel de abordare pare a fi mai puțin întemeiată, ținând cont de faptul că toți acești respondenți practicau de rutină și examinarea prin USGD ce posedă o sensibilitate și specificitate înaltă în excluderea TVP. Se poate de presupus că determinarea D-dimerilor a avut ca și scop prognozarea evoluției VTF, excluderea TVP la nivelul membrului inferior contralateral sau a TEAP asimptomatice, deși nivelul dovezilor științifice în acest sens rămâne a fi foarte scăzut. Trezește îngrijorare indisponibilitatea permanentă a testului D-dimer în laboratoarele instituțiilor medicale, raportată de 34 (33,33%) medici chirurgi.

Majoritatea absolută – 75 (73,52%) a respondenților în toate cazurile pledează pentru tratamentul pacienților cu VTF acută în condiții de staționar, iar 13 (12,74%) – cu regularitate recurg la tratament ambulator. Ceilalți chirurgi au o abordare selectivă, ce conform răspunsurilor înregistrate este determinată de: severitatea simptomelor VTF, caracterul ascendent al trombozei, rezultatele USGD, necesitatea în tratament chirurgical și preferințele pacientului.

Analiza datelor din chestionar a demonstrat că cea mai frecvent utilizată abordare curativă la bolnavii cu VTF acută reprezintă prescrierea preparatelor anticoagulante, raportată de către 72 (70,58%) medici chirurgi. Tratamentul chirurgical în faza acută a TVS este practicat de 61 (59,8%) dintre participanții la sondaj, pe când tratamentul simptomatic fără administrarea anticoagulantelor (remedii antiinflamatoare non-steroidiene, compresie elastică, medicație topică) utilizează 32 (31,37%) respondenți (din motivul că chestionarul permitea selectarea mai multor opțiuni suma totală depășește 100%). Aproape jumătate dintre chirurgi – 52 (50,98%) au declarat că în practica lor cotidiană apelează doar la un singur tip de tratament al VTF acute, cel mai frecvent – la prescrierea anticoagulantelor. Două abordări curative utilizează 37 (36,27%) participanți la sondaj, iar 13 (12,74%) medici au raportat că utilizează toate cele trei opțiuni de management al VTF, prezentate în chestionar (structura detaliată a tipurilor de tratament este prezentată în figura 5, pagina 67).

Important este de notat, că aproape 1/3 din specialiști – 30 (29,41%), nu utilizează de loc anticoagulante 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%). S-a constatat, că în rândul respondenților care practică intervenții chirurgicale în faza acută a VTF rata chirurgilor cu experiență personală  $\geq 10$  cazuri pe an a fost semnificativ mai mare în comparație cu cea din lotul respondenților care au optat doar pentru tratamentul medicamentos: 29/61 (47,54%) vs 9/41 (21,9%),  $p < 0,05$ . Chirurgii cu volum personal  $< 10$  de cazuri mai frecvent utilizau tratamentul cu anticoagulante decât cei cu experiență mai mare – 49/64 (76,56%) vs 23/38 (60,52%), deși această

diferență nu a fost semnificativă statistic. Durata experienței profesionale nu s-a deosebit între grupurile de respondenți care preferau abordări curative diferite. Așadar, putem observa că specialiștii implicați în mod sistematic în tratamentul pacienților cu VTF mai frecvent recurg la intervenții chirurgicale în faza acută a trombozei.

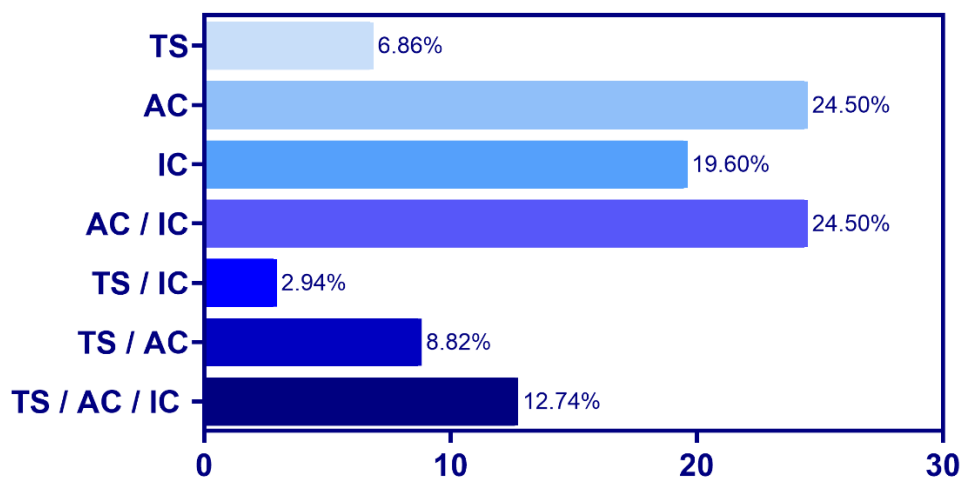


Figura 5. Structura opțiunilor curative pentru VTF acută, utilizate în practica cotidiană a participanților la sondaj (TS – tratament simptomatic, AC – tratament anticoagulant, IC – intervenție chirurgicală)

Un interes practic prezintă analiza detaliată a preferințelor chirurgilor autohtoni în selectarea schemelor de tratament anticoagulant (preparatul, doza și durata de administrare) în caz de TVS. Participanții la sondaj au avut posibilitatea să selecteze unul sau câteva din 6 preparate antitrombotice: heparina nefracționată, heparinele cu masă moleculară mică, fondaparina, rivaroxaban, warfarina și aspirina. Potrivit rezultatelor chestionarelor recepționate heparina sodică este utilizată în majoritatea cazurilor – 91 (89,21%), fiind urmată de heparinele fracționate – 77 (75,49%) și rivaroxaban – 43 (42,15%). Aspirina, warfarina și fondaparina sunt utilizate mai rar și într-un număr aproape identic de cazuri: 28 (27,45%), 22 (21,56%) și 19 (18,62%) răspunsuri, respectiv. Este necesar de subliniat, că 19 (18,62%) respondenți au declarat că utilizează în toate cazurile doar un singur preparat antitrombotic, dintre care: 11 (10,78%) – heparinele cu masă moleculară mică, 3 (2,94%) – rivaroxaban, 2 (1,96%) – heparina sodică, 2 (1,96%) – aspirina și 1 (0,98%) – warfarina. Dintre medicii care lucrează selectiv cu mai multe preparate anticoagulante majoritatea au preferat administrarea heparinelor fracționate și nefracționate – 19 (18,62%) sau alegerea între heparinele fracționate și rivaroxaban – 18 (17,64%).

Referitor la doza preparatelor anticoagulante, utilizate pentru tratamentul VTF acute, 57 (55,88%) respondenți au indicat că, de regulă, prescriu doze curative (identice celor utilizate pentru TVP), 19 (18,62%) – doze intermediare și 14 (13,72%) – doze profilactice (12 participanți au omis întrebarea respectivă în chestionar). 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 (44,11%) specialiști, respectiv. Dintre respondenții care preferă o durată scurtă de tratament 13 (12,74%) indică anticoagulante pentru o săptămână, 17 (16,66%) – 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. Diagrama prezentată în figura 6 demonstrează *pattern*-ul regimurilor de tratament anticoagulant determinat prin intermediul sondajului.

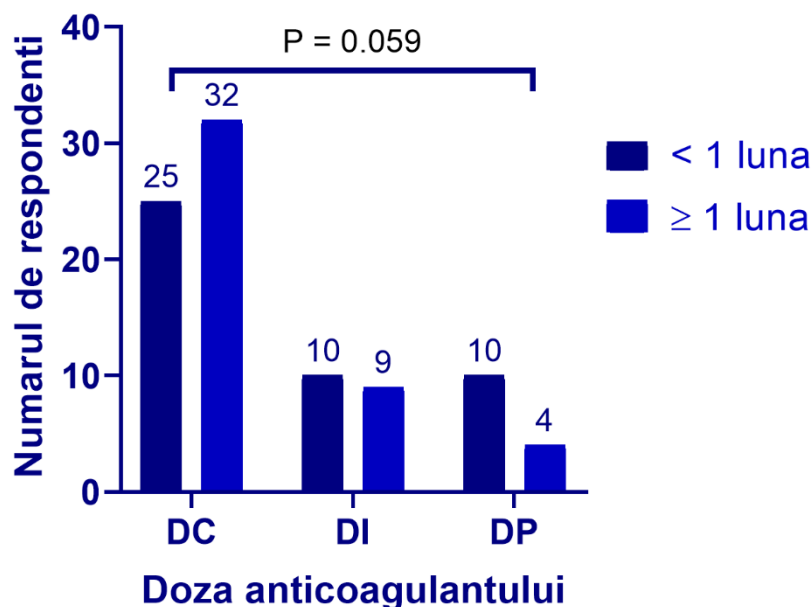


Figura 6. **Rezultatele chestionarului privind regimurile de administrare a tratamentului anticoagulant la bolnavii cu VTF acută** (DC – doza curativă, DI – doza intermediară, DP – doza profilactică)

Precum se observă din figura 3, chirurgii care utilizează doze curative de anticoagulante pentru tratamentul VTF acute preponderent – 32/57 (56,14%) indică aceste preparate pentru o durată mai mare de o lună. Paradoxal, cei care utilizează doar doze profilactice raportează în majoritatea cazurilor – 10/14 (71,42%) prescrierea curei scurte de tratament. Deși diferența evidențiată se află la limita veridicității statistice se observă existența unui grup destul de mare –

42 (41,17%) specialiști, care manifestă o atitudine diametral opusă față de tratamentul anticoagulant: administrarea dozei maxime pe un termen lung – 32 (31,37%) sau administrarea dozei minime pe termen scurt – 10 (9,8%). Evident, că interpretarea acestor răspunsuri trebuie efectuată în contextul unui scenariu clinic concret – motiv pentru care în chestionar au fost incluse patru exemple ale pacienților reali cu VTF.

Din numărul total de participanți în sondaj 75 (73,52%) chirurghi și-au expus opinia cu privire la volumul intervenției chirurgicale practicate de rutină pentru tratamentul VTF în faza acută. Majoritatea absolută a respondenților – 63/75 (84%), au optat pentru intervenție în volum standard pentru maladia varicoasă – deconectarea JSF / JSP, stripping-ul trunchiului safenian și înlăturarea tributarelor venoase modificate varicos. Deconectarea joncțiunilor anatomice cu venele profunde a fost opțiunea chirurgicală preferabilă pentru 8 (10,66%) medici: în 6 cazuri ca procedură izolată și în 2 – în asociere cu flebocenteză și/sau flebectomie. Numai 4 (5,3%) respondenți au optat pentru flebocenteza izolată la nivelul venelor varicoase trombozate. Opiniile specialiștilor referitor la timpul preferat de realizare a intervenției chirurgicale s-au repartizat în modul ce urmează: 38/75 (50,66%) chirurghi au declarat că efectuează operația pe parcursul primelor 24 de ore de la momentul internării pacientului în staționar; 24/75 (32%) – în ziua 2 sau 3 și 13/75 (17,33%) – după mai mult de 72 de ore de la spitalizare.

Un deosebit interes prezintă evidențierea abordului curativ preferabil selectat de către participanții la sondaj în funcție de unele caracteristici clinico-demografice ale pacientului cu VTF acută (vârsta, patologii asociate, durata trombozei) și rezultatele USGD. Rata răspunsurilor înregistrate pentru patru cazuri clinice ilustrate sunt prezentate în tabelul 5.

**Tabelul 5. 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<br>(VTF non-trunculară) | Caz clinic nr.2<br>(VTF tip I<br>VSM) | Caz clinic nr.3<br>(VTF tip II<br>VSM) | Caz clinic nr.4<br>(VTF tip III<br>VSP) |
|--|---|---------------------------------------|--|---|
| Intervenție chirurgicală   | 44 (43,13%)                             | 61 (59,8%)                            | 74 (72,54%) <sup>†</sup>               | 58 (56,86%)                             |
| Tratament AC < 1 lună  | 20 (19,6%)                              | 26 (25,49%)                           | 17 (16,66%)                            | 6 (5,88%)                               |
| Tratament AC ≥ 1 lună  | 10 (9,8%)                               | 7 (6,86%)                             | 9 (8,82%)                              | 33 (32,35%)*                            |
| Tratament simptomatic  | 28 (27,45%)*                            | 8 (7,84%)                             | 2 (1,96%)                              | 5 (4,9%)                                |
| * - p < 0,001 vs celelalte cazuri<br>† - p < 0,05 vs cazurile nr.1 și nr.4<br>AC – anticoagulant |   |                                       |  |   |

După cum se observă din tabel intervenția chirurgicală a fost considerată de către respondenți opțiunea cea mai potrivită în toate cazurile clinice prezentate. Numărul specialiștilor care au pledat pentru tratament chirurgical a fost semnificativ mai mare în VTF acută tip II Verrel-Steckmeier în comparație cu tromboza izolată a tributarelor varicoase și VTF tip I, III. Acest fapt reflectă conceptul chirurgical tradițional, formulat încă la mijlocul secolului trecut, 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. Nu a fost stabilită diferență în numărul respondenților care au preferat tratament chirurgical în cazuri clinice cu vârsta bolnavului mai mică sau mai mare de 60 ani și cu lipsa sau cu prezența comorbidităților: 119/204 (58,33%) vs 118/204 (57,84%) și 61/102 (59,8%) vs 176/306 (57,51%), ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). În mod contrar, acești factori au influențat selectarea duratei administrării anticoagulantelor. În prezența comorbidităților mai mulți respondenți au acordat preferință tratamentului cu durata de o lună și mai mult – 52/95 (54,73%) vs 7/33 (21,21%) în cazul clinic fără patologii asociate ( $p < 0,05$ ). Invers, tratamentul extins a fost selectat mai rar în cazurile cu vârsta bolnavului peste 60 ani: 19/56 (33,92%) vs 40/72 (55,55%), ( $p < 0,01$ ). Putem presupune, că comorbiditățile au fost considerate de către respondenți ca factor de risc pentru extinderea trombozei, pe când vârsta înaintată a bolnavului – se asocia cu un grad elevat de precauție privind potențiale complicații hemoragice ale tratamentului anticoagulant.

Ultima întrebare din chestionar s-a referit la experiența personală a respondenților privind cazurile simptomatice sau fatale de TEAP dezvoltată pe parcursul tratamentului VTF acute. Rata răspunsului pozitiv a fost surprinzător de mare – 26 (25,49%) medici au declarat că își amintesc cel puțin un astfel de caz, majoritatea din aceste evenimente – 16 (15,68%) fiind observate la pacienții tratați medicamentos. Trebuie de menționat faptul, că conform rezultatelor meta-analizei publicate de către Di Mino M.N.D. (2016) prevalența TEAP în rândul bolnavilor cu TVS (inclusiv cea non-varicoasă) constituie în mediu 6,9-8,2% [66]. Divergența observată poate fi explicată prin faptul că USGD a fost implementată relativ nu demult în practica chirurgicală autohtonă și, precum a demonstrat și sondajul actual, nu este utilizată în mod standard. Astfel, cazurile de TEAP menționate de către respondenți puteau să se dezvolte nu doar la pacienții cu VTF izolată ci și la cei cu TVP concomitentă.

În pofida numărului modest de cercetări consacrate VTF acute și nivelului relativ scăzut de dovezi științifice în managementul acestei patologii, cel mai recent Ghid clinic elaborat de Societatea Europeană de Chirurgie Vasculară a inclus 9 recomandări dedicate diagnosticului și tratamentului TVS [119]. Rezultatele sondajului realizat au demonstrat, că recomandarea ghidului

de a efectua USGD în mod standard (gradul IB) potențial este respectată de către peste 82% dintre chirurgii autohtoni. Aproximativ 70% dintre respondenți manifestă complianță cu recomandarea privind administrarea anticoagulantelor la pacienții cu tromboză de lungime > 5 cm, deși doza intermediară (gradul IIB) și durata mai mare de o lună (gradul IB) sunt respectate evident mai rar. În mod contrar, tactica chirurgicală activă pentru VTF, preferată de aproape 60% din medici, contravine cu recomandarea nr. 50 a Ghidului (gradul IIIC) ce poartă un caracter diametral opus.

Particularitățile sistemelor medicale și ale „școlilor” chirurgicale din diferite țări fără echivoc au repercusiuni asupra managementului pacienților, inclusiv celor cu TVS. În acest context prezintă interes analiza comparativă a rezultatelor sondajului actual cu datele obținute în cadrul studiilor similare. La momentul realizării cercetării în surse accesibile de publicații medicale au fost identificate 4 sondaje (2010-2016) care au coincis cu studiul de față după următoarele criterii: (1) chestionar dedicat managementului pacienților cu TVS a membrilor inferioare; (2) prezența întrebărilor cu referință la diagnostic și tratament; (3) includerea chirurgilor în cohorta respondenților. Pentru a prezenta sumar rata răspunsurilor la întrebările din mai multe sondaje cu număr variabil de participanți cu ajutorul soft-ului MetaXL v5.3 (EpiGear International, Sunrise Beach, Australia) a fost efectuată meta-analiza datelor publicate și s-au calculat intervalele de încredere pentru proporții, corelate la dimensiunea efectului combinat (*pooled effect size*). Ținând cont de heterogenitatea rezultatelor între studii și volumul relativ mic al eșantioanelor calculele au fost efectuate utilizând modelul statistic cu efecte aleatorii (*random-effect model*). Datele privind rata utilizării dozelor curative, intermediare și profilactice de anticoagulate în tratamentul TVS au fost raportate doar în cadrul sondajului realizat de Karathanos C. *et al.* (2016) și, respectiv, nu au fost supuse meta-analizei. Rezultatele comparative se prezintă în tabelul 6 (pagina 72).

Conform datelor prezentate în tabel se observă că în comparație cu participanții în sondajele internaționale chirurgii autohtoni semnificativ mai rar se abțin de efectuarea USGD la bolnavii cu TVS. Deși rata specialiștilor din Moldova care practică intervenție chirurgicală în faza acută a VTF este mai mare cu aproximativ 20% față de alte sondaje, această diferență nu a demonstrat semnificație statistică datorită neomogenității sondajelor internaționale și, respectiv, intervalului de încredere foarte vast. Important este de notat, că în cadrul acestor intervenții chirurgii autohtoni preferă realizarea volumului complet al operației (crosectomie și stripping safenian) în timp ce respondenții din alte țări de patru ori mai frecvent recurg la deconectarea izolată a JSF / JSP. Compararea sondajelor a demonstrat o rată similară de utilizare a preparatelor anticoagulate pentru tratamentul bolnavilor cu VTF, însă nu și a regimurilor de administrare a acestora. O

proporție semnificativ mai mare a chirurgilor autohtoni utilizează în caz de VTF doze ale anticoagulantelor identice cu cele recomandate bolnavilor cu TVP.

**Tabelul 6. Compararea rezultatelor sondajelor privind managementul trombozei venoase superficiale**

| Indicator  | Sondajul autohton, %<br>(95% CI), [29] | Sondajele<br>internaționale, % (95%<br>CI), [70, 125, 133, 170] | Valoarea<br>P |
|--|--|---|---------------|
| Refuzul de a efectua USGD                              | 7,84 (3,82-14,93)<br>n = 102           | 17,41 (14,9-42,16)<br>n = 666                                   | < 0,05        |
| Practicarea tratamentului<br>chirurgical în faza acută | 59,8 (50,09-68,8)<br>n = 102           | 36,02 (0,96-81,95)<br>n = 666                                   | NS            |
| Efectuarea crosectomiei fără<br>stripping safenian     | 10,66 (5,26-19,9)<br>n = 75            | 42,97 (19,08-68,54)<br>n = 144                                  | < 0,05        |
| Tratament fără prescrierea AC                          | 29,41 (21,32-38,9)<br>n = 102          | 31,63 (0-84,47)<br>n = 666                                      | NS            |
| Utilizarea dozei curative de<br>AC                     | 55,88 (46,2-65,13)<br>n = 102          | 36,57 (29,79-43,93)<br>n = 175                                  | < 0,05        |
| Utilizarea dozei intermediare<br>de AC                 | 18,62 (12,18-27,35)<br>n = 102         | 30,29 (23,95-37,47)<br>n = 175                                  | < 0,05        |
| Utilizarea dozei profilactice<br>de AC                 | 13,72 (8,23-21,85)<br>n = 102          | 24 (18,25-30,87)<br>n = 175                                     | < 0,05        |
| Administrarea AC pe durata <<br>1 lună                 | 44,11 (34,87-53,8)<br>n = 102          | 21,19 (10,6-34,08)<br>n = 666                                   | < 0,05        |
| AC – anticoagulante                                    |  |   |               |

Rata specialiștilor din Moldova care pledează pentru doze intermediare sau profilactice este aproape cu 10% mai mică în comparație cu sondajele internaționale. Viceversa, în studiul de față durata scurtă (până la o lună) a tratamentului anticoagulant a fost menționată ca opțiune preferabilă de două ori mai frecvent. Considerăm, că această tendință se explică, cel puțin parțial, prin lipsa acoperirii tratamentului anticoagulant la etapa ambulatorie de către asigurarea medicală obligatorie.



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

Precum s-a demonstrat în subcapitolul precedent opiniile chirurgilor privind diagnosticul și tratamentul TVS sunt foarte variabile, uneori chiar contradictorii, iar gradul de complianță al specialiștilor cu recomandările ghidurilor existente este suboptimal. În aceste condiții este logic de presupus că selectarea unei tactici curative anumite, ca regulă, are un caracter empiric. Deși rezultatele sondajului nostru reflectă poziția actuală a societății chirurgicale din Republica Moldova față de managementul VTF acute, datele obținute nu sunt suficiente pentru a evidenția factorii cu potențial impact asupra procesului de luare a deciziilor clinice în condiții reale de activitate cotidiană. Pentru rezolvarea acestui obiectiv a fost efectuată studierea criteriilor ce pot determina alegerea unui din două posibile aborduri terapeutice în caz de VTF: tratamentul medical vs intervenția chirurgicală urgentă. Convențional factorii analizați au fost divizați în trei grupe: factori „specialist-specifici”, factori „pacient-specifici” și cei caracteristici patologiei studiate – factori „VTF-specifici”.

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 (55,64%) vs 16 (24,24%) 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. Deși aceste date nu sunt absolut identice cu rezultatele sondajului prezentate anterior, per general respectivele reflectă tendința chirurgilor cu experiență și activitate mai mare să recurgă mai frecvent la tratamentul operator al VTF acute. Metodologia studiului nu permite stabilirea cauzelor acestui fenomen și putem doar presupune că similar cu situația din alte domenii ale chirurgiei decizia operatorului este bazată pe perceperea individuală a balanței riscurilor și beneficiilor [193]. Chirurgii cu experiență mai mare și abilități profesionale formate conform canoanelor clasice ale chirurgiei venoase contează pe „radicalitatea” tratamentului chirurgical și atribuie mai multe riscuri tratamentului medicamentos. Viceversa, specialiștii tineri sau cei cu volum personal de cazuri mai mic pot considera tratamentul non-invaziv ca unul mai sigur și inofensiv.

Evaluarea impactului factorilor demografici asupra deciziei referitoare la tactica curativă a inclus genul și vârsta pacientului, statutul nutrițional reflectat prin IMC și prezența maladiilor asociate. Bolnavii de gen feminin au constituit majoritatea în ambele grupe: 52/85 (61,17%) în lotul chirurgical și 75/105 (71,42%) 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 (49,52%) în lotul conservativ *vs* 59 (25-75% IQR 50,5-64,5) ani și 34 (40%) în lotul chirurgical ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). Deși obezitatea reprezintă un factor bine cunoscut de risc pentru complicații venoase tromboembolice, inclusiv cele postoperatorii, pacienții la care a fost aplicată tactica chirurgicală au avut valoare mediană a IMC veridic mai mare față de cei tratați medicamentos: 29,98 (25-75% IQR 27,01-32,6) *vs* 27,68 (25-75% IQR 24,85-30,47), 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 conservator – 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 conservator și chirurgical: 0 (25-75% IQR 0-1) *vs* 1 (25-75% IQR 0-1) și 2 (25-75% IQR 0-2) *vs* 2 (25-75% IQR 0-2), respectiv ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). 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.

Este logic de presupus, că cea mai mare valoare în luarea deciziei clinice privind opțiunea de tratament al pacientului ar putea avea factorii definiți în cadrul studiului dat ca „VTF-specifici”: severitatea semnelor și simptomelor TVS, rezultatele USGD privind gradul de extindere a procesului trombotic și, nu în ultimul rând, caracteristicile clinico-imagistice ale maladii varicoase propriu-zise. Din manifestările locale tipice ale VTF acute (durerea, hiperemia cutanată și indurația țesuturilor moi adiacente venei afectate) numai severitatea sindromului algic a demonstrat diferență statistic semnificativă între lotul conservator și chirurgical, valoarea mediană conform 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)  $\text{cm}^2$  și 33,4 (25-75% IQR 17,5-66,7)  $\text{cm}^2$  – în lotul conservator *vs* 80,6 (25-75% IQR 38,7-116,8)  $\text{cm}^2$  și 31,9 (25-75% IQR 14,9-49,9)  $\text{cm}^2$  – în lotul chirurgical ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). 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 7 (pagina 75).

**Tabelul 7. Caracteristici ultrasonografice ale procesului trombotic la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical**

| Indicator                             | Lotul conservator<br>(n = 110) | Lotul chirurgical<br>(n = 85) | Valoarea<br>P |
|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------|
| VTF bilaterală, n (%) <sup>*</sup>    | 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            |
| <sup>*</sup> – <i>per</i> pacient     |                                |                               |               |

După cum se observă din tabel, localizarea anatomică a procesului trombotic în sistemul venos superficial al membrelor inferioare 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. Deși în lotul chirurgical distanța de la apexul trombotic până la JSF / JSP a fost relativ mai mică, iar protruzia trombului în venele profunde în caz de VTF tip III – ceva mai mare în comparație cu lotul conservator, diferența nu a atins pragul de semnificație statistică. În acest mod, constatăm că însuși faptul implicării trunchiului safenian dar nu și gradul de extindere a maselor trombotice influențează decizia chirurgului în favoarea tratamentului operator.

Luând în considerație faptul că la toți pacienții incluși în cercetare TVS s-a dezvoltat pe fondalul varicelor preexistente particularitățile bolii varicoase și severitatea simptomelor insuficienței venoase cronice teoretic pot fi luate în calcul de către medic în procesul selectării tacticii optime de tratament al VTF. Pentru testarea acestei ipoteze a fost efectuată analiza comparativă între loturile chirurgical și conservator a următorilor indicatori: durata maladiei varicoase, rata cazurilor de VTF dezvoltate pe fondalul varicelor recidivante, structura claselor

clinice conform CEAP, valoarea mediană a scorului VCSS, diametrul JSF conform USGD, ponderea pacienților cu maladie varicoasă sau flebectomie în anamneză la nivelul membrului inferior contralateral (tabelul 8).

**Tabelul 8. Caracteristici clinico-imagistice ale maladii varicoase preexistente la pacienții din lotul conservator și lotul chirurgical**

| Indicator  | Lotul conservator<br>(n = 110) | Lotul chirurgical<br>(n = 85) | Valoarea<br>P |
|--|--------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Durata maladii varicoase (ani)                         | 15 (IQR 10-20,7)               | 14 (IQR 10-20)                | NS            |
| Maladia varicoasă recurentă i/l, n (%)                 | 9 (8,18%)                      | 7 (8,23%)                     | NS            |
| Clasa clinică C2-3, n (%)                              | 104 (94,54%)                   | 79 (92,94%)                   | NS            |
| Scorul VCSS (puncte)                                   | 3 (IQR 3-4)                    | 3 (IQR 3-4)                   | NS            |
| Diametrul JSF (mm)                                     | 12 (IQR 10-12)                 | 12 (IQR 10-14,5)              | NS            |
| Maladia varicoasă c/l, n (%) <sup>*</sup>              | 6 (5,71%)                      | 3 (3,52%)                     | NS            |
| Flebectomia c/l în anamneză, n (%)                     | 2 (1,9%)                       | 6 (7,05%)                     | NS            |
| i/l – ipsilateral cu VTF<br>c/l – contralateral cu VTF |                                |                               |               |

Rezultatele cercetării nu au demonstrat diferențe statistic semnificative între loturi și, respectiv, nu au evidențiat influența caracteristicilor maladii varicoase asupra deciziei privind conduita pacientului. Așadar, în condițiile analizei univariaționale valoare veridică din punct de vedere statistic au demonstrat doar următorii factori: statutul nutrițional al pacientului, severitatea sindromului algic provocat de VTF, localizarea trombozei pe traiectul trunchiului safenian și experiența profesională al chirurgului. Trei dintre acești 4 factori și-au păstrat semnificația în condițiile unui model statistic multivariațional construit prin utilizarea metodei de regresie logistică binară (tabelul 9, pagina 77).

Datele obținute în modelul multivariațional confirmă că cea mai puternică influență asupra deciziei medicului de a opera un pacient cu VTF acută deține factorul „specialist-specific”, în cazul de față – durata activității profesionale ce indirect reflectă experiența personală și modul de gândire clinică 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. La pacienții cu orice grad de obezitate și în cazul implicării trunchiului safenian (dar nu și a joncțiunilor cu venele profunde) șansele de a primi o

decizie în favoarea tratamentului operator sunt duble față de cele în cazurile bolnavilor la care nu se atestă factorii enumerați.

**Tabelul 9. 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 $\geq 10$ 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)    |
| Procentajul cazurilor determinate corect – 69,7% |                              |            |                            |
| Indicele Hosmer-Lemeshow = 0,74                  |                              |            |                            |
| Criteriul „pseudo” $R^2$ Nagelkerke = 0,204      |                              |            |                            |

Rezultatele analizei statistice prezentate mai sus ar trebui interpretate ținând cont de faptul, că decizia finală privind tratamentul chirurgical sau medicamentos al VTF acute a fost întotdeauna luată în comun de către medicul curant și pacientul. Este evident, că pacienții care în pofida argumentelor aduse de către chirurg în favoarea intervenției chirurgicale refuzau tratamentul operator – au fost supuși metodelor medicale și viceversa. În același timp trebuie de menționat faptul, că majoritatea absolută a bolnavilor incluși în studiu – 181 (95,26%) au avut o opinie neutră referitoare la conduita curativă, delegând astfel dreptul de decizie medicului curant. Opinie categorică în favoarea tratamentului medicamentos au expus doar 6 (3,15%) pacienți și numai 3 (1,57%) – în favoarea intervenției chirurgicale. După excluderea datelor acestor bolnavi din analiza multivariațională valorile ratelor de probabilitate calculate anterior nu au suferit modificări esențiale (rezultatele analizei repetate nu sunt prezentate).

Analiza *pattern*-urilor de management al TVS în cadrul studiului de față ar fi fost incompletă fără evaluarea criteriilor de selectare a pacienților cu VTF pentru tratament medical în condiții de ambulator. Trebuie de menționat faptul, că majoritatea absolută a bolnavilor cu VTF tratați medicamentos în cadrul studiilor științifice internaționale au administrat preparatele anticoagulante la domiciliu sau în oficii medicale [11, 19, 60]. În același timp, în toate trialurile respective implicarea JSF / JSP în tromboză (distanța între apexul trombului și joncțiune  $< 3$  cm) a servit drept criteriu de excludere. În cadrul cercetării actuale nu au fost spitalizați în staționar 37

(35,23%) din 105 pacienți tratați medicamentos. În continuare sunt prezentate rezultatele analizei uni- și multivariaționale a factorilor asociați cu decizia chirurgului de a trata pacientul în condiții de ambulator.

Similar cu procedura de selectare între conduita curativă chirurgicală și cea terapeutică, medicii cu experiență mai mare au fost mai rezervați în privința tratamentului pacienților în regim ambulator. Din totalitatea pacienților cu VTF atribuiți lotului conservator chirurgii cu experiența  $\geq 10$  ani s-au abținut de la spitalizare doar în cazurile a 10/55 (18,18%) bolnavi – semnificativ mai rar în comparație cu colegii cu experiență mai redusă care au practicat tratamentul ambulator în 27/50 (54%) cazuri ( $p < 0,001$ ). Analiza comparativă a caracteristicilor demografice ale pacienților tratați medicamentos în staționar sau în condiții ambulatorii nu a demonstrat diferențe semnificative statistic legate de vârsta bolnavilor – 63 (25-75% IQR 45,5-68,75) vs 58 (25-75% IQR 45-65) ani; valoarea mediană a IMC – 27,72 (25-75% IQR 25,44-31,24) vs 27,04 (25-75% IQR 24,03-29,09) și rata persoanelor cu obezitate gr. I-III – 18/68 (26,47%) vs 9/37 (24,32%), respectiv ( $p > 0,05$  în toate cazurile). În același timp numărul maladiilor concomitente a fost veridic mai mare la pacienții în cazurile cărora medicul curant a optat pentru spitalizare în secția chirurgicală – 2 (25-75% IQR 0-3) patologii vs 0 (25-75% IQR 0-1) la cei tratați ambulator ( $p < 0,0001$ ). Severitatea comorbidităților reflectată prin valoarea mediană a indicelui Charlson, la fel, a fost mai mare la bolnavii spitalizați – 2 (25-75% IQR 0-3) vs 1 (25-75% IQR 0-2), însă diferența a fost la limitele pragului veridicității ( $P = 0,06$ ).

În tabelul 10 (pagina 79) sunt prezentate datele clinico-anamnestice și rezultatele examenului USGD la pacienții din lotul conservator tratați inițial în secțiile chirurgicale sau exclusiv în regim ambulator. După cum se observă, nici durata trombozei venoase și nici severitatea manifestărilor clinice locale nu au influențat selectarea condițiilor de tratament, valorile mediane ale variabilelor respective fiind aproape identice în ambele sub-loturi. Este explicabilă predominarea statistic ne semnificativă a cazurilor de VTF acută non-trunculară în rândul pacienților tratați în ambulatoriu, această formă a trombozei fiind tradițional considerată „benignă” din punct de vedere al riscului complicațiilor tromboembolice. Din mai multe caracteristici imagistice ale VTF acute (tipul în acord cu clasificarea Verrel-Steckmeier, lungimea totală a segmentului venos trombozat, distanța de la apexul trombului până la JSF / JSP) doar valoarea mediană a lungimii trombului în centimetri a fost veridic mai mare la bolnavii spitalizați. Compararea statistică a gradului de protruzie a trombului în venele profunde nu a fost posibilă din motivul prezenței doar a unui singur caz de VTF tip III Verrel-Steckmeier în sub-lotul bolnavilor ambulatori.

**Tabelul 10. Datele clinice și rezultatele examenului USGD la pacienții din lotul conservator tratați în condiții de staționar sau în regim ambulator**

| Indicator                                  | Bolnavi spitalizați<br>(n = 68) | Bolnavi ambulatori<br>(n = 37) | Valoarea<br>P |
|--|---------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Durata de la debutul VTF (zile)            | 6 (IQR 3-9,5)                   | 7 (IQR 5-10)                   | NS            |
| Severitatea durerii (puncte VAS)           | 7 (IQR 5-8)                     | 7 (IQR 5-8)                    | NS            |
| Suprafața hiperemiei (cm <sup>2</sup> )    | 76,8 (IQR 47,8-<br>125,4)       | 65,31 (IQR 27,05-<br>148)      | NS            |
| Suprafața infiltratului (cm <sup>2</sup> ) | 43,6 (IQR 24,4-<br>70,7)        | 31,75 (IQR 15,78-<br>54,48)    | NS            |
| VTF non-trunculară, n (%)                  | 39 (57,35%)                     | 26 (70,27%)                    | = 0,2         |
| VTF tip I Verrel-Steckmeier, n (%)         | 11 (16,17%)                     | 4 (10,81%)                     | NS            |
| VTF tip II Verrel-Steckmeier, n (%)        | 12 (17,64%)                     | 6 (16,21%)                     | NS            |
| VTF tip III Verrel-Steckmeier, n (%)       | 5 (7,35%)                       | 1 (2,7%)                       | NS            |
| Lungimea trombului (cm)                    | 35 (IQR 25-50)                  | 25 (IQR 12,5-40)               | < 0,05        |
| Distanța tromb – JSF/JSP (cm)              | 27,5 (IQR 4-50)                 | 30 (IQR 11,25-45)              | NS            |

Astfel, la prima etapă au fost identificați 5 factori cu posibilă influență asupra deciziei medicului curant privind tratamentul ambulator al pacientului cu VTF: experiența de activitate chirurgicală  $\geq 10$  ani, tromboza non-trunculară, lungimea mai mică a segmentului venos afectat, numărul maladiilor concomitente și valoarea indicelui comorbidităților Charlson mai mari. Deși valorile criteriului *p* determinate pentru VTF non-trunculară și indicele Charlson au fost la limita acceptată pentru includerea în analiza multivariațională există o corelare a acestor variabile cu lungimea trombului și cu numărul comorbidităților, respectiv. Pentru a evita fenomenul de multicolinearitate în modelul de regresie logistică au fost incluși doar trei factori – experiența de muncă, lungimea trombozei și numărul bolilor asociate (tabelul 11, pagina 80).

În condițiile analizei prin regresie logistică lungimea segmentului venos trombozat nu a demonstrat asociere cu decizia chirurgului privind regimul de tratament al pacientului cu VTF. Unicul factor „pacient-specific” cu influență statistic semnificativă în acest sens rămâne a fi prezența maladiilor asociate. Simultan cu creșterea numărului de comorbidități șansele bolnavului cu VTF acută de a fi tratat în condiții de ambulator se micșorează cu aproximativ 58%. Identic cu rezultatele modelului multivariațional, construit pentru evaluarea deciziei în favoarea intervenției chirurgicale, un factor cu impact important a fost experiența medicului specialist.

Tabelul 11. Factorii independenți asociați cu decizia clinică în favoarea tratamentului în condiții de ambulator (analiză multivariațională)

| Factorul analizat                                | Coeficientul de regresie (B) | Valoare P | Rata de probabilitate (OR) |
|--|------------------------------|-----------|----------------------------|
| Experiența chirurgicală $\geq 10$ ani            | 1,177                        | < 0,05    | 3,24 (95% CI 1,33-7,91)    |
| Boli asociate (per număr)                        | -0,855                       | = 0,008   | 0,42 (95% CI 0,22-0,8)     |
| Lungimea trombului (per cm)                      | -0,002                       | = 0,12    | 0,99 (95% CI 0,99-1)       |
| Procentajul cazurilor determinate corect – 68,8% |                              |           |                            |
| Indicele Hosmer-Lemeshow = 0,44                  |                              |           |                            |
| Criteriul „pseudo” $R^2$ Nagelkerke = 0,274      |                              |           |                            |

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.

Astfel, rezultatele sondajului realizat între membrii Asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova demonstrează heterogenitatea semnificativă a opțiunilor curative aplicate la pacienții cu VTF acută și divergența acestora cu recomandările Ghidurilor actuale internaționale, în special cu referire la durata tratamentului anticoagulant. În comparație cu alte țări *pattern*-ul autohton de management al trombozei venoase superficiale se caracterizează prin abordare mai „agresivă”: realizarea frecventă a tratamentului operator în faza acută a trombozei (59,8%), volumul lărgit al intervenției chirurgicale (84%) și utilizarea dozelor curative de preparate anticoagulante (55,88%). Decizia chirurgului în favoarea intervenției chirurgicale în faza acută al VTF, la fel ca și selectarea regimului ambulator de tratament medical, au caracter empiric, fiind influențate semnificativ ( $OR > 3$ ) de experiența personală a specialistului. Obezitatea ( $OR = 2,23$ ), tromboza trunchiului safenian fără implicarea joncțiunilor cu venele profunde ( $OR = 2,31$ ) și numărul comorbidităților ( $OR = 0,42$ ) reprezintă factori cu impact veridic asupra procesului decizional.



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

### 4.1. Analiza particularităților manifestărilor clinice ale varicotromboflebitei acute

Simptomatologia VTF acute este bine cunoscută și în majoritatea cazurilor permite stabilirea diagnosticului corect doar în baza examenului clinic al pacientului. Manifestările tipice locale includ: durerea la nivelul venelor afectate, hiperemia tegumentelor adiacente, infiltrația țesuturilor moi perivenoase și cordonul venos palpabil sau incompresibilitatea varicelor trombozate, pe când simptomele generale fie lipsesc, fie se reduc la subfebrilitate și fatigabilitate ușoară [79, 124, 199]. În același timp, interrelațiile semnelor clinice cu caracteristicile procesului patologic la nivelul sistemului venos superficial sunt studiate insuficient, la fel ca și valoarea acestora în selectarea conduitei optime de tratament și prognozarea evoluției maladiei.

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. În funcție de definiția valorilor scalei VAS elaborată de către Boonstra A.M. *et al.* (2014) în lotul general de studiu durerea slabă (0,1-3,8) a fost înregistrată la 15 (7,89%) pacienți, durerea moderată (3,9-5,7) – la 33 (17,36%) și durerea puternică (5,8-10) – la 135 (71,05%), respectiv (valorile VAS inițiale au fost omise la 7 bolnavi) [24]. Conform datelor unui studiu efectuat recent, valoarea medie a scalei VAS pentru durerea înregistrată la bolnavii cu formă distală a TVP constituie  $4,6 \pm 2,5$  [189]. Într-o altă cercetare realizată la pacienții cu insuficiență venoasă cronică severă supuși intervenției de stentare a venelor iliace severitatea preoperatorie a durerii a fost 3,7 (0-9) puncte și doar 41% de bolnavi a avut  $VAS \geq 5$  [168]. Astfel, putem observa că în majoritatea cazurilor TVS se asociază cu un sindrom algic exprimat, severitatea durerii fiind mai mare decât în cazul altor afecțiuni flebologice comune.

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 episodului de VTF în zile și severitatea durerii conform scalei VAS:  $r_s = -0,62$  (95% CI -0,7 – -0,52),  $p < 0,0001$ . Conform modelului de regresie liniară cu fiecare zi trecută de la debutul trombozei chiar și fără aplicarea oricărui tratament severitatea durerii se micșorează cu 0,33 puncte VAS (figura 7). Ar fi logic de presupus, că severitatea durerii reflectă evoluția

procesului trombotic și a celui de inflamație aseptică care implică nu doar vena propriu-zisă, dar și țesuturile moi perivenoase. În același timp s-a observat că severitatea durerii la pacienții cu tromboza trunchiului safenian și la cei cu formă non-trunculară a VTF acute este practic identică: 7 (25-75% IQR 5-8) vs 7 (25-75% IQR 6-8) puncte VAS ( $p > 0,05$ ), iar corelația între volumul trombozei și valorile VAS este aproape nulă:  $r_s = -0,09$ , ( $p > 0,05$ ). Mai mult ca atât, valorile medii ale markerilor direcți ai inflamației (PCR, fibrinogenul) și celor derivați din analiza generală a sângelui (NLR, PLR, LMR, SII) determinați în prima și în a doua săptămână de la debutul bolii nu s-au deosebit statistic și nu au demonstrat corelație cu severitatea sindromului algic (datele nu sunt prezentate).

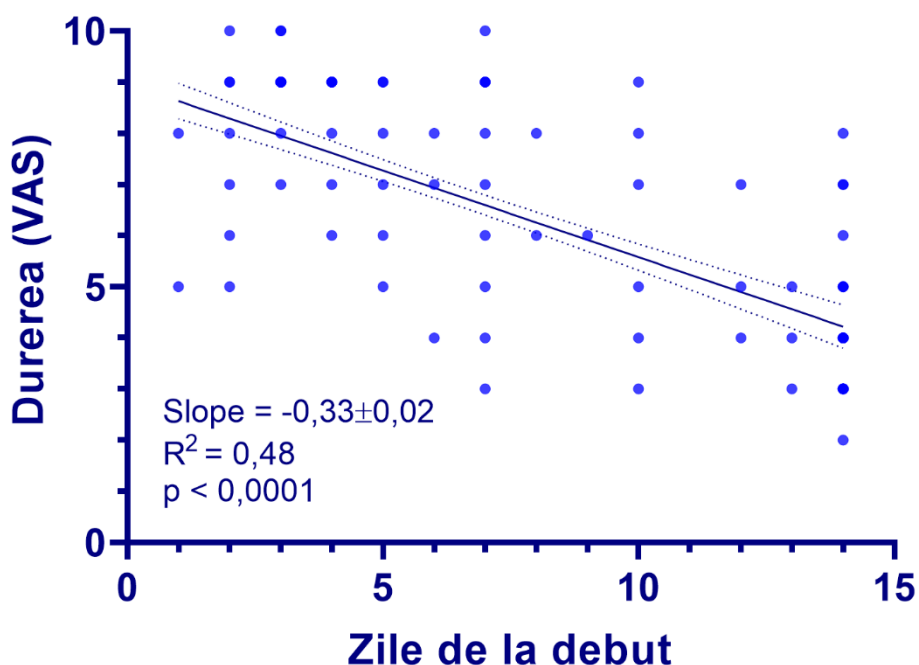


Figura 7. **Diagrama de dispersie și curba de regresie liniară pentru corelația între severitatea sindromului algic conform scalei VAS și durata de la debutul VTF acute** (liniile punctate demonstrează intervalul de încredere de 95%)

În acest mod putem conchide că severitatea durerii provocate de VTF acută este invers proporțională timpului de la debutul maladiei și nu este dependentă de extinderea trombozei și gradul de exprimare a reacției inflamatorii. În context practic aceasta ar însemna că: (1) în prima săptămână a bolii peste 2/3 dintre bolnavi prezintă durere puternică, fapt ce indică necesitatea administrării remediilor analgezice și / sau decompresiei chirurgicale a varicelor trombozate; (2) severitatea durerii până la inițierea tratamentului nu reflectă gradul de afectare a sistemului venos

superficial; (3) diminuarea spontană a sindromului algic nu indică asupra rezolvării procesului patologic și nu poate fi considerată ca criteriu de sistare a tratamentului medicamentos.

Hiperemia tegumentelor deasupra venelor superficiale trombozate a fost prezentă la nivelul a 155/195 (79,48%) membre inferioare cu VTF acută. În mod așteptat durata de la debutul trombozei a fost semnificativ mai mică la pacienții cu acest semn prezent – 5 (25-75% IQR 3-7) zile *vs* 10 (25-75% IQR 7-14) zile la bolnavii fără hiperemie cutanată ( $p < 0,0001$ ). De menționat, că în 31 (15,89%) 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 (20,68%).

În unul dintre ghidurile clinice contemporane consacrate TVS este menționat că limita reală a trombozei în trunchiul VSM, determinată cu ajutorul USGD, de regulă este situată cu 10-15 cm mai proximal decât limita hiperemiei cutanate [212]. În studiul de față distanța între limita proximală a zonei de hiperemie și apexul trombului în trunchiul safenian principal sau accesoriu a variat de la 3,0 până la 16 cm, fiind în mediu 11 (25-75% IQR 10-13,25) cm – ce confirmă datele publicate anterior. Așadar, prezența hiperemiei tegumentelor la nivelul coapsei bolnavului cu VTF acută nu poate nici confirma și nici infirma implicarea trunchiului safenian proximal. Pe de altă parte, la pacienții cu cordon venos palpabil pe traiectul anatomic al trunchiului safenian, în condiții de indisponibilitate temporară a examenului imagistic, se poate presupune că limita proximală a trombozei este aproximativ cu 10 cm mai proximal de marginea ariei de hiperemie.

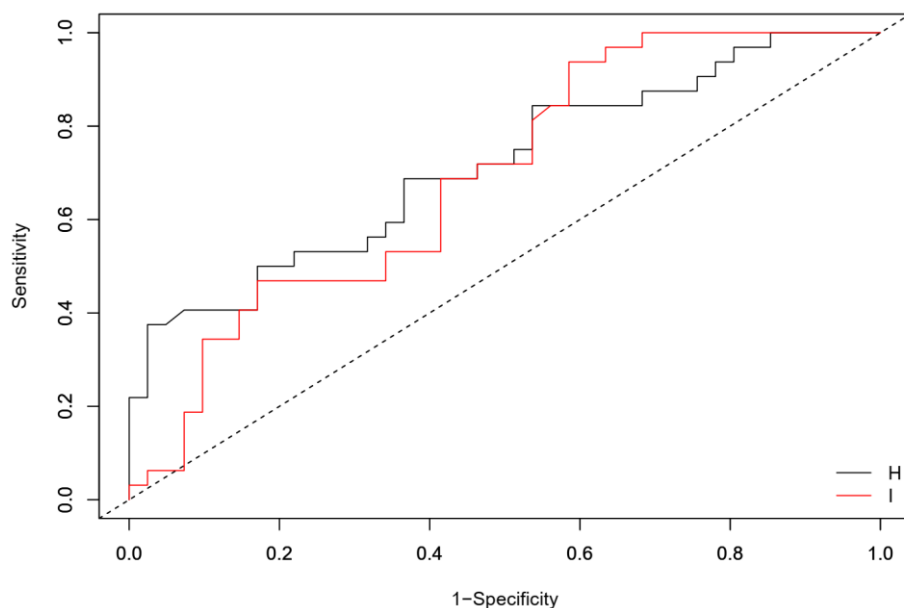
Suprafața ariei de hiperemie cutanată determinată prin analiza imaginilor digitale ale membrului afectat a variat de la 8,2 până la 364,6 cm<sup>2</sup>, valoarea mediană constituind 72,8 (25-75% IQR 36,5-123,9) cm<sup>2</sup>. La pacienții cu tromboza trunchiului safenian de orice lungime mediana suprafeței hiperemiei a depășit veridic valoarea respectivă determinată la bolnavii cu VTF non-trunculară – 104,9 (25-75% IQR 60,45-158,5) cm<sup>2</sup> *vs* 65,01 (25-75% IQR 29,25-97,35) cm<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ . Rata cazurilor de VTF trunculară a fost semnificativ mai mare în sublotul pacienților cu suprafața hiperemiei  $\geq 100$  cm<sup>2</sup> – 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 cm<sup>2</sup> 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 (95,89%) cazuri. Suprafața zonei de indurație a variat de la 2,9 până la 208,4 cm<sup>2</sup>, constituind în mediu 33,15 (25-75% IQR 16,75-61,95) cm<sup>2</sup>. Deși valoarea mediană a suprafeței infiltratului inflamator perivenos a fost aproximativ de 2 ori mai mică decât cea a hiperemiei cutanate, aceste variabile în mod previzibil au demonstrat o intercorelație foarte puternică –  $r_s = 0,89$  (95%CI 0,84-0,93), p < 0,0001. 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) cm<sup>2</sup> vs 27,4 (25-75% IQR 13,3,25-48,5) cm<sup>2</sup>, p < 0,001.

Diferențele statistic veridice între suprafețele zonelor de hiperemie cutanată și indurație a țesuturilor moi la bolnavii cu formele trunculare și non-trunculare de VTF au servit drept argument pentru evaluarea puterii discriminatorii a acestor semne clinice caracteristice. Cu acest scop au fost construite curbele ROC (figura 8, pagina 85), ce în ambele cazuri au demonstrat performanță diagnostică acceptabilă: AUC pentru hiperemie a constituit – 0,714 ± 0,06 (95%CI 0,594-0,834), iar pentru indurație – 0,69 ± 0,06 (95%CI 0,57-0,811), diferența între valori fiind statistic nesemnificativă.

Analiza coordonatelor curbelor ROC după metoda Youden a permis determinarea dimensiunilor modificărilor patologice ce manifestă o performanță diagnostică optimală: 151,7 cm<sup>2</sup> – pentru suprafața hiperemiei și 16,8 cm<sup>2</sup> – pentru suprafața indurației. Trebuie de menționat, că în pofida valorilor aproape identice ale AUC semnele clinice evaluate au avut un rol complementar în diagnosticarea trombozei trunchiului safenian. Zona hiperemiei mai mare de nivelul *cut-off* indicat mai sus a demonstrat o valoare predictivă pozitivă de 92,3% (sensibilitate – 37,5%, 95%CI 21,1-56,3; specificitate – 97,6%, 95%CI 87,1-99,9), în timp ce aria indurației mai mică de limita determinată – o valoare predictivă negativă de 89,5% (sensibilitate – 93,8%, 95%CI 79,2-99,2; specificitate – 41,5%, 95%CI 26,3-57,9). În această ordine de idei, în cazul indisponibilității temporare a examenului USGD evaluarea în ansamblu a suprafeței ariilor de hiperemie și indurație a țesuturilor moi provocate de VTF poate oferi o informație importantă pentru luarea deciziei clinice.



**Figura 8. Curbele ROC pentru valoarea diagnostică a semnelor clinice: hiperemia cutanată (H) și indurația țesuturilor moi (I) în predicția extinderii trombozei în trunchiul safenian**

Finalizând analiza semiologiei VTF acute trebuie de menționat, că majoritatea pacienților la momentul includerii în studiu au avut temperatură corporală normală. Numai 11 (5,78%) bolnavi au manifestat subfebrilitate, cu valori între 37,3 – 37,6°C. Astfel, febra nu este caracteristică pacienților cu TVS dezvoltată pe fondalul maladiei varicoase și în cazul unui pacient febril trebuie suspectată o altă cauză a temperaturii elevate. Per general, datele obținute în cercetarea curentă sunt în concordanță cu rezultatele altor lucrări științifice dedicate manifestărilor clinice ale VTF, fiind observate însă și unele diferențe care, probabil, se explică prin caracterul subiectiv al acuzelor pacientului și anumite variabilități în determinarea și interpretarea simptomelor de către examinator. În studiul realizat de către Tsukanov Y.T. *et al.* (2015) pe un lot constituit din 65 de bolnavi cu VTF acută durerea și prezența infiltratului inflamator perivenos au fost înregistrate în 100% cazuri – rezultate aproape identice cu datele prezentului studiu. Ceva mai mare a fost rata pacienților cu subfebrilitate – 13,8%, însă la fel nu au fost observate cazuri cu febră înaltă [241]. Spre regret, autorul nu raportează frecvența diagnosticării hiperemiei cutanate și nici durata medie de la debutul bolii. Într-o altă lucrare, publicată de către Falcinelli E. *et al.* (2017) atât rata bolnavilor cu sindrom dolo prezent la momentul adresării – 88%, cât și severitatea durerii după VAS – 4,8 (95%CI 4,4-5,2) au fost mai mici în comparație cu rezultatele obținute în cercetarea de față [82]. La fel, aproximativ cu 10% mai mică a fost și rata cazurilor cu hiperemie

cutanată – 69% și indurație perivenoasă palpabilă – 88%. Ținând cont de durata medie practic identică de la debutul maladiei înregistrată în ambele studii – 6,45 (95%CI 5,6-7,2) și, respectiv, 6,7 (95%CI 6,1-7,2) zile, divergența menționată poate fi explicată doar prin faptul că 32% din pacienții incluși în lucrarea lui Falcinelli E. au avut tromboza venelor non-varicoase asociată de regulă cu simptomatologie mai puțin exprimată.

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

Examenul imagistic al sistemului venos prin USGD reprezintă standardul de referință în diagnosticul TVP și TVS. Conform design-ului elaborat în cadrul studiului actual USGD s-a efectuat la toți pacienții în momentul înrolării în cercetare. Distribuția anatomică a cazurilor de VTF acută a fost următoarea: afectarea izolată a sistemului VSM – 163 (83,58%), dintre care tromboza în teritoriul v. safene accesorii anterioare – 13 extremități; afectarea izolată a sistemului VSP – 18 (9,23%); afectarea simultană a VSM și VSP – 3 (1,53%) și afectarea venelor non-safeniene – 11 (5,6%) cazuri. În structura trombozelor venoase non-safeniene a predominat afectarea tributarelor varicoase ce se revărsau în vena fosei poplitee (4 cazuri) și venele perforante ale coapsei /gambei (4 cazuri); tromboza varicelor postero-laterale ale coapsei și tromboza venei inter-safeniene Giacomini fiind diagnosticate respectiv în 2 cazuri și într-un caz. Pattern-ul prezentat al VTF acute a fost raportat și de către alți cercetători, ponderea trombozelor în sistemul VSM oscilând de la 63,4% la 93,8% [61, 214, 241]. Predominarea cazurilor de tromboză diagnosticate în teritoriul anatomic al VSM se explică prin afectarea mai frecventă a acestui bazin venos în cadrul bolii varicoase – aproximativ în 85-90% din observații, rata varicelor în sistemul VSP și a celor non-safeniene fiind în jurul valorilor de 9% și 4%, respectiv [34, 210].

Localizarea trombozei în diferite segmente anatomice ale sistemului venos superficial a avut impact variat asupra unor caracteristici clinico-evolutive ale maladiei. Pacienții cu tromboză în sistemul VSP se adresau după ajutor medical specializat semnificativ mai târziu în comparație cu bolnavii cu tromboflebită ce implica VSM sau varicele non-safeniene. Durata medie de la debutul bolii în cazul afectării VSP a constituit 9 (25-75% IQR 5-10,5) zile vs 6 (25-75% IQR 4-8) și 4,5 (25-75% IQR 3-7) zile în caz de tromboză în sistemul VSM și varice non-safeniene, respectiv ( $p < 0,05$  în ambele cazuri). Precum se observă, durata cea mai scurtă de la debut a fost la bolnavii cu VTF non-safeniană, însă diferența față de trombozele în sistemul VSM nu a ajuns la pragul semnificației statistice. O tendință similară a fost observată și pentru severitatea sindromului algic provocat de VTF – valoarea medie a scalei VAS în cazul trombozei VSP, VSM

și a varicelor non-safeniene a constituit corespunzător 6 (25-75% IQR 3,5-8), 7 (25-75% IQR 5-8) și 8 (25-75% IQR 6-8) puncte, diferența fiind la limita veridicității statistice ( $P = 0,06$  între primele două variabile și  $P = 0,05$  între prima și ultima variabilă). În pofida așteptărilor, volumul total al maselor trombotice nu s-a deosebit în cadrul acestor trei subloturi de observații clinice (datele nu sunt prezentate). Așadar, putem concluziona că particularitățile anatomice ale trunchiului VSP și anume – situarea profundă, sub fascia proprie a musculaturii gambei pe tot traiecul, rezultă într-o simptomatologie mai puțin exprimată a trombozei și, respectiv, adresarea mai tardivă a pacientului într-o instituție medicală. Ca și argument suplimentar în susținerea supoziției menționate mai sus servește faptul predominării formelor de VTF acută cu implicarea trunchiului safenian la pacienții cu afectarea sistemului VSP vs sistemul VSM: 13/18 (72,22%) vs 65/150 (43,33%),  $p < 0,05$ .

În lotul general de bolnavi au prevalat cazurile de VTF non-trunculară, ponderea cărora a constituit 58,46% – 114 din 195 de observații. Conform datelor USGD din 81 de extremități inferioare cu tromboza trunchiului safenian tipul I de VTF în acord cu clasificarea Verrel-Steckmeier 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. De menționat, că în 5 (2,56%) cazuri masele trombotice au implicat și venele perforante: la 2 pacienți trombul din trunchiul VSM s-a extins în perforantele pe gambă și la 3 bolnavi tromboza s-a răspândit din tributarele varicoase spre perforantele de la nivelul coapsei. Nici într-un caz în timpul scanării nu a fost observată protruzia apexului trombotic prin vena perforantă înspre venele profunde, iar cazurile cu tromboză ocluzivă de vene tibiale au fost excluse din studiu conform criteriilor prestabilite.

Examinarea imagistică prin USGD a permis determinarea nu doar a localizării anatomice și tipului de VTF, dar și calcularea lungimii totale a segmentului venos trombozat, lungimii trombului în trunchiul safenian, distanței de la apexul trombotic până la JSF / JSP și volumului total al trombului. În lotul general lungimea totală a trombului a variat de la 2,5 până la 90 cm, iar volumul trombozei – de la 0,44 cm<sup>3</sup> până la 220,6 cm<sup>3</sup>, valorile mediane ale indicatorilor respectivi fiind 30 (25-75% IQR 20-50) cm și, corespunzător, 16,29 (25-75% IQR 7,63-31,42) cm<sup>3</sup>. Lungimea trombului mai mică de 5 cm – limita stabilită prin consens de către experți pentru „tromboza clinic semnificativă” (reieșind din „fereastra” standard a transductorului ultrasonografic) a fost diagnosticată doar în 5 (2,56%) cazuri [44, 60]. La pacienții cu afectarea trunchiului safenian lungimea medie a trombului către momentul stabilirii diagnosticului a constituit 25 (25-75% IQR 17-45) cm, variind de la 4 până la 80 cm. Într-un studiu similar, realizat

de Dzipina A. *et al.* (2016) au fost raportate date aproape identice: lungimea medie a trombului – 23 cm, minimală – 5 cm, maximală – 73 cm [73]. Din punct de vedere practic la această categorie de pacienți o deosebită importanță are poziționarea apexului trombului în raport cu venele magistrale profunde – vena poplitee și vena femurală comună. 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 Verrel-Steckmeier în 12 (41,37%) 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.

Analizând imaginile ultrasonografice în planul transversal și longitudinal al lumenului venei femurale comune sau venei poplitee s-a stabilit că partea protruzivă a trombului în majoritatea cazurilor – 9/11 (81,81%) a ocupat mai puțin de 50% din lumenul venei magistrale. Altfel spus, conform clasificării propuse a subtipurilor de tromboză tip III Verrel-Steckmeier în lotul de cercetare predomină tipul IIIB, pe când tipurile IIIA și IIIC au fost diagnosticate doar la 1 și 2 bolnavi, respectiv (figura 9). S-a observat, că diametrul JSF / JSP la ambii pacienți cu VTF tip IIIC a fost  $\geq 20$  mm – practic dublu în comparație cu diametrul mediu de  $10,25 \pm 0,5$  mm, înregistrat la bolnavii cu tipul IIIB de tromboflebită.

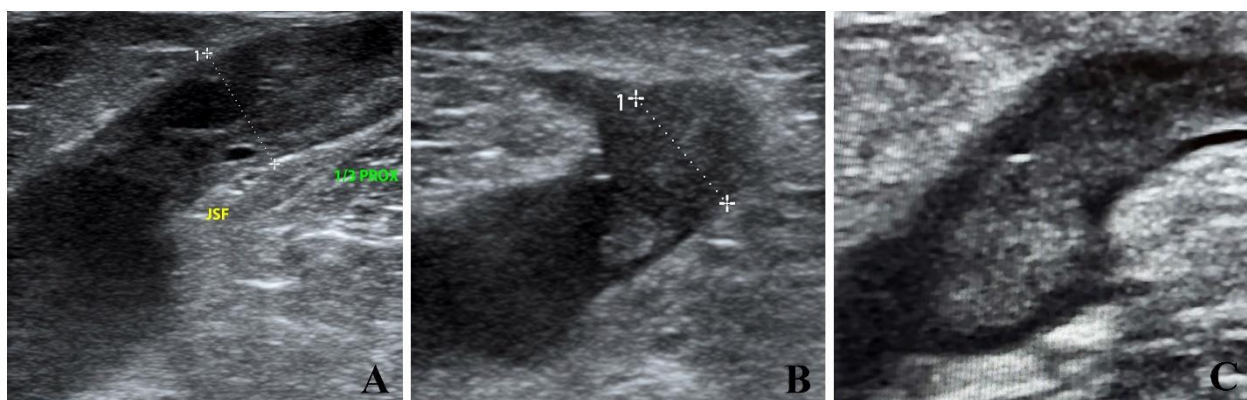


Figura 9. Imagini ultrasonografice ale cazurilor de VTF tip III Verrel-Steckmeier cu subtipurile IIIA (A), IIIB (B) și IIIC (C)

Deși în literatură sunt descrise cazuri de extindere a trombului în vena femurală comună pe o distanță  $\geq 4$  cm (limită stabilită în consens pentru definiția formei flotante a TVP) în lotul studiat asemenea situații nu au fost întâlnite [116, 165, 208, 236]. Prin urmare, trebuie de constatat că



chiar și în formele avansate de TVS întoarcerea sângelui venos prin venele magistrale nu este dereglată. La nici un pacient din cei incluși în studiu, inclusiv subiecții cu VTF tip III, nu s-a evidențiat edemațierea membrului afectat (cu excepția edemului țesuturilor moi în locul trombozei). Astfel, prezența edemului plantei, regiunii paramaleolare sau a gambei se va considera întotdeauna drept un semn de alarmă, indicând asupra eventualei tromboze ocluzive a venelor profunde. În general, atribuirea VTF tip III (în special a subtipurilor IIIC-D) TVS rămâne actualmente un subiect contradictoriu ce necesită cercetări ulterioare. Mai mult ca atât, rezultatele prezentate mai sus necesită a fi evaluate în contextul faptului, că majoritatea absolută a trialurilor clinice contemporane dedicate VTF acute au utilizat în calitate de criteriu de excludere distanța între apexul trombotic și JSF / JSP egală sau mai mică de 3 cm, considerând riscul elevat de dezvoltare a TVP sau a TEAP [11, 44, 60, 124, 214]. La fel, în mod standard au fost excluși și pacienții cu propagarea de orice grad a trombului în lumenul venelor profunde. Ca consecință, către momentul de față se atestă o insuficiență critică a datelor științifice și un nivel scăzut de dovezi referitoare la tactica curativă în VTF tip II-III Verrel-Steckmeier.

După cum s-a menționat anterior, simptomatologia VTF acute în sistemul VSP este mai puțin exprimată în comparație cu alte localizări anatomice, însă această constatare nu poate fi extrapolată asupra semnificației clinice a trombozei și riscului complicațiilor embolice. În tabelul 12 (pagina 90) sunt prezentate datele comparative referitoare la caracteristicile procesului trombotic în sistemul VSM și VSP la 168 pacienți din lotul studiat (bolnavii cu afectarea simultană a ambelor sisteme venoase au fost excluși din analiză).

Precum se observă din datele prezentate, tromboza ce afectează sistemul VSP nu se caracterizează prin evoluție mai benignă. Deși, datorită traiectului anatomic mai scurt al VSP, lungimea trombozei nemijlocit în trunchiul venos este semnificativ mai mică decât cea înregistrată la nivel de VSM, lungimea totală a segmentelor venoase trombozate, la fel ca și volumul maselor trombotice, nu diferă semnificativ. Mai mult ca atât, în cazul afectării VSP masele trombotice au fost situate mai aproape de joncțiunea cu venele profunde și veridic mai frecvent se extindeau înspre lumenul acestora (gradul de protruzie fiind similar cu cel documentat în cazurile implicării sistemului VSM). Este necesar de menționat, că în studiul realizat de către Decousus H. *et al.* (2010) s-a observat că la pacienții cu VTF și tromboză concomitentă a venelor profunde distanța „tromb-joncțiune” a fost semnificativ mai mică în comparație cu cea constatată la bolnavii care au avut TVS izolată – 16 (25-75% IQR 0-40) cm și 25 (25-75% IQR 12-42) cm, respectiv [61]. În această ordine de idei putem conchide, că VTF în sistemul VSP reprezintă o situație clinică specifică – patologia se întâlnește semnificativ mai rar, frecvent este oligosimptomatică și în același timp manifestă un potențial tromboembolic cel puțin similar cu cel al trombozei VSM. Sub

aspect practic datele prezentate confirmă importanța clinică a trombozei în vena safenă „mică” și indică necesitatea utilizării unei conduite diagnostico-curative identice, indiferent de sistemul anatomic afectat.

**Tabelul 12. Caracteristici imagistice ale procesului trombotic în sistemul VSM și VSP**

| Indicator  | VTF în sistemul VSM<br>(n = 150) | VTF în sistemul VSP<br>(n = 18) | Valoarea P |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------------|
| Lungimea totală a trombului (cm) *   | 30 (20-50)                       | 30 (13,7-41,25)                 | NS         |
| Lungimea trombului în trunchi (cm) *   | 35 (20-45)                       | 20 (9-24)                       | < 0,05     |
| Volumul total al trombului (cm <sup>3</sup> ) *  | 16,67 (8,51-32,4)                | 16,41 (5,96-26,81)              | NS         |
| Distanța tromb – joncțiune (cm) *  | 37,5 (20-56,2)                   | 5,5 (1-20)                      | < 0,0001   |
| VTF tip III, n (%)   | 7 (4,66%)                        | 4 (22,22%)                      | < 0,05     |
| Protruzia trombului în VFC/VP (mm) *   | 10 (6-38)                        | 9 (6-21,75)                     | NS         |
| * – sunt prezentate valorile medii cu 25-75% IQR<br>VFC – vena femurală comună, VP – vena poplitee |                                  |                                 |            |

Conform opiniilor comune ale specialiștilor din domeniu există o diferență semnificativă privind riscul complicațiilor venoase tromboembolice la bolnavii cu tromboză izolată a tributarelor varicoase (VTF non-trunculară) și cei cu tromboză ce implică trunchiul safenian [11, 49, 130, 188]. Respectiv, ghidurile contemporane recomandă doar tratament simptomatic (compresie elastică, remedii antiinflamatorii, remedii topice) fără utilizarea anticoagulantelor pentru formele non-trunculare de TVS [90, 119, 212]. În același timp, la momentul actual nu se cunoaște cu exactitate dacă tromboza de trunchi safenian apare anterior de implicarea tributarelor, se dezvoltă sincron cu tromboza în tributare sau este rezultatul progresiei centripetale (din tributare spre trunchi) a trombului. La fel, nu au fost clar evidențiați factorii clinico-demografici asociați cu tromboza trunchiului safenian la bolnavii cu VTF acută și implicarea joncțiunilor cu venele profunde. În continuare vor fi prezentate rezultatele cercetărilor dedicate problemelor menționate.

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 mai multe trialuri clinice a fost observată o rată substanțială a cazurilor cu tromboză izolată la nivelul varicelor, ponderea acestora fiind aproximativ 46-58,5% chiar și în pofida faptului că cohortele de pacienți au inclus atât cazuri de VTF, cât și tromboze ale

venelor non-varicoase [11, 44, 89]. După cum deja s-a menționat, 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. Toți acești bolnavi au avut vârsta mai mare de 60 de ani, indexul comorbidităților Charlson  $\geq 2$  și transformarea varicoasă a trunchiului VSM cu diametrul  $\geq 10$  mm cu prezența în două cazuri a dilatărilor anevrismale. Necesită a fi remarcat faptul, că conform studiilor efectuate în rândul pacienților cu TVS non-varicoasă, afectarea trunchiului nu și a tributarelor safeniene, dimpotrivă, se întâlnește în majoritatea covârșitoare a cazurilor – peste 80% [152]. Aceste date în mod indirect susțin teoria progresării VTF din tributare spre trunchi. Totodată, această presupunere nu a fost confirmată în mod direct în cadrul studiilor clinice.

Ar fi logic de presupus, că la pacienții la care tromboza implică atât tributarele, cât și trunchiul safenian, durata maladiei va fi mai mare decât la bolnavii cu VTF non-trunculară. Însă această presupunere nu a fost confirmată. Valoarea mediană a intervalului de timp de la debutul bolii nu s-a deosebit statistic între cele două grupe menționate, fiind chiar ceva mai mic în cazurile cu implicarea trunchiului – 6 (25-75% IQR 4-10) și 7 (25-75% IQR 3-7,75) zile, respectiv ( $p > 0,05$ ). Mai mult ca atât, determinarea vitezei creșterii maselor trombotice în sistemul venos superficial, calculată prin raportul dintre zilele de la debutul maladiei și volumul total al trombului stabilit în timpul USGD inițiale, 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)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  în cazul trombozei non-trunculare până la  $6,47 \pm 7,79$  (95% CI 3,98-8,96)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  la bolnavii cu VTF tip I și a atins valoarea maximă de  $8,75 \pm 8,86$  (95% CI 5,87-11,62)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  la pacienții cu tromboză periostială (tip II-III Verrel-Steckmeier). Diferențele depistate în viteza trombogenezii 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. Analiza ulterioară nu a depistat influența factorilor demografici (vârsta, genul, IMC) și a riscului trombotic general evaluat prin scorul Caprini asupra vitezei de creștere a trombului.

Pe lângă viteza progresării trombozei în cercetarea de față pentru studierea evoluției inițiale a procesului trombotic la nivelul sistemului venos superficial s-a analizat ecogenitatea relativă a maselor trombotice (metodologia este prezentată în capitolul 2). În baza experienței vaste de examinare USGD a bolnavilor cu TVP este bine cunoscut faptul, că în procesul reorganizării și transformării naturale a maselor trombotice ecogenitatea acestora se mărește progresiv – de la incluziuni intraluminal omogene hipoecogene în perioada precoce până la structuri heterogene și, preponderent, hiperecogene în perioada tardivă [2, 84]. Cu scop de comparare a „vârstei” maselor

trombotice la nivelul tributarelor și la nivelul trunchiului safenian la 50 de pacienți în baza USGD a fost determinată valoarea mediană a ecogenității trombului exprimată în unități „GSM” (*grey scale median*).

În urma analizei imaginilor digitale 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” (figura 10).

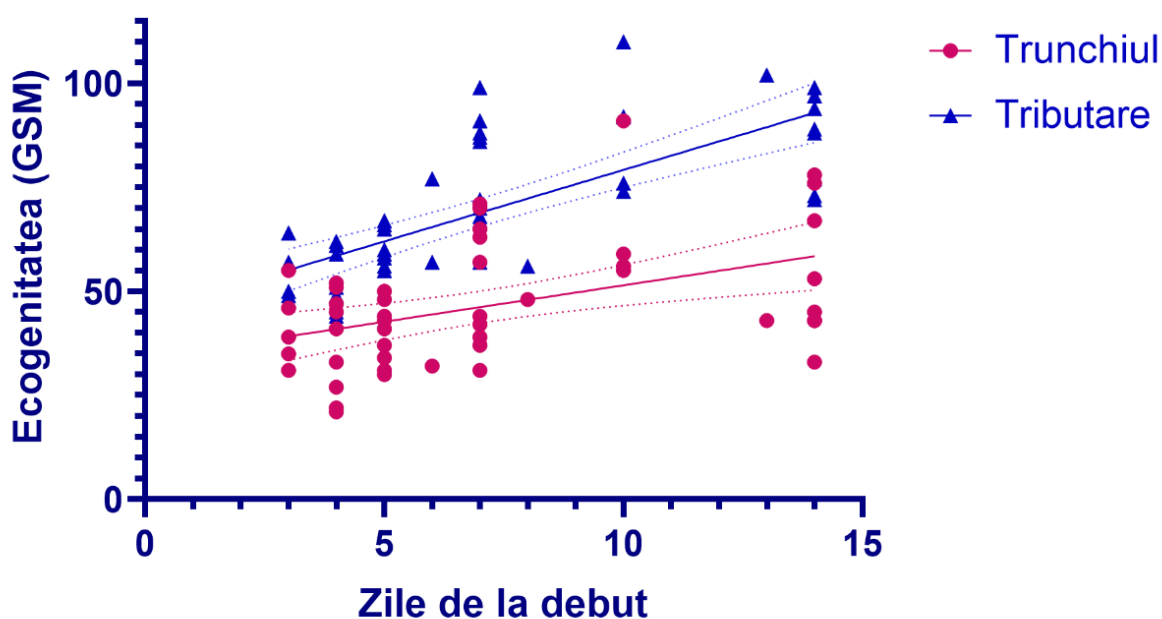


Figura 10. Curbe de regresie liniară (cu 95% CI) ce demonstrează creșterea ecogenității maselor trombotice în tributarele varicoase și trunchiul safenian în funcție de durata maladiei

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 ( $p < 0,01$ ). Nu au fost stabilite diferențe

semnificative statistic între valorile GSM la pacienții de diferit gen, vârstă și masă corporală (datele nu sunt prezentate).

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.

În literatura de specialitate există un număr limitat de lucrări dedicate evaluării ecogenității maselor trombotice la pacienții cu TVP. Zhao L. *et al.* (2013) a studiat în dinamică ecogenitatea trombului în venele profunde la 25 de bolnavi, raportând valoarea mediană inițială de 59 unități GSM, ce ocupă o poziție intermediară între datele obținute în studiul curent pentru VTF la nivel de trunchi și tributare [233]. În lotul studiat de pacienți cu tromboză superficială valoarea mediană a ecogenității calculată în comun pentru tributare și trunchi a fost aproape identică cu cea stabilită de către Zhao L. în TVP –  $57,84 \pm 19,69$  unități GSM. Similar cu cercetarea în cauză autorii nu au observat corelații între datele demografice ale pacienților și ecogenitatea trombului. Viceversa, viteza de creștere a ecogenității maselor trombotice raportată de Zhao *et al.* este semnificativ mai scăzută și constituie doar  $+0,36 \pm 0,23$  unități GSM pe zi. Această diferență poate fi explicată prin evoluția mai lentă a TVP și faptul că dinamica ecogenității în acest studiu a fost evaluată pe fondalul tratamentului cu doze curative de preparate anticoagulante. Spre regret, în articolul publicat lipsesc datele privind timpul de la debutul trombozei ce face mai dificilă interpretarea rezultatelor. O altă cercetare, realizată de către Mazetto BM. *et al.* (2018) a demonstrat că prezența în lumenul venelor profunde a maselor trombotice cu ecogenitate foarte joasă ( $< 24$  unități GSM) reprezintă un factor de risc independent de recurență a trombozei, manifestând valoare predictivă pozitivă de 75% [160]. La momentul efectuării studiului nu am găsit în literatura accesibilă publicații privind analiza ecogenității trombului la bolnavii cu VTF. Deși aplicarea metodei respective în practica clinică cotidiană pare a fi dificilă din punct de vedere metodologic, în opinia noastră sunt necesare cercetări suplimentare în această direcție, ce pot demonstra evoluția TVS sub influența diferitor scheme de tratament medicamentos.

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

În ultimele decenii au fost efectuate numeroase cercetări clinice și fundamentale ce au demonstrat existența unei conexiuni strânse între două fenomene patologice – tromboza și inflamația [6, 155, 166]. Interrelațiile trombozei și inflamației sistemice au fost studiate pentru diferite segmente anatomice ale sistemului vascular – aortă, arterele magistrale, venele splanhnice, cerebrale și periferice; dar și în condiții patologice variabile – boală arterială periferică, TVP provocate și idiopatice, tumori maligne, sepsis etc. [25, 86, 114, 174]. În pofida faptului că tromboflebita (varicoasă și non-varicoasă) după definiția sa este „patologie acută în care formarea trombului este asociată cu reacția inflamatorie a peretelui venos” cercetătorii au acordat atenție mult mai modestă problemei TVS. Către momentul de față a fost publicat doar un singur studiu ce a demonstrat nivelul crescut al markerilor de inflamație la pacienții cu tromboflebită și corelația acestuia cu rezultatele tratamentului medicamentos [183].

Reieșind din argumentele prezentate mai sus în studiul de față au fost evaluate modificările testelor de laborator ce reflectă severitatea inflamației sistemice și corelația acestora cu caracteristicile ecografice ale procesului trombotic. Deși există un spectru larg al biomarkerilor inflamației (interleukine IL6, IL8, IL10; factorul de necroză tumorală  $\alpha$ , proteina hemotactică monocitară 1) aceștea sunt mai puțin disponibili în practica clinică reală. Recent, o atenție tot mai mare se acordă indicilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui (raportul între concentrația diferitor elemente figurate) ce au demonstrat valoare discriminatorie suficientă în mai multe tipuri de tromboze [20, 111, 139, 190, 192, 231]. În conformitate cu cele expuse în cercetarea actuală severitatea reacției inflamatorii a fost evaluată cu ajutorul următoarelor teste de laborator disponibile pe larg în practica medicală autohtonă: nivelul PCR, concentrația fibrinogenului și nivelurile indicilor derivați (NLR, PLR, LMR, SII).

Nivelul PCR a fost determinat la momentul includerii în studiu la 45 de pacienți (testul fiind periodic indisponibil în instituțiile medicale unde se desfășura cercetarea). 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 (62,22%) de pacienți, iar valori mai mari de 10 mg/L – la 20 (44,44%). Nivelul fibrinogenului în plasma sangvină la bolnavii cu VTF acută a oscilat în intervalul 1,5-6,7 g/L, concentrația mediană fiind 4,2 (25-75% IQR 3,8-4,5) g/L ce depășește neînsemnat limita superioară a normei – 4,0 g/L. Rata cazurilor cu nivelul fibrinogenului > 4,0 g/L a constituit în lotul general 56,75% (84/148).

Analiza comparativă a demonstrat creșterea progresivă a valorilor PCR în subploturile 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. Diferența între fiecare dintre cele patru tipuri analizate nu a atins nivelul semnificației statistice (testul ANOVA), însă 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% (1 caz din 25) față de 25% (5/20) la pacienții cu nivelul PCR  $\geq 10$  mg/L, iar viteza creșterii trombului a fost de 2 ori mai mică – 2,33 (25-75% IQR 0,74-8,18)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  și 5,74 (25-75% IQR 1,82-15,02)  $\text{cm}^3/\text{zi}$ , respectiv ( $P = 0,07$  în ambele cazuri). A fost observată o corelație pozitivă moderată între valorile PCR și viteza de creștere a volumului trombului –  $r_s = 0,44$  (95% CI 0,17-0,66),  $p < 0,01$ .

Factorii demografici nu au influențat semnificativ nivelul PCR în lotul studiat. Deși valorile mediane au fost puțin mai mari la persoanele cu vârstă până la 60 de ani – cu +1 mg/L și la femei – cu +0,5 mg/L această diferență nu a fost veridică din punct de vedere statistic. În opinia noastră 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. În contrast cu datele prezentate mai sus concentrația fibrinogenului nu s-a deosebit între diferite tipuri de tromboză, valoarea mediană variind de la 4,05 la 4,2 g/L. Rata cazurilor de VTF tip II-III, la fel, a fost similară la pacienții cu nivel normal al fibrinogenului – 16/64 (25%) și la cei cu fibrinogenul  $> 4,0$  g/L – 17/84 (20,23%), ( $p > 0,05$ ).

Valorile indicilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui până în prezent nu au fost evaluate în cohorta pacienților cu TVS. Mai mult ca atât, deși în unele publicații sunt raportate valori de referință pentru parametrii studiați mai amplu – NLR și PLR, limitele normei pentru alți indicatori nu sunt descrise în literatură. Conform datelor lui Wu L. *et al.* (2019) valorile normale ale NLR oscilează între 0,37-2,87 la femei și 0,43-2,75 la bărbați, iar valorile PCR – între 43,36-172,68 și 36,63-149,13, respectiv [230]. În același timp Azab B. *et al.* (2014) raportează valori de referință pentru NLR între 2,08 și 2,28, menționând dependența etnică a indicatorului studiat [8]. Ținând cont de insuficiența și variabilitatea datelor prezentate în literatură, în cadrul studiului curent s-au comparat nivelurile indicilor derivați ai inflamației la bolnavii cu VTF și la pacienții cu maladie varicoasă necomplicată (fără semne clinico-ecografice de tromboză și insuficiență venoasă cronică severă). Pe motiv că design-ul cercetării nu a prevăzut includerea acestei cohorte

de bolnavi, în calitate de grup de control au fost utilizate datele de laborator ale pacienților înrolați într-un studiu conex desfășurat în cadrul Catedrei chirurgie generală-semiologie nr.3 în același interval de timp [30]. Rezultatele analizei comparative a valorilor NLR, PLR, LMR și SII în loturile respective sunt prezentate în tabelul 13.

**Tabelul 13. Nivelul indicilor inflamației derivați din analiza generală a sângelui la pacienții cu VTF acută și maladie varicoasă necomplicată**

| Indicele inflamației  | VTF acută<br>(n = 137)* | BV necomplicată<br>(n = 75) | Valoarea<br>P |
|---|-------------------------|-----------------------------|---------------|
| NLR, mediana (25-75% IQR)   | 2,62 (2,07-3,6)         | 1,9 (1,47-2,64)             | < 0,0001      |
| PLR, mediana (25-75% IQR)   | 133,7 (106,9-173,1)     | 116,6 (93,25-159,9)         | < 0,05        |
| LMR, mediana (25-75% IQR)   | 3,5 (2,41-5,67)         | 3,86 (3,23-5,02)            | NS            |
| SII, mediana (25-75% IQR)   | 608,6 (437,3-859,7)     | 430,2 (320,9-605,3)         | < 0,0001      |
| * – în 53 de cazuri calculele nu au fost efectuate din lipsa unor date de laborator<br>BV – boala varicoasă |                         |                             |               |

Precum demonstrează datele prezentate în tabel, toți indicii inflamației cu excepție LMR au fost semnificativ mai mari la bolnavii cu VTF acută în comparație cu lotul de control, diferența cea mai mare fiind înregistrată pentru valorile NLR și SII. Utilizând valorile de referință pentru NLR și PLR propuse de către Wu L. *et al.* s-a observat că atât la pacienții cu boală varicoasă necomplicată cât și la cei cu VTF acută indicii respectivi nu au depășit limita superioară a normei [230]. Pe de altă parte, apelând la datele lui Azab B., observăm că la bolnavii cu VTF valoarea mediană a NLR a fost mai mare decât cea considerată normală [8]. Ca și în cazurile evaluării PCR caracteristicile demografice ale bolnavilor cu TVS nu au influențat majoritatea indicilor derivați ce caracterizează inflamația. Nici un indice nu a demonstrat corelație veridică cu vârsta pacientului (*rho* Spearman variind de la -0,014 pentru NLR până la 0,14 pentru PLR,  $p > 0,05$  în toate cazurile) sau cu indicele masei corporale (*rho* Spearman variind de la -0,11 pentru NLR până la 0,03 pentru LMR,  $p > 0,05$  în toate cazurile) și numai valoarea PLR a fost veridic mai mare la pacienții de gen feminin – 141,8 (25-75% IQR 116-180,5) vs 121,7 (25-75% IQR 93,79-159,4) la bărbați, ( $P = 0,03$ ). Tendința spre valori mai mari ale PLR la femei a fost raportată și în studiile efectuate în rândul populației sănătoase [230].

Interrelațiile între tromboza venoasă și inflamație sunt complexe și poartă caracter bidirecțional. Reacția inflamatorie sistemică sau locală la nivelul peretelui venos poate servi drept



factor declanșator pentru dezvoltarea trombozei și, reciproc, formarea, creșterea și rezoluția maselor trombotice în lumenul vasului sangvin este în mod constant asociată cu fenomenul de inflamație. În aspectul dat studierea corelațiilor între gradul de extindere a procesului trombotic în sistemul venos superficial și nivelul markerilor inflamatori poate fi utilă în determinarea interconexiunilor componentelor patogenetice ale VTF acute. 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 (rezultatele analizei sunt prezentate în tabelul 14).

**Tabelul 14. Corelația între gradul de extindere a trombozei venoase superficiale și nivelul markerilor inflamației sistemice**

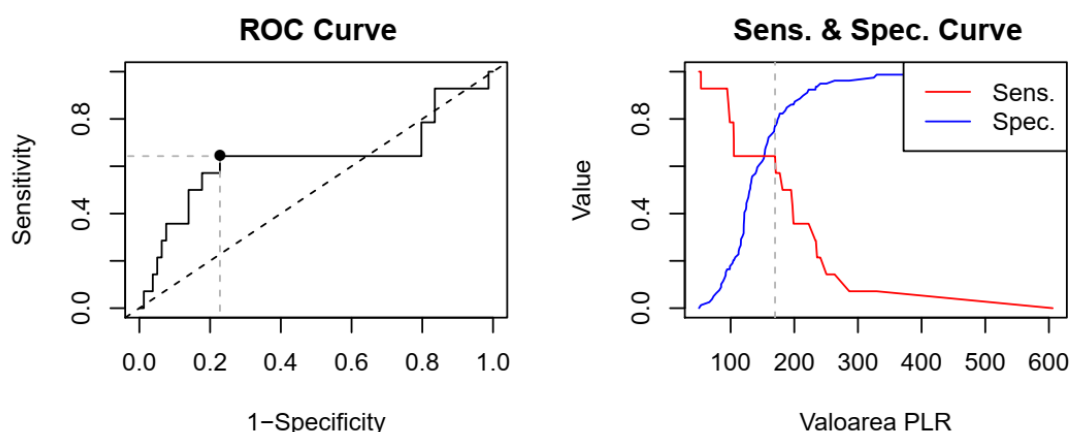
| Markerul inflamației | Gradul de extindere a trombozei              |   |
|----------------------|--|---|
|                      | Lungimea trombului în trunchiul VSM (mm)     | Volumul total al trombului (cm <sup>3</sup> ) |
| PCR (mg/L)           | $r_s = 0,30, p > 0,5$<br>(95% CI -0,2-0,68)  | $r_s = 0,48, p < 0,001$<br>(95% CI 0,2-0,68)  |
| NLR*                 | $r_s = 0,22, p > 0,5$<br>(95% CI -0,11-0,51) | $r_s = 0,05, p > 0,5$<br>(95% CI -0,14-0,24)  |
| PLR*                 | $r_s = 0,44, p < 0,01$<br>(95% CI 0,13-0,66) | $r_s = 0,001, p > 0,5$<br>(95% CI -0,19-0,19) |
| SII*                 | $r_s = 0,01, p > 0,5$<br>(95% CI -0,31-0,33) | $r_s = 0,09, p > 0,5$<br>(95% CI -0,09-0,28)  |

\* – 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. Se poate de presupus, că valorile PCR sunt influențate preponderent de reacția inflamatorie a peretelui vascular și țesuturilor perivenoase la prezența trombului, pe când indicele PLR este mai puțin sensibil la „sarcina trombotică globală” și reflectă preponderent implicarea trunchiului safenian. Această observație se confirmă prin suprafața mai mare a zonei de hiperemie cutanată și a infiltratului țesuturilor moi la bolnavii cu PCR  $\geq 10$  mg/L

fața de bolnavii cu PCR în limitele normei: 153,2 (25-75% IQR 49,35-248,8) vs 48,4 (25-75% IQR 40,45-85,7) cm<sup>2</sup> și 86,25 (25-75% IQR 26,08-131,3) vs 32,35 (25-75% IQR 17,95-52,33) cm<sup>2</sup>, P = 0,05 și 0,06, respectiv. O diferență analogică nu a fost observată însă pentru cazurile de VTF cu valori ale indicelui PLR în limitele normei vs mai mari de normă.

Pe de altă parte, s-a constatat că la bolnavii cu valoarea PLR ≤ 160 (limita 75% IQR stabilită în cazul maladiei varicoase necomPLICATE) rata trombozelor venoase periostiale (tip II-III Verrel-Steckmeier) este semnificativ mai mică în comparație cu cea identificată la pacienții cu PLR elevat – 11/86 (12,79%) vs 13/39 (33,33%), 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 0,688 (95% CI 0,549-0,827), p < 0,01 (figura 11). Datorită sensibilității de doar 64,3% (95% CI 35,1-87,2%) și specificității de 73,4% (95% CI 62,3-82,7%) criteriul dat este mai potrivit pentru excluderea VTF tip II-III, valoarea predictivă negativă fiind 92,1% (95% CI 77,7-95,3%).



**Figura 11. Performanța diagnostică a indicelui PLR în diferențierea formelor de VTF non-trunculară (NT) sau tip I de VTF tip II-III Verrel-Steckmeier (forma periostială)**

Un interes practico-științific prezintă compararea modificărilor markerilor inflamației (inclusiv a indicilor derivați din analiza generală a sângelui) la bolnavii cu VTF și pacienții cu tromboze de altă localizare sau etiologie. Precum deja a fost menționat, până la momentul actual în literatura de specialitate au fost publicate doar studii unice dedicate rolului inflamației în TVS [102, 183, 235]. Poredos P. *et al.* (2019) a evaluat nivelul PCR de sensibilitate înaltă (*hs, high sensitivity*), nivelul fibrinogenului, precum și alți markeri inflamatori (TNF $\alpha$ , interleukina 6, 8, 10) într-o cohortă compusă din 68 de bolnavi cu TVS (în 76% cazuri – pe fondal de maladie varicoasă).

Datele obținute au demonstrat elevarea semnificativă a majorității markerilor studiați în faza acută a trombozei. Valoarea medie a PCR(hs) a fost semnificativ mai mare în comparație cu rezultatele obținute în studiu, constituind  $13,2 \pm 10,2$  mg/L. În opinia noastră acest fapt se explică prin predominarea în studiul lui Poredos P. a pacienților cu tromboză la nivelul trunchiului VSM – 87% cazuri. Anume în asemenea tipuri de VTF în cercetarea curentă au fost observate valori mult mai mari ale PCR. Similar cu studiul actual autorii nu au observat creșterea veridică a nivelului de fibrinogen plasmatic la bolnavii cu VTF (valoarea medie – 3,85 g/L), iar corelația nivelului markerilor cu lungimea trombului a fost în majoritatea cazurilor slabă ( $r_s = 0,17$  pentru PCR și  $r_s = 0,2$  pentru IL-10) sau nulă (IL-6, IL-8). De menționat, că Poredos P. și coautorii au stabilit și existența unei corelații negative între severitatea inflamației și regresia trombozei (lungimea și gradul de recanalizare a trombului peste 12 săptămâni) indiferent de intensitatea tratamentului anticoagulant. În acest mod se confirmă rolul mediatorilor inflamației în activarea cascadei de coagulare, precum și efectul supresor al acestora asupra procesului de fibrinoliză [183].

Spre regret, datele prezentate nu oferă un răspuns categoric la întrebarea privind rolul primar sau secundar al inflamației în patogeneza VTF. Pornind de la interconexiunea bine cunoscută între inflamație și alterarea endoteliului vascular în procesul de trombogeneză Falcinelli E. *et al.* (2017) a condus un studiu referitor la nivelul plasmatic al P-selectinei și a factorului von Willebrand la 122 bolnavi cu VTF în comparație cu un grup de control. Autorii au demonstrat nu doar elevarea semnificativă a ambilor markeri ai disfuncției endoteliale în faza acută a trombozei, dar și persistența acestor modificări până la 3 ani după debutul maladiei. Rezultatele cercetării indică asupra rolului fundamental al disfuncției endoteliului în dezvoltarea VTF și explică riscul elevat al altor evenimente cardiovasculare acute la bolnavii cu TVS în anamneză [82, 102].

Corelația între nivelul PCR și riscul TVP și a TEAP în populația generală a fost confirmată în cadrul mai multor studii. Meta-analiza rezultatelor acestor cercetări, efectuată de Kunutsor SK. *et al.* (2017) a demonstrat elevarea progresivă a riscului trombozei – OR 1,23 (95% CI 1,09-1,38) simultan creșterii nivelului PCR cu fiecare 5 mg/L [131]. Într-un studiu autohton, la fel, a fost raportată prezența disfuncției endoteliale, nivelului crescut al PCR și interleukinelor la bolnavii cu TVP, precum și efectul benefic al statinelor – preparatelor cu efect pleiotropic antiinflamator [103]. În studiul actual statinele nu au fost utilizate în tratamentul complex al VTF, acest subiect reprezentând un eventual teren pentru cercetări ulterioare. Putem doar menționa, că în pofida ponderii esențiale a persoanelor vârstnice incluse în studiu, nu au fost identificați pacienți care administrau cronic preparate din grupul statinelor.

La fel ca și factorii plasmatici elementele figurate ale sângelui participă activ în trombogeneză la diferite etape ale procesului de hemocoagulare. Pe lângă rolul bine cunoscut al

trombocitelor studiile recente au demonstrat că neutrofilele participă nu doar în reacții inflamatorii, dar reprezintă și o sursă importantă de factor tisular de coagulare; iar adeziunea lor la endoteliul vascular creează un fondal (NET – *neutrophil extracellular traps*) pentru agregarea ulterioară a trombocitelor [178, 228]. În literatură nu există studii ce demonstrează rolul indicilor derivați (NLR, PLR, LMR și SII) la bolnavii cu TVS. În același timp, la pacienții cu TVP mai mulți autori au stabilit recent valoarea diagnostică și prognostică a acestora. Bunăoară, Liu D. *et al.* (2020) declară că valoarea indicelui PLR mai mare de 207 are performanță diagnostică identică cu nivelul D-dimerilor peste 500 ng/ml – aria sub curbele ROC fiind 0,615 și 0,611, respectiv [143]. În studiul realizat de către Kuplay H. *et al.* (2020) s-a stabilit creșterea progresivă a valorilor NLR și PLR concomitent cu extinderea proximală a trombozei în venele profunde: 3,24 și 164 în tromboze ale venelor tibiale; 3,59 și 147 în trombozele venei poplitee; 4,18 și 176 în tromboze de vene femurale; 5,07 și 182 în trombozele venelor iliace [132]. Putem observa, că valoarea PLR raportată pentru TVP distală este comparabilă cu cea determinată în studiul de față, la bolnavii cu VTF tip II-III Verrel-Steckmeier – fapt ce mărturisește despre similitudinea ambelor patologii și justifică fuziunea acestora sub noțiunea de tromboembolism venos.

La pacienții cu tromboze venoase de altă localizare indicele PLR și alți markeri derivați la fel și-au confirmat valoarea sa diagnostică și de prognostic, însă valorile *cut-off* au avut o variabilitate semnificativă. Astfel, Phan T. *et al.* (2020) a stabilit că  $PLR > 256,6$  și  $NLR > 5,46$  sunt predictorii veridici ai decesului la bolnavii cu TEAP, iar Li S. *et al.* (2020) au demonstrat asocierea valorilor  $PLR > 339,32$  și  $SII > 1525,04$  cu un prognostic nefavorabil al trombozei venoase cerebrale [138, 179]. Conform datelor lui Han JB. *et al.* (2021) valorile  $PLR$  peste 70,5 și  $NLR > 3,7$  pot servi ca și criterii diagnostice ale trombozei portale [111]. Totalizând cele expuse putem afirma, că la bolnavii cu VTF, similar cu alte tromboze venoase, inflamația sistemică reprezintă un component patogenetic important iar severitatea acesteia poate fi evaluată atât prin nivelul markerilor specifici cât și cu ajutorul unor indici simpli și disponibili pe larg. Nivelul semnificativ mai mare al markerilor inflamației (în special a PCR și PLR) se asociază cu o tromboză mai extinsă în sistemul venos superficial și implicarea trunchiului safenian proximal, fapt ce poate influența rezultatele tratamentului chirurgical și medicamentos al VTF (acest subiect va fi analizat în capitolul următor).

Evident este faptul, că evoluția TVS este nu doar modulată de reacția inflamatorie sistemică dar este și dependentă de dereglările sistemului de coagulare sangvină. Deși statutul hipercoagulant al bolnavilor cu VTF este perceput în mod intuitiv dovezile științifice în această privință sunt destul de limitate. În cadrul studiului actual a fost evaluată influența unor parametri

ai coagulării și reologiei sangvine asupra caracteristicilor ultrasonografice ale procesului trombotic.

Din punct de vedere practic interes deosebit prezintă modificările parametrilor coagulogramei standard, disponibile în regim non-stop în orice laborator clinic. Precum deja a fost menționat la bolnavii din cohorta studiată valorile fibrinogenului plasmatic nu au demonstrat nici diferență semnificativă statistic în diferite tipuri de tromboză și nici corelație cu volumul / lungimea totală a maselor trombotice. Nivelul protrombinei după Quick în lotul general a variat de la 45% până la 118%, valoarea mediană constituind 96% (25-75% IQR 88-100%). Reieșind din dependența rezultatului testului Quick de reactivile utilizate într-un anumit laborator concomitent au fost determinate și valorile INR care au constituit 1,03 (25-75% IQR 1,0-1,17), minimum – 0,81, maximum – 2,2. După cum se observă, chiar și valorile extreme (cele maxime pentru protrombină și cele minime pentru INR) ale testelor efectuate se află în limitele de referință – sub 120% și mai mult de 0,8, respectiv. Un alt parametru al coagulogramei reprezintă TTPA care, spre deosebire de protrombină și INR, reflectă preponderent funcția căii intrinseci ai cascadei de coagulare sangvină. În pofida sensibilității înalte a testului la modificările sistemului de hemostază valoarea mediană a TTPA în lotul general, la fel, s-a încadrat în limitele normei – 29,95 (25-75% IQR 27,25-34,8) sec, (valori de referință 26-36 sec). Numai la 8 pacienți au fost observate valori ale TTPA mai mici de 26 sec, caracteristice pentru activarea sistemului de coagulare.

Analiza comparativă a valorilor INR la bolnavii cu VTF non-trunculară, tip I și tip II-III Verrel-Steckmeier nu a demonstrat diferență statistic importantă între variabile: 1,02 (25-75% IQR 0,99-1,14), 1,03 (25-75% IQR 0,99-1,22) și 1,07 (25-75% IQR 1,01-1,2),  $p > 0,05$ , testul Kruskal-Wallis. Valorile TTPA, la fel, nu s-au deosebit veridic între diferite tipuri de tromboză, însă diferența între valoarea mediană a TTPA la bolnavii cu VTF non-trunculară și indicatorul respectiv la pacienții cu implicarea trunchiului safenian a fost la limita semnificației statistice: 31 (25-75% IQR 28,25-38,6) sec *vs* 29 (25-75% IQR 25,65-30,75) sec, respectiv ( $P = 0,05$ ). Deși corelația duratei TTPA cu volumul și lungimea totală a trombului în venele superficiale a fost una slabă ( $r_s = -0,18$  și  $r_s = -0,17$ ), valoarea negativă a coeficientului de corelație indică asupra creșterii intensității trombogenezei simultan cu scurtarea TTPA. Nu poate fi exclus faptul, că interrelația statistică depistată va deveni mai semnificativă în cazul studierii unui eșantion mai mare de pacienți. Analiza coordonatelor curbei ROC construite pentru studierea rolului TTPA în diagnosticul pozitiv de VTF periostială (tip II-III) a determinat valoarea *cut-off* a testului aflată la limita de jos a intervalului de referință – 27 sec, însă suprafața ariei sub curbă a fost aproape de 0,5 (AUC – 0,53,  $p > 0,05$ ), ceea ce indică asupra capacității discriminatorii minimale a modelului.

Sub aspect aplicativ ne pare foarte importantă depistarea în lotul studiat a unei corelații negative puternice între durata TTPA și valorile PCR ( $r_s = -0,7$  [95% CI -0,87 - -0,37],  $P = 0,02$ ), fapt ce confirmă rolul inflamației sistemice în activarea cascadei de coagulare. Totalizând cele expuse putem constata că așa parametri standard ai coagulogramei precum fibrinogenul, protrombina și INR nu au fost capabili să demonstreze prezența unei stări evidente de hipercoagulare la bolnavii cu VTF. În același timp, tendința spre o extindere mai mare a trombozei la bolnavii cu valori scăzute ale TTPA posibil reflectă activarea caili intrinseci de coagulare la acești subiecți și necesită cercetare ulterioară.

Nivelul plasmatic al D-dimerilor reprezintă standardul de referință în diagnosticul TVP, însă a fost studiat extrem de puțin în cohorta bolnavilor cu VTF acută. 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. Concentrația D-dimerilor nu a fost influențată de timpul de la debutul trombozei până la recoltarea testului. La bolnavii cu durată VTF  $\leq 7$  zile nivelul median al D-dimerilor a fost – 510 (25-75% IQR 216-876) ng/mL, iar la cei cu 8-14 zile de la debut – 603 (25-75% IQR 360-1637) ng/mL, ( $p > 0,05$ ). Analogic, nici genul pacientului și nici masa corporală nu au posedat impact semnificativ asupra rezultatelor testului. Dependența nivelului D-dimerilor de vârstă reprezintă un fapt cunoscut; astfel că limita testului pozitiv la persoanele după 50 de ani se recomandă a fi calculată conform formulei „vârsta x 10” [172]. Valoarea mediană a D-dimerilor la persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani a fost practic dublă în comparație cu cea identificată la bolnavii mai tineri: 692 (25-75% IQR 353-1286) ng/mL vs 360 (25-75% IQR 194-681,5) ng/mL, însă diferența nu a atins nivelul veridicității statistice. Prin urmare, analiza asocierilor între valoarea D-dimerului și caracteristica TVS poate fi efectuată fără ajustare la parametrii demografici.

Este evident, că cel mai sporit interes prezintă sublotul pacienților cu valori ale D-dimerilor mai mari de 500 ng/mL – limită *cut-off* acceptată universal pentru diagnosticul pozitiv al TVP. S-a presupus că în lipsa trombozei profunde confirmate prin USGD și a semnelor clinice evidente de TEAP valorile pozitive ale D-dimerilor pot fi influențate de extinderea trombozei în sistemul venos superficial. Datele prezentate în figura 12 (pagina 103) pe deplin confirmă această ipoteză, valoarea mediană a lungimii trombului fiind de 2 ori, iar cea a volumului trombozei – de 4 ori mai mare la bolnavii cu nivelul D-dimerilor  $\geq 500$  ng/mL față de respectivele la pacienții cu test negativ. Deloc surprinzător, 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)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  vs numai 1,72 (25-75% IQR 0,56-3,84)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  la bolnavii cu test negativ ( $p < 0,05$ ).

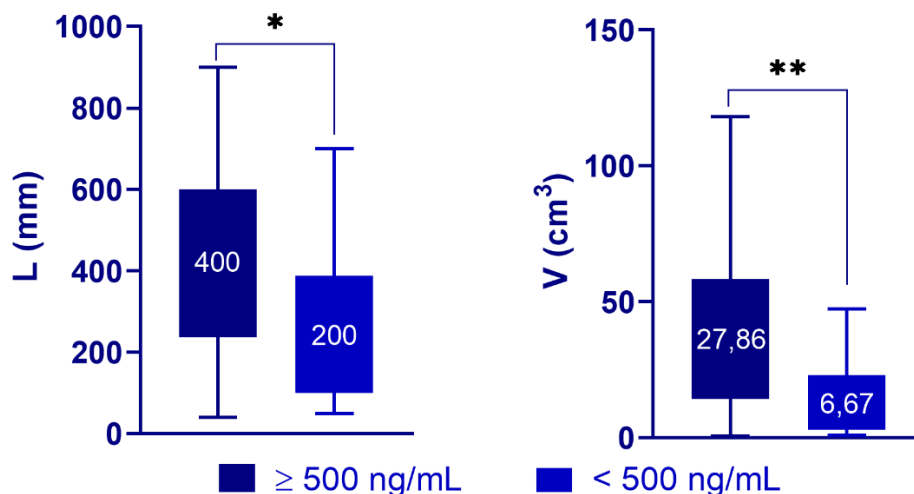


Figura 12. Compararea lungimii și volumului total al maselor trombotice la bolnavii cu VTF acută și test D-dimer pozitiv sau negativ (L – lungime, V – volum, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ )

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],  $p < 0,01$ ) TVS – ceea ce face posibilă evaluarea acestora în calitate de criteriu pentru diagnosticul formelor trunculare și periostiale de VTF. Din punct de vedere clinic o importanță mai mare posedă depistarea formelor de VTF cu tromboză la nivelul joncțiunilor cu venele profunde, pentru care ghidurile contemporane recomandă tratament anticoagulant mai „agresiv” – doze terapeutice și durata până la 3 luni [119].

Analiza curbei ROC construite pentru evaluarea performanței testului D-dimer în diagnosticarea TVS periostiale a demonstrat o putere discriminatorie bună. Valoarea AUC a constituit  $0,751 \pm 0,102$  (95% CI 0,549-0,952),  $p < 0,05$  (figura 13, pagina 104), fiind mai mare în comparație cu cele determinate anterior pentru valorile indicelui PLR – 0,688 (95% CI 0,549-0,827) și TTPA – 0,537 (95% CI 0,342-0,731). Analiza coordonatelor curbei ROC a demonstrat o valoare optimă *cut-off* pentru excluderea tipului II-III de VTF acută egală cu 611 ng/mL, ce a oferit sensibilitatea de 85,7% (95% CI 42,1-99,6) și specificitatea de 65,7% (95% CI 47,8-80,9).

Cel mai important detaliu este că valoarea predictivă negativă a modelului a constituit 95,8% (95% CI 73,6-98,1). Aplicarea valorii pragale de 611 ng/mL în cadrul întregului lot studiat a rezultat cu stabilirea diagnosticului fals-negativ de tromboză periostială doar într-un singur caz.

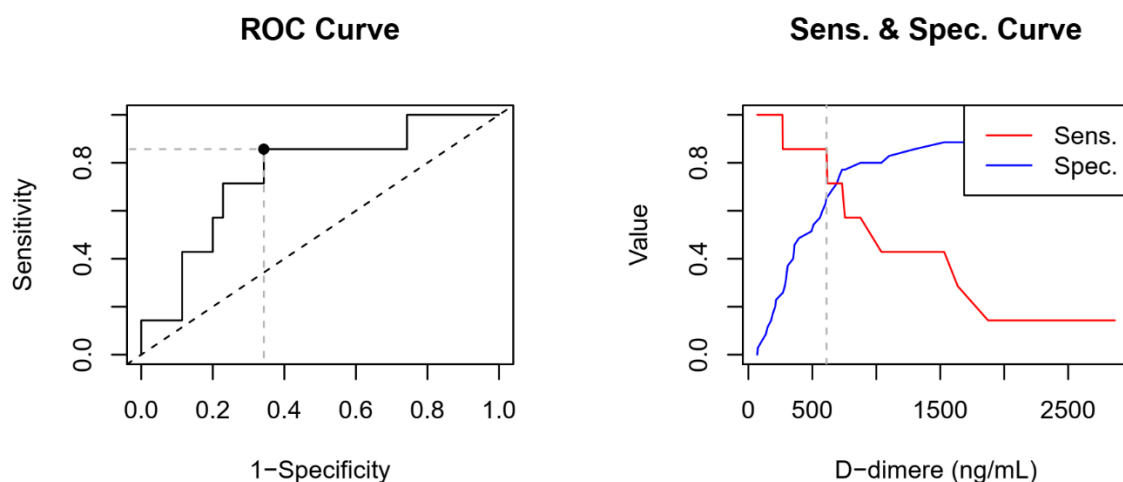


Figura 13. Curba ROC pentru performanța testului D-dimer în diagnosticarea formelor periostiale de VTF acută și determinarea valorii cut-off optime

În presa științifică au fost publicate până la moment doar două articole originale ce au evaluat rolul diagnostic al D-dimerilor la bolnavii cu TVS, ambele oferind rezultate în mare parte similare [3, 96]. În lucrarea lui Aguilar C. *et al.* (2005), care a inclus 35 de pacienți cu TVS izolată confirmată clinic și/sau ecografic testul D-dimer a demonstrat o sensibilitate de 74,3% (95% CI 57,9-85,8); specificitate de 43,3% (95% CI 37,3-49,6); valoare predictivă pozitivă de 15,7% (95% CI 10,9-22) și valoare predictivă negativă – 92,2% (95% CI 85,9-95,9). În baza acestor rezultate autorii conchid că testul D-dimer este inutil pentru stabilirea diagnosticului de tromboflebită superficială, atribuind rolul decisiv examenului clinic [3]. Cu doi ani mai târziu Gillet JL. *et al.* (2007) reconfirmă rezultatele obținute de către Aguilar C. pe un lot mai mare de pacienți [96]. Din 100 de observații incluse în cercetare testul pozitiv D-dimer a fost înregistrat în 68% cazuri, iar valoarea mediană a D-dimerilor a constituit 715,5 ng/mL (interval: 100-2567 ng/mL). Se observă, că atât frecvența testului pozitiv cât și valoarea mediană a indicelui respectiv sunt mai mari față de cele înregistrate în studiul curent: 52,38% și 535 ng/mL, respectiv. Această diferență se explică prin faptul că studiul lui Gillet JL. a inclus 22% de pacienți cu vârsta mai mare de 70 ani, comparativ cu doar 8,4% – în lotul de studiu. Autorii menționează că la bolnavii cu vârsta peste 70 ani testul D-dimer a fost pozitiv în 100% cazuri. După excluderea acestui subplot de bolnavi rata testului pozitiv s-a micșorat către 59% – aproape de rezultatul determinat în cercetarea actuală. Similar cu datele studiului curent Gillet JL. a depistat o corelație statistic semnificativă ( $p <$



0,0001) între volumul calculat al trombului și valorile D-dimerilor (spre regret în articolul respectiv nu este menționată valoarea exactă a coeficientului de corelație Spearman). Analiza performanței diagnostice a D-dimerilor a demonstrat o sensibilitate maximală (100%) a testului pozitiv (valoarea  $\geq 500$  ng/mL) însă o specificitate joasă – 29% în depistarea trombozelor cu volumul total mai mare de  $5914 \text{ mm}^3$ . Însă autorii au considerat această constatare inutilă din punct de vedere practic, deoarece la mai mulți pacienți cu tromboză periostială volumul trombozei a fost mai mic de  $5914 \text{ mm}^3$ . Deși compararea puterii discriminatorii a D-dimerilor între două studii nu este posibilă din mai multe motive (în cercetarea lui Gillet JL. nu este raportată valoarea AUC pentru curba ROC, iar variabila determinată și valorile *cut-off* utilizate sunt diferite), evident este faptul că respectivul test de laborator este sensibil la variațiile în volumul / gradul de extindere a trombozei și demonstrează valoare predictivă suficientă pentru a influența selectarea abordului curativ. În același timp, necesită a fi susținută opinia autorilor articolelor menționate mai sus privind semnificația redusă a D-dimerilor în diagnosticul primar al TVS.

În pofida utilizării pe larg a testelor de laborator amintite anterior cu scop de diagnosticare a dereglărilor de coagulare la pacienții chirurgicali fiecare dintre acestea oferă informații fragmentate, reflectând doar activitatea anumitor componente sau etape ale sistemului complex de coagulare sangvină. Una dintre puținele metode de laborator ce permite evaluarea integrală atât a fazelor vasculare, celulare și plasmatică ale hemostazei cât și a activității fibrinolitice a sângelui în regimul timpului real este pTEG. În cercetarea actuală evaluarea parametrilor pTEG la bolnavii cu VTF acută a demonstrat o tendință spre amplificarea 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 21,2-26,8). Se observă că chiar și limita de jos a intervalului de încredere determinat pentru valorile ITC depășește valorile maxime înregistrate în normă la persoanele sănătoase (valorile normale ale parametrilor pTEG sunt prezentate în Anexa 3). Indicele ITC reprezintă o variabilă estimativă, calculată ca raportul între amplitudinea maximală (A5) a curbei pTEG și intervalul de timp necesar pentru atingerea acesteia ( $t_5$ ). S-a stabilit, că în lotul general al bolnavilor cu VTF valoarea medie a parametrului A5 a fost mai mare decât limita de sus a normei –  $650,4 \pm 131,9$  (95% CI 610,3-690,5), în timp ce valorile  $t_5$  s-au încadrat în intervalul de referință, constituind  $30,09 \pm 11,23$  (95% CI 26,68-33,5) min. Această constatare mărturisește despre faptul că intensificarea procesului de hemostază la pacienții cu VTF posedă preponderent caracter structural, datorită densității crescute a cheagului format și nu cronometric – cauzat de accelerarea procesului de coagulare sangvină. Hiperactivitatea pro-coagulantă a provocat amplificarea compensatorie moderată a sistemului anticoagulant. În lotul studiat valoarea medie a indicelui CAA (coeficientul activității anticoagulante) a constituit  $2,5 \pm 1,1$  (95% CI 2,1-

2,8), intervalul maximal de încredere fiind în afara limitelor de referință. Ceilalți parametri ai pTEG, ce reflectă diferite etape de formare a cheagului, nu au demonstrat devieri de la normă.

Rezultatele pTEG au fost utilizate cu scop de testare a ipotezei invocate anterior privind dependența severității TVS de modificările statutului pro-coagulant al pacientului. La prima etapă a fost studiată corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale VTF – lungimea totală a trombului, volumul total al trombului și viteza creșterii volumului maselor trombotice. Valorile indicilor CAT (constanta activității trombinei), ITC, ILR (intensitatea lizei și retracției) și CAA nu au demonstrat corelație veridică nici cu una dintre caracteristicile procesului trombotic enunțate mai sus. Rezultatele analizei pentru ceilalți parametri se prezintă în tabelul 15.

**Tabelul 15. Corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale trombozei venoase superficiale**

| Parametrii pTEG  | Caracteristicile ecografice ale trombozei      |  |   |
|--|--|--|---|
|  | $L_{tot}$ (mm)                                 | $V_{tot}$ (cm <sup>3</sup> )                 | VCVT (cm <sup>3</sup> /zi)                      |
| ICC  | $r_s = 0,39, p < 0,05$<br>(95% CI 0,11-0,63)   | $r_s = 0,30, NS$<br>(95% CI -0,01-0,55)      | $r_s = 0,30, P = 0,047$<br>(95% CI -0,004-0,56) |
| IDC  | $r_s = 0,18, NS$<br>(95% CI -0,13-0,46)        | $r_s = 0,27, NS$<br>(95% CI -0,04-0,53)      | $r_s = 0,31, P = 0,041$<br>(95% CI 0,003-0,56)  |
| IPC  | $r_s = 0,53, p < 0,001$<br>(95% CI 0,27-0,72)  | $r_s = 0,35, p < 0,05$<br>(95% CI 0,05-0,6)  | $r_s = 0,23, NS$<br>(95% CI -0,08-0,5)          |
| A5   | $r_s = 0,55, p < 0,0001$<br>(95% CI 0,29-0,73) | $r_s = 0,46, p < 0,01$<br>(95% CI 0,17-0,67) | $r_s = 0,44, p < 0,01$<br>(95% CI 0,15-0,66)    |
| t5   | $r_s = 0,22, NS$<br>(95% CI -0,0-0,49)         | $r_s = 0,23, NS$<br>(95% CI -0,08-0,5)       | $r_s = 0,36, p < 0,05$<br>(95% CI 0,06-0,6)     |
| L <sub>tot</sub> – lungimea totală a trombului, V <sub>tot</sub> – volumul total al trombului, VCVT – viteza de creștere a volumului trombului |  |  |   |

Precum reflectă datele prezentate în tabel, numai amplitudinea maximală (A5) a curbei pTEG a demonstrat corelație pozitivă puternică sau moderată cu toate cele trei caracteristici ecografice ale trombozei. Indicii ICC (intensitatea coagulării de contact) și IPC (intensitatea polimerizării cheagului) au demonstrat corelație pozitivă veridică cu gradul de extindere anatomică a maselor trombotice în venele superficiale, în timp ce indicele drive-ului de coagulare (IDC) și parametrul t5 au corelat moderat cu viteza de creștere a trombului. Totalizând rezultatele

analizei putem concluda, că tendința spre hipercoagulabilitate structurală la bolnavii cu VTF acută se manifestă preponderent prin intensificarea agregării elementelor figurate ale sângelui ( $\uparrow$  ICC), amplificarea procesului de polimerizare a fibrinei și formării fibrinei reticulate ( $\uparrow$  IPC) și ca rezultat – densitatea crescută a trombului fibrinic-trombocitar ( $\uparrow$  A5). Este logic de presupus, că activitatea sistemului anticoagulant și fibrinolitic al sângelui (reflectedată prin indicii CAT, ILR, CAA) mai puțin afectează severitatea inițială a trombozei, fiind modulată de către volumul final al trombului format. Interes prezintă asocierea între statutul anticoagulant primar al bolnavului și rezultatele tratamentului medical al VTF – subiect ce va fi abordat în capitolul următor.

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 Verrel-Steckmeier (figura 14).

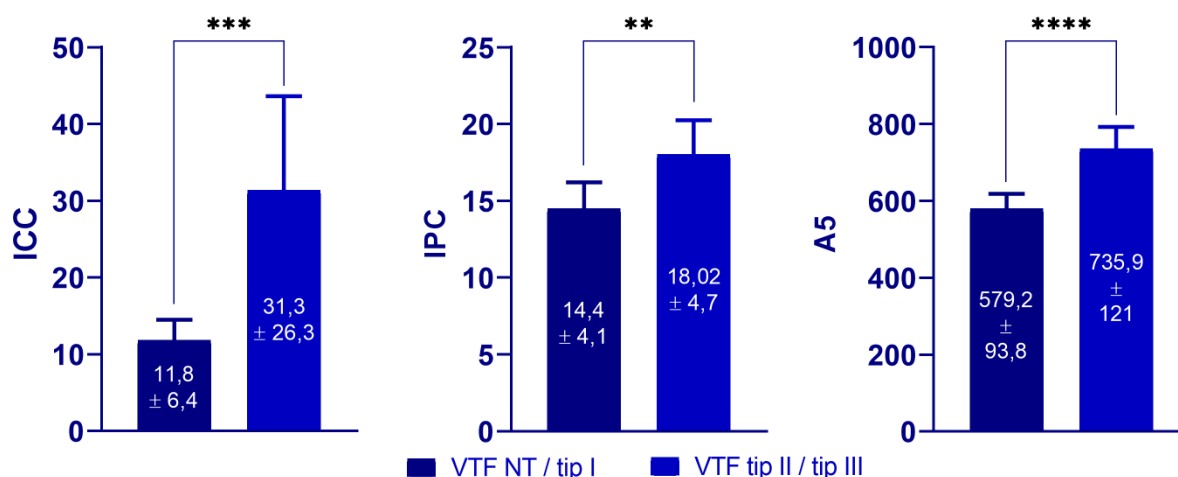
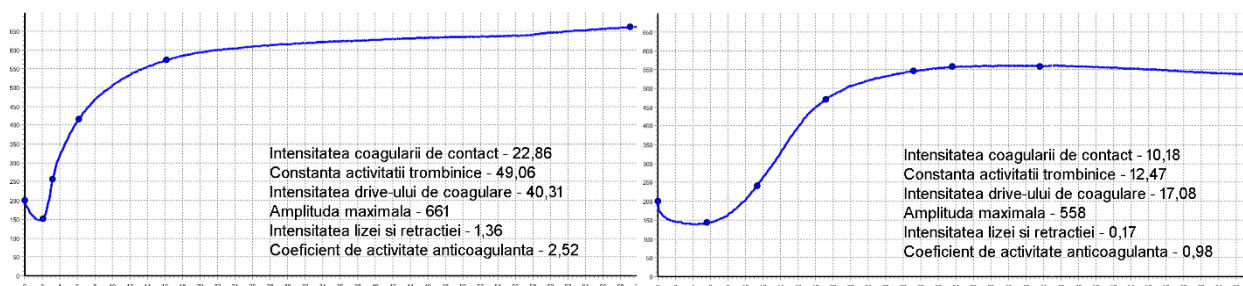


Figura 14. Compararea valorilor indicilor ICC, IPC și A5 ai pTEG la bolnavii cu VTF acută non-trunculară (NT) și tipul I vs VTF tipul II-III (\*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ , \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ )

Diagramele prezentate reflectă existența diferențelor semnificative statistic 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 diagnosticați cu VTF periostială. Se observă, că valoarea medie a amplitudinii maxime înregistrată în cazul VTF tip II-III Verrel-Steckmeier depășește limita de sus a valorilor de referință. Important se prezintă faptul, că valorile indicelui CAA, ce reflectă potențialul global anticoagulant al sângelui pacientului, nu s-au deosebit statistic între grupele comparate –  $2,3 \pm 0,8$  (95% CI 2,0-2,7) și  $2,67 \pm 1,35$  (95% CI 2,0-3,3), respectiv ( $p > 0,05$ ). Această constatare mărturisește despre dereglarea echilibrului hemostatic la

bolnavii cu tromboze periostiale. Este posibil de afirmat că de rând cu alte metode de laborator rezultatele tromboelastografiei au confirmat statutul pro-trombotic al pacienților cu VTF acută, în special în situațiile când apexul trombotic se află în apropierea JSF / JSP sau prolabează în venele profunde. Tendința spre hipercoagulare la bolnavii cu VTF tip II-III poate fi observată și prin analiza vizuală a curbelor pTEG – devierea curbei spre stânga și în sus (figura 15).



**Figura 15. Curbele pTEG înregistrate la pacienții cu VTF tip II Verrel-Steckmeier (din stânga) și tromboză izolată a tributarelor varicoase (din dreapta)**

În literatura accesibilă la momentul realizării cercetării actuale nu au fost găsite publicații referitoare la utilizarea tromboelastografiei la pacienții cu TVS. Doar câteva lucrări științifice oferă date privind rolul acestei metode în prognozarea riscului complicațiilor venoase tromboembolice după traumă, intervenții chirurgicale sau la bolnavii critici. Brill J.B. *et al.* (2017) a evaluat în mod prospectiv o cohortă constituită din 983 pacienți cu traumă și a demonstrat că la bolnavii cu statut hipercoagulant (definit ca amplitudine maximală a curbei mai mare decât valorile de referință) riscul TVP a fost practic dublu față de grupul de control cu parametrii normali ai tromboelastogramei. Este important de notat, că diferența a fost observată în pofida aplicării la toți pacienții a metodelor de tromboprofilaxie [27]. Într-un alt studiu tromboelastografia a fost utilizată pentru depistarea pacienților care necesită tromboprofilaxie perioperatorie în caz de artroplastie de genunchi. Administrarea selectivă a anticoagulantelor doar bolnavilor cu tendință spre hipercoagulare a permis reducerea semnificativă a ratei hemotransfuziilor și nu s-a asociat cu creșterea numărului de tromboze venoase postoperatorii [38]. Tartamella F. *et al.* (2016) au stabilit că valoarea 10,6 a ratei trombodinamice (un parametru al tromboelastogramei mecanice) are sensibilitatea 100% (AUC ROC – 0,93) în excluderea tromboembolismului venos la pacienții în stare critică tratați în terapie intensivă [218]. Recent, Mao C. *et al.* (2021) utilizând tromboelastografia au confirmat intensificarea proceselor de coagulare sangvină la bolnavii cu TVP în comparație cu lotul de persoane sănătoase. Conform datelor prezentate de către autori, parametrii tromboelastogramei au fost mai informativi decât indicii coagulogramei standard [156].

Astfel, în pofida evidenței limitate studiile realizate au confirmat utilitatea metodei în depistarea statutului hipercoagulant la bolnavii cu risc sau cu diagnosticul stabilit de tromboză venoasă.

Menținerea statutului fluid al sângelui este dependentă de multipli factori, unul dintre care constituie viscozitatea sângelui integră. Viscozitatea determină nu doar rezistența și viteza fluxului sangvin, ci și interacțiunea între elementele figurate ale sângelui și endoteliul vascular. Aceste relații au caracter bidirecțional – creșterea viscozității duce la micșorarea vitezei fluxului sangvin și contribuie la adeziunea elementelor figurate și, reciproc, agregarea plachetelor și activarea factorilor plasmatici de coagulare măresc viscozitatea sângelui. Evaluarea directă a proprietăților fizice ale sângelui integră în condiții clinice este dificilă datorită metodologiei complexe și lipsei de standardizare. Deși rezultatele tromboelastografiei într-un oarecare mod reflectă și viscozitatea sangvină estimarea directă a parametrului respectiv se realizează cu ajutorul formulelor elaborate de către Simon G. *et al.* în 1990 [54]. Ecuația include valoarea hematocritului (în limitele 32-53%), concentrația totală a proteinelor plasmatică (în limitele 54-95 g/L) și coeficienții determinați pentru diferite condiții de circulație: cu rata înaltă (HSR – *high shear rate*) și rata joasă (LSR – *low shear rate*) a forței de forfecare (detaliile sunt prezentate în capitolul 2, pagina 54).

După excluderea cazurilor (conform recomandărilor autorilor formulei) cu valori extreme ale hematocritului și proteinei totale în lotul general al bolnavilor cu VTF acută valorile estimate ale viscozității sangvine (VS) au constituit:  $VS_{HSR} = 16,38 \pm 1,12$  (95% CI 16,11-16,65) cP și  $VS_{LSR} = 44,41 \pm 23,52$  (95% CI 38,76-50,06) cP. În mod surprinzător, rezultatele obținute au demonstrat diminuarea VS la pacienții cu VTF în comparație cu populația sănătoasă, mai cu seamă în condiții de viteză joasă de forfecare endotelială caracteristică circulației venoase periferice. Conform datelor unui studiu realizat de către Gori T. *et al.* (2015), care a inclus peste 3000 de subiecți sănătoși, valorile normale ale  $VS_{HSR}$  și  $VS_{LSR}$  constituie  $17,2 \pm 0,9$  cP și  $61,2 \pm 18,1$  cP, respectiv [100]. Divergența menționată nu are un temei patofiziologic rațional și poate fi explicată doar prin variații în rezultatele testelor de laborator efectuate cu ajutorul diferitor analizoare. Această presupunere se confirmă prin analiza valorilor VS obținute la pacienții cu boală varicoasă necomplicată internați în aceeași instituție medicală unde s-a desfășurat cercetarea actuală. În respectivul grup de pacienți valorile  $VS_{HSR}$  și  $VS_{LSR}$  la fel au fost evident mai mici față de cele raportate de Gori T. pentru persoane sănătoase –  $16,14 \pm 1,84$  (95% CI 15,66-16,62) cP și  $38,85 \pm 40,02$  (95% CI 28,42-49,28) cP, respectiv. Compararea acestor date cu valorile înregistrate la bolnavii din lotul de studiu a demonstrat elevarea  $VS_{HSR}$  și  $VS_{LSR}$  în caz de VTF acută, însă diferența nu a atins limita veridicității statistice din cauza numărului limitat de observații.

Deși există studii unice care au demonstrat creșterea semnificativă a viscozității la bolnavii cu TVP, rolul acestui parametru fiziologic în patogeniza și evoluția afecțiunilor cardiovasculare

rămâne controversat [41, 76, 106]. În cercetarea actuală analiza corelației între valorile VS și alți indici de laborator, inclusiv pTEG, precum și studierea corelațiilor cu caracteristicile ecografice ale TVS nu a demonstrat existența unor asocieri importante. În mod similar, nu au fost depistate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între valorile VS la bolnavii cu diferite tipuri de VTF – non-trunculară, trunculară sau periostială. Această constatare poate fi explicată prin variabilitatea esențială a valorilor VS în funcție de o multitudine de factori: vârsta pacientului, statutul nutrițional, nivelul de hidratare, profilul lipidic, prezența maladiilor concomitente (în primul rând a celor cardiovasculare) și chiar temperatura mediului ambiant [54, 100, 105, 182]. În contextul dat trebuie de menționat, că în studiul curent a fost observată influența veridică a factorului sezonier asupra valorilor viscozității. 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:  $16,6 \pm 1,1$  (95% CI 16,2-16,9) cP vs  $15,8 \pm 0,9$  (95% CI 15,4-16,3) cP și  $49,3 \pm 22,8$  (95% CI 42,6-56,1) cP vs  $34,4 \pm 22,0$  (95% CI 24,9-43,9) 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 acută remarcate în capitolul 2.

Finalizând analiza modificărilor testelor de laborator la bolnavii cu VTF acută a fost studiat impactul grupei sangvine a pacientului asupra gradului de extindere a trombozei și modificărilor globale ale profilului hemostatic. Asocierea grupei sangvine non-O cu riscul elevat al complicațiilor venoase tromboembolice este cunoscut, însă acest subiect nu a fost abordat separat în cohorta bolnavilor cu VTF acută [85]. Rezultatele obținute în cadrul studiului prezent confirmă într-o oarecare măsură rolul „tromboprotectiv” al primei grupe sangvine și la acești pacienți. La bolnavii cu grupe sangvine non-O rata trombozelor non-trunculare a fost aproape cu 20% mai mică față de cea înregistrată la subiecții cu grupă sangvină O(I) – 47,77% vs 65%. Deși volumul total și viteza creșterii maselor trombotice nu s-au deosebit între loturile comparate, rezultatele pTEG au demonstrat o intensitate mai mare a proceselor de coagulare la bolnavii cu grupe sangvine non-O. La acești pacienți valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 au constituit  $21,77 \pm 24,31$  (95% CI 9,68-33,86);  $16,41 \pm 4,31$  (95% CI 14,26-18,56) și  $685 \pm 117,5$  (95% CI 626,6-743,4) vs  $14,99 \pm 12,17$  (95% CI 3,73-26,24);  $14,14 \pm 3,69$  (95% CI 10,73-17,56) și  $602,9 \pm 145,4$  (95% CI 468,4-737,3), respectiv – la bolnavii cu prima grupă de sânge, dar din cauza eșantionului mic diferența nu a fost statistic semnificativă. Astfel, se remarcă o anumită tendință ce reflectă eventualul impact al viscozității și a grupei sangvine asupra evoluției VTF, însă precizarea caracterului acestor asocieri, precum și a rolului parametrilor respectivi în selectarea conduitei terapeutice necesită cercetări ulterioare.

## 5. REZULTATELE DIFERITOR ABORDĂRI CURATIVE UTILIZATE PENTRU VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ

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

În baza studiilor științifice existente la momentul actual autorii ghidurilor clinice contemporane oferă tratamentului chirurgical, realizat în faza acută a TVS, doar un rol secundar sau chiar recomandă împotriva practicării acestuia [50, 119, 123]. Până la publicarea în anul 2021 a ghidului elaborat sub egida Societății Europene de Chirurgie Vasculară intervenția chirurgicală a fost considerată o variantă alternativă de tratament, indicată preponderent în cazul trombozelor periostiale [50, 123]. În pofida acestor recomandări tratamentul chirurgical este pe larg aplicat la bolnavii cu VTF în mai multe clinici din lume, iar rezultatele tratamentului publicate în literatura de specialitate au un caracter controversat [13, 141, 201, 220, 232].

În studiul de față tratamentul chirurgical în perioada acută a VTF a fost efectuat la 85 de pacienți. Majoritatea bolnavilor – 54 (63,53%) au fost operați pe parcursul primelor 24 ore de la momentul spitalizării, intervalul median de timp constituind 24 (25-75% IQR 24-48) ore. În pofida așteptărilor valoarea mediană a intervalului „spitalizare-operație” nu s-a deosebit statistic între diferite tipuri ale VTF. Severitatea manifestărilor clinice: durerea intensă ( $VAS \geq 5,8$ ) și hiperemia extinsă ( $\geq 73 \text{ cm}^2$ ), la fel nu a influențat promptitudinea intervenției, acest parametru probabil fiind în mare parte condiționat de factori paramedicali – disponibilitatea examenului imagistic și a sălii de operație, ora internării bolnavului, preferințele pacientului și chirurgului (datele nu sunt prezentate). 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 (51,76%) pacienți. Trebuie de menționat, că unii experți recomandă realizarea tratamentului chirurgical după primele 7 zile ale VTF, când se remarcă diminuarea inflamației locale a țesuturilor moi [212].

Administrarea perioperatorie a preparatelor anticoagulante a fost utilizată la toți pacienții. La 79 (92,94%) bolnavi la care durata intervalului „spitalizare-operație” a depășit 12 ore prima doză a anticoagulantului a fost administrată preoperator. În celelalte cazuri administrarea preparatelor antitrombotice a fost inițiată la 6-12 ore după finalizarea intervenției. Durata de administrare a anticoagulantelor a variat între 1-19 zile, valoarea mediană constituind 4 (25-75% IQR 3-6) zile. În toate cazurile au fost utilizate heparinele fracționate: doze profilactice – la 62 (72,94%) și doze intermediare – la 23 (27,05%) bolnavi. Nici un pacient nu a primit doze curative de anticoagulante în perioada perioperatorie. Interes prezintă determinarea factorilor care au

influențat opinia medicului curant privind utilizarea dozei sau duratei mai mari de administrare a anticoagulantelor. Rezultatele analizei comparative a datelor clinico-demografice și imagistice ale bolnavilor la care s-a aplicat una din 4 variante de tromboprofilaxie sunt reflectate în tabelul 16.

**Tabelul 16. Compararea datelor clinico-demografice și imagistice ale pacienților cu VTF în subloturi cu diferite scheme de tromboprofilaxie perioperatorie**

| Indicatorul   | Schema de tromboprofilaxie perioperatorie |                          |                          |                          |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   | DP, ≤ 4 zile<br>(n = 36)                  | DP, > 4 zile<br>(n = 26) | DI, ≤ 4 zile<br>(n = 13) | DI, > 4 zile<br>(n = 10) |
| Vârsta, ani<br>Mediana (25-75% IQR)   | 54<br>(47-62,75)                          | 61<br>(56,75-64,5)*      | 60<br>(55,5-64,5)        | 62,5<br>(56,75-67,25)*   |
| IMC, kg/m <sup>2</sup><br>Media ± SD  | 29,97 ± 5,39                              | 30,44 ± 4,03             | 31,08 ± 6,23             | 27,94 ± 4,02             |
| Indexul Charlson<br>Mediana (25-75% IQR)  | 1 (0-2)                                   | 2 (1-2)                  | 1 (0,5-2)                | 2 (1-2)                  |
| Scorul Caprini<br>Mediana (25-75% IQR)  | 5 (4,26-6)                                | 6 (5-6)*,**              | 5 (4-6)                  | 5,5 (4-6,25)             |
| Lungimea trombului, mm<br>Media ± SD  | 304,5 ± 190,6                             | 348,8 ± 212,3            | 356,9 ± 220,8            | 373 ± 199,6              |
| VTF tip II-III Verrel-<br>Steckmeier, n (%)   | 2 (5,55%)                                 | 3 (11,53%)               | 6 (46,15%)*,†            | 3 (30%)*                 |
| * – p < 0,05 vs DP, ≤ 4 zile; ** – p < 0,05 vs DI, ≤ 4 zile; † – p < 0,05 vs DP, > 4 zile<br>DP – doza profilactică de heparină fracționată; DI – doza intermediară de heparină fracționată |   |                          |                          |                          |

Datele prezentate reflectă influența semnificativă a vârstei înaintate a pacientului asupra deciziei medicului curant privind extinderea profilaxiei antitrombotice după intervenția chirurgicală (P = 0,05 pentru analiza de dispersie, testul Kruskal-Wallis). Statutul nutrițional al pacientului și severitatea bolilor asociate nu au demonstrat asociere cu selectarea anumitor scheme de tromboprofilaxie (p > 0,05, ANOVA). Deși scorul Caprini, care descrie riscul global al complicațiilor tromboembolice postoperatorii [37], a fost mai mare la pacienții la care s-au administrat doze profilactice de anticoagulate pe durata de 5 zile și mai mult, rezultatele analizei de dispersie pentru acest criteriu au fost statistic ne semnificative. Se observă o tendință stabilă spre intensificarea tromboprofilaxiei simultan cu creșterea lungimii maselor trombotice, iar la pacienții



cu formele periostiale ale VTF semnificativ mai frecvent au fost utilizate dozele intermediare ale heparinelor fracționate. Rezultatele reflectă clar perceperea intuitivă de către medicii chirurghi a asocierii dintre vârsta bolnavului, severitatea VTF și riscul complicațiilor tromboembolice postoperatorii. Pe de altă parte impactul real al utilizării diferitor scheme de tromboprofilaxie asupra rezultatelor tratamentului chirurgical al VTF necesită a fi evaluat într-o analiză separată.

Conform riscului de contaminare a plăgii operatorii intervențiile chirurgicale efectuate pe sistemul venos superficial al extremităților în caz de boală varicoasă se referă la clasa I – operații aseptice, iar lipsa necesității de utilizare a oricărui implant sintetic dictează refuzul de la antibioticoprofilaxia preoperatorie [108]. În același timp trebuie de menționat, că definiția intervențiilor de clasa I include fraza „*incizie în care nu se găsește inflamație*”, ce nu corespunde condițiilor de realizare a flebectomiei la bolnavii cu VTF acută [1]. La momentul actual nu există recomandări privind necesitatea antibioticoprofilaxiei în cazul tratamentului operator în faza acută a TVS. Ar fi logic de presupus, că prezența procesului inflamator la nivelul țesuturilor moi poate contribui la dereglarea procesului de regenerare a plăgii operatorii și sporirea riscului de infecție a *situsului* chirurgical.

În lotul general de studiu antibioticoprofilaxia a fost efectuată preoperator la majoritatea absolută – 72 (84,7%) a pacienților, iar în 19 (22,35%) din aceste cazuri administrarea antibioticelor a fost continuată și după intervenție, pe durata mediană de 5 (25-75% IQR 4-6) zile. Astfel, se atestă o divergență între recomandările documentelor de reglementare din domeniu și practica medico-chirurgicală reală – fapt raportat și în lucrările altor cercetători [237]. Merită de subliniat că severitatea inflamației locale a țesuturilor moi, exprimată prin suprafața ariei de hiperemie cutanată, a fost veridic mai mică în grupul pacienților la care chirurgul s-a abținut de la administrarea antibioticelor –  $36,95 \pm 31,56$  (95% CI 3,83-70,07)  $\text{cm}^2$ , în comparație cu  $94,49 \pm 60,42$  (95% CI 64,45-124,5)  $\text{cm}^2$  și  $105,7 \pm 89,88$  (95% CI 41,41-170)  $\text{cm}^2$  la bolnavii cu antibioticoprofilaxie și antibioticoterapie, respectiv ( $p < 0,05$ ).

În majoritatea absolută a cazurilor – la 75 (88,23%) de bolnavi, intervențiile chirurgicale în faza acută a VTF au fost efectuate cu anestezie spinală; anestezia locală infiltrativă a fost practică la 10 (11,76%) pacienți. Intervențiile chirurgicale clasice, realizate în mod standard pentru tratamentul bolii varicoase necomplicate (crosectomia + *stripping-ul* safenian + flebectomia tributarelor varicoase), au dominat în structura operațiilor efectuate, constituind 69,41% (59/85) din observații. Semnificativ mai rar aceste 3 elemente ale procedurii chirurgicale clasice au fost utilizate izolat sau în diverse combinații – structura detaliată a intervențiilor este oglindită sub formă de diagramă Venn (figura 16, pagina 114). Datele prezentate evident reflectă intenția operatorilor de a realiza intervenția chirurgicală în volum deplin, rezolvând astfel

unimomentan ambele patologii – VTF acută și maladia varicoasă. Refuzul de a efectua *stripping*-ul safenian nu a fost dictat de preferințele operatorului, având în majoritatea absolută a cazurilor o argumentare clinico-anatomică clară: la 7 (46,66%) din 15 pacienți tromboza a afectat venele non-safeniene, la 3 (20%) bolnavi VTF s-a dezvoltat pe fondalul recurenței postoperatorii a varicelor, iar în 2 (13,33%) cazuri a survenit tromboza non-trunculară cu diametrul venei safene  $\leq$  de 5 mm.

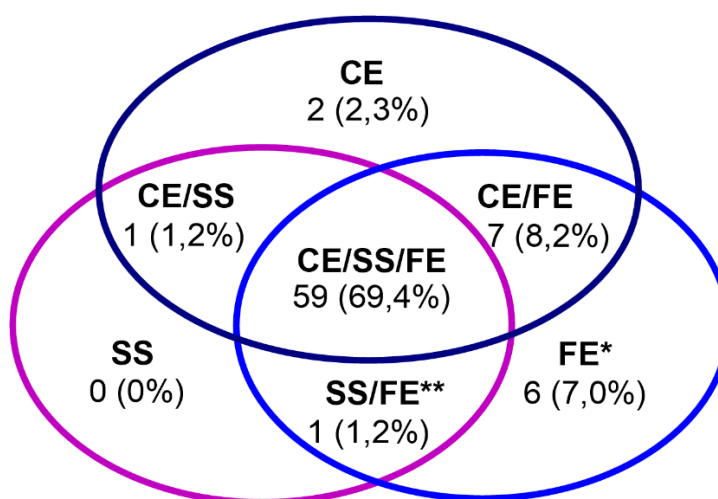


Figura 16. **Structura intervențiilor chirurgicale deschise efectuate la bolnavii cu VTF acută** (CE – crosectomie, SS – stripping safenian, FE – flebectomie; \* – în 2 cazuri FE a fost asociată cu deconectarea VSAA și într-un caz – cu deconectarea perforantului incompetent pe coapsă, \*\* – tromboza trunchiului safenian restant la bolnav cu varice recurente)

Trombectomia din JSF în timpul efectuării crosectomiei a fost necesară în 5 (5,88%) cazuri: la 3 pacienți cu VTF tip IIIB conform clasificării propuse, la un bolnav cu VTF tip IIIC și într-un caz în tromboza de tip II cu dilatarea anevrismatică a segmentului terminal de VSM. Pentru înlăturarea apexului trombotic non-aderent din lumenul v. femurale comune au fost utilizate diferite tehnici: manevra Valsalva (2 cazuri), extragerea trombului cu pensa (2 cazuri) sau trombectomia cu ajutorul cateterului cu balon Fogarty (1 caz). Ultima varianta a fost practică la un pacient cu tromboză tip IIIC (figura 17A, pagina 115). La 4 (4,7%) pacienți deconectarea JSF a fost asociată cu rezecția anevrismului VSM situat nemijlocit în regiunea crosei safeniene, aplicându-se modalitatea de abordare ca în cazul anevrismelor la pacienții cu maladiie varicoasă [109], (figura 17B, pagina 115).

Din 61 de pacienți la care s-a realizat safenectomie în 47 (77,04%) de cazuri a fost practicat *stripping*-ul în varianta „scurtă” sau „medie”, înlăturarea totală a trunchiului safenian fiind efectuată doar la 9 (14,75%) bolnavi. De menționat, că la 5 (8,19%) pacienți *stripping*-ul a eșuat

din cauza trombozei extinse sau a tortuozităților de-a lungul trunchiului VSM, ce au împiedicat pasajul sondei, fiind necesară excizia ulterioară a safenei prin incizii separate. Tehnica preferabilă de flebectomie a fost cea după Muller, realizată la 69 (81,17%) dintre pacienții operați și precedată de flebocenteză pentru evacuarea trombului intraluminal. În 3 cazuri a fost efectuată flebocenteza izolată a tributarelor trombozate. Doar la 10 (11,76%) pacienți varicele trombozate au fost înlăturate prin incizii separate după Narrath sau excizate *en-bloc*.

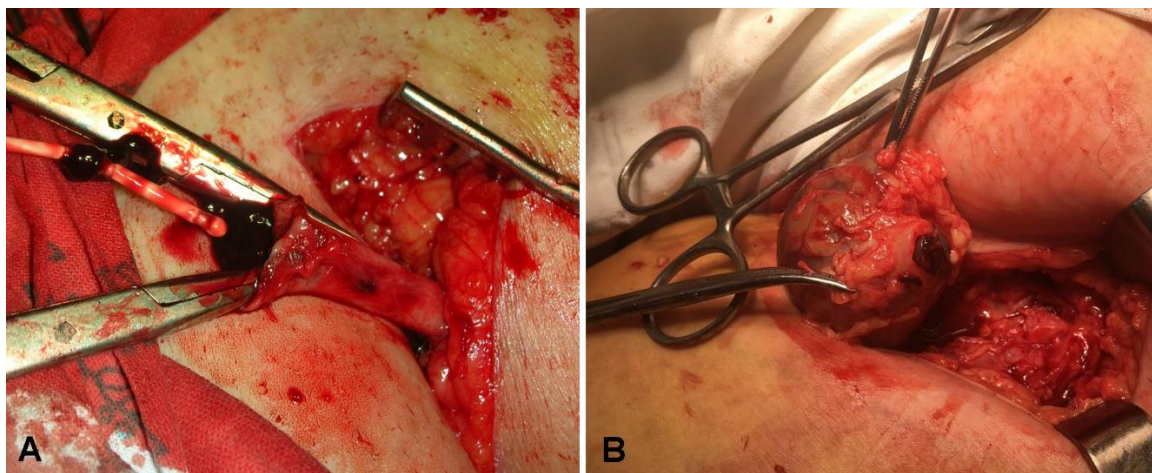


Figura 17. Imagini intraoperatorii în timpul crosectomiei la bolnavii cu VTF acută (A – trombectomia din JSF cu cateterul Fogarty; B – rezeecția anevrismului safenian trombozat)

Ablația endovenoasă cu laser a fost efectuată la 9 (10,58%) pacienți din lotul chirurgical. Din cauza riscului dislocării maselor trombotice în timpul propulsării ascendente a cateterului și fibrei optice prin lumenul trunchiului safenian trombozat varianta standard a intervenției (puncția ecoghidată în segmentul distal al trunchiului) a fost utilizată numai la 2 (2,35%) bolnavi cu VTF non-trunculară. În 7 (8,23%) cazuri intervenția endovenoasă a fost anticipată de deconectarea JSF/JSP prin abord deschis, iar la 4 (4,7%) pacienții cu VTF tip II s-a efectuat și trombectomia din trunchiul safenian cu ajutorul cateterului cu balon. Lungimea segmentului safenian supus ablației termice a variat de la 7 cm până la 30 cm (valoarea medie:  $19,7 \pm 7,6$  cm), iar doza totală de energie eliberată a oscilat în intervalul 620-2750 J (valoarea medie:  $1613 \pm 696,2$  J). Respectiv, valoarea mediană a densității energiei termice a constituit 88,5 (25-75% IQR 59,05-95,3) J/cm, fiind similară cu cea utilizată, de regulă, pentru acest tip de laser la bolnavii cu boala varicoasă necomplicată [34, 45].

În conformitate cu metodologia studiului (prezentată în capitolul 2) pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului chirurgical al VTF acute au fost studiați următorii indicatori: rata TVP, rata TEAP simptomatic și frecvența complicațiilor de plagă operatorie. La pacienții din

lotul chirurgical pe durata perioadei de *follow-up* au fost diagnosticate 9 (10,58%) cazuri de tromboză postoperatorie a venelor profunde. În 8 (9,41%) cazuri tromboza a avut caracter asimptomatic, fiind depistată în cadrul examenului USGD de control efectuat la interval de 1-2 săptămâni de la includere în studiu. În toate cazurile TVP a avut caracter distal, implicând venele tibiale, gastrocnemiene sau soleare, într-un caz – la nivelul membrului contralateral. La un bolnav peste 3 luni după intervenția chirurgicală au apărut dureri în musculatura gambei și edem paramaleolar neînsemnat, iar în timpul USGD a fost confirmată prezența TVP la nivelul v.poplitee. Pe durata supravegherii rata tromboemboliei simptomatice a arterei pulmonare în lotul chirurgical a constituit zero la sută.

O importanță practică deosebită prezintă identificarea factorilor asociați cu complicații venoase tromboembolice după tratamentul operator al VTF acute. Cu acest scop în studiul de față a fost efectuată analiza statistică uni- și multivariațională a variabilelor cu potențial impact asupra dezvoltării TVP postoperatorii. La prima etapă au fost comparate datele demografice, clinice, instrumentale, rezultatele testelor de laborator și particularitățile intervențiilor chirurgicale (rezultatele analizei univariaționale sunt prezentate în tabelul 17, pagina 117). Din analiză a fost exclus cazul dezvoltării TVP peste 3 luni după intervenție.

Datele prezentate în tabel demonstrează clar 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. Spre regret, datele privind diferențele între valorile PCR și ale D-dimerilor au fost insuficiente pentru analiză. Caracteristicile clinico-demografice tradițional considerate ca factori de risc ai complicațiilor venoase tromboembolice precum: vârsta înaintată, excesul masei corporale și severitatea comorbidităților, la fel, nu au demonstrat diferențe importante statistic, însă în toate cazurile au avut valori mai mici la bolnavii cu evoluție postoperatorie necomplicată. În pofida așteptărilor, particularitățile tratamentului efectuat (doza și durata administrării heparinelor fracționate, la fel ca și tipul sau volumul intervenției chirurgicale) nu au influențat riscul TVP postoperatorii.

Pentru a studia interrelațiile complexe între diferiți factori de risc și probabilitatea dezvoltării TVP postoperatorii la următoarea etapă a analizei statistice a fost construit un model de regresie logistică multiplă. În calitate de variabile independente în model au fost consecutiv

incluși 2 factori care au demonstrat cea mai semnificativă diferență la etapa analizei univariaționale – lungimea totală a segmentului venos trombozat și amplitudinea maximală a pTEG (indicele A5).

**Tabelul 17. Determinarea factorilor asociați cu TVP postoperatorie la pacienții cu VTF acută (lotul chirurgical)**

| Indicator*  | TVP p/o (+)<br>(n = 8) | TVP p/o (-)<br>(n = 76) | Valoarea<br>P |
|---|------------------------|-------------------------|---------------|
| Vârsta (ani)  | 63 (56,5-67,5)         | 59 (50,25-63)           | NS            |
| Genul masculin, n (%)   | 4 (50%)                | 27 (35,52%)             | NS            |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 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 (42,10%)             | < 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 <sup>3</sup> )                     | 62,64 (26,33-163,7)    | 14,53 (7,73-28,87)      | < 0,001       |
| Viteza creșterii trombului (cm <sup>3</sup> /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        |
| Grupa sangvină non-O  | 8 (100%)               | 60 (78,94%)             | NS            |
| Durata tromboprofilaxiei, zile                                    | 5 (3,25-8)             | 4 (3-5,75)              | NS            |
| Doze profilactice de heparină                                     | 6 (75%)                | 55 (72,36%)             | NS            |
| Operația „clasică”  | 7 (87,5%)              | 55 (72,36%)             | NS            |
| * – sunt prezentate valori medii ± SD sau mediane cu (25-75% IQR) |                        |                         |               |
| TVP p/o – tromboză venoasă profundă postoperatorie                |                        |                         |               |

Suplimentar în model au fost incluse două co-variabile clinico-demografice – vârsta bolnavului și indexul Charlson, deoarece acestea au demonstrat valori  $p < 0,2$  în cadrul regresiei logistice simple. În urma regresiei logistice multiple valoarea amplitudinii maxime a pTEG a pierdut semnificația statistică – valoarea  $P = 0,09$ ,  $OR = 1,01$  (95% CI 0,99-1,02). Viceversa, 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 – 76,39% (95% CI 64,9 - 85,6); acuratețea – 78,7% (95% CI 68,1 - 87,1); valoarea predictivă pozitivă – 32%, valoarea predictivă negativă – 100%. În mod practic aceasta ar însemna că la pacienții cu VTF acută la care lungimea totală a trombozei calculată în timpul USGD este mai mică de 45 cm riscul TVP postoperatorii este minimal – probabilitatea acestei complicații fiind mai mică cu 98% față de bolnavii cu tromboză mai extinsă (OR = 0,02 [95% CI 0,001-0,33], P = 0,007). Trebuie de menționat, că în cercetarea actuală toți pacienții care au dezvoltat TVP postoperatorie au fost operați pentru VTF în sistemul VSM. Astfel, extrapolarea rezultatelor obținute asupra altor forme anatomice ale TVS nu este posibilă.

În lotul general de studiu lungimea trombozei < 45 cm a fost diagnosticată în 94 (48,2%) cazuri de VTF acută în sistemul VSM. Majoritatea dintre acești pacienți – 73/94 (77,65%) au avut tromboză superficială non-trunculară, iar în celelalte cazuri lungimea trombului în trunchiul VSM a constituit în mediu 15 (25-75% IQR 7,5-20) cm. În mod contrar, la bolnavii cu lungimea totală a segmentului venos trombozat  $\geq$  45 cm rata VTF non-trunculare a fost de patru ori mai mică – 19,23% (p < 0,0001). Aceste date indirect indică asupra inofensivității efectuării intervențiilor chirurgicale în faza acută a TVS la bolnavii fără implicarea (sau cu implicarea minimală) a trunchiului safenian.

Studii științifice referitoare la rezultatele tratamentului chirurgical al VTF acute sunt evident insuficiente și în majoritatea absolută a cazurilor acestea suferă de metodologie imperfectă. Majoritatea lucrărilor au fost publicate în anii '90 ai secolului trecut sau la începutul secolului XXI, până la momentul implementării în practică a ghidurilor clinice internaționale care au oferit chirurgiei doar un rol secundar în tratamentul TVS. În majoritatea cercetărilor rata complicațiilor venoase tromboembolice postoperatorii a fost ceva mai mică decât în studiul curent, însă compararea directă poate fi nejustificată datorită heterogenității majore a cohortelor studiate, conduitelor curative și protocoalelor de supraveghere. Spre exemplu, Lohr JM. *et al.* (1992) au evaluat rezultatele crosectomiei și stripping-ului safenian într-un lot din 43 de bolnavi cu VTF acută periostială și au depistat complicații postoperatorii în 6,97% – 2 cazuri TVP contralaterală și un caz de TEAP [147]. Important pare faptul, că autorii nu au efectuat control de rutină prin USGD în perioada postoperatorie, astfel fiind diagnosticate doar trombozele cu manifestările clinice evidente. Într-un alt studiu care a inclus 187 pacienți operați (raportul 1:1 între crosectomia izolată și operația completă) rata TVP pe perioada supravegherii de 3 luni a constituit 5,6% (ipsilaterală – 3,5%; contralaterală – 2,1%), fără cazuri de TEAP [16]. În contrast cu cercetarea precedentă tromboza tip III Verrel-Steckmeier a fost considerată drept criteriu de excludere. Deși

numărul inițial al pacienților înrolați pare a fi destul de mare, rata pierderii cazurilor pe durata perioadei de *follow-up* a depășit 20%. Date similare raportează și Beatty J. *et al.* (2002) – un caz de tromboză a v.poplitee (5,88%) pe un lot din 17 bolnavi cu VTF supuși deconectării izolate a JSF [13]. Spre deosebire de lucrările enumerate mai sus Lozano FS. *et al.* (2003) și Zaraca F. *et al.* (2008) nu au diagnosticat nici un caz de TVP după crosectomia efectuată cu anestezie locală, însă au raportat rate de 3% și 6,7% de TEAP simptomatic [151, 232].

Lipsa cazurilor de TEAP în studiul de față se explică probabil prin utilizarea în 100% cazuri a tromboprofilaxiei perioperatorii și efectuarea USGD în perioada precoce după intervenția chirurgicală ceea ce a permis depistarea timpurie și inițierea promptă a tratamentului complicațiilor. Rata mai mare a TVP diagnosticate postoperator se datorează nu doar protocolului strict de examinare ecografică a tuturor bolnavilor operați (inclusiv a membrului contralateral), dar și perfecționării semnificative în ultimile decenii a caracteristicilor scanerelor medicale ultrasonore. Per ansamblu, frecvența complicațiilor tromboembolice stabilită de noi în lotul chirurgical pe durata supravegherii de 6 luni – 10,5% se încadrează în intervalul valorilor determinate în meta-analiza realizată de către Duffett L. *et al.* (2019): 4,66% (95% CI 0,5-12,73) pentru TEAP și 7,42% (95% CI 1,98-15,92) – pentru TVP [72].

În pofida faptului că TVP depistată postoperator în toate cazurile a fost localizată distal de v.poplitee semnificația clinică a acesteia nu poate fi ignorată. Conduita actuală a pacienților operați pentru VTF acută în majoritatea absolută a instituțiilor medicale nu prevede efectuarea USGD de control în perioada precoce. Precum s-a demonstrat anterior TVP postoperatorie, de regulă, este complet asimptomatică sau manifestările clinice (durere, edem) pot fi interpretate eronat ca consecințe ale intervenției efectuate. Astfel, în condițiile practicii chirurgicale reale există o mare probabilitate că eventuala TVP distală va rămâne nedepistată postoperator sau va fi depistată doar după progresia proximală și / sau dezvoltarea TEAP. Conform datelor unui referat sistematic publicat în anul 2016, fără tratament anticoagulant adecvat tromboza izolată a venelor gambei în 10% cazuri se extinde proximal și în 1,5% cazuri provoacă TEAP [94]. Cel mai recent ghid clinic dedicat problemei tromboembolismului venos recomandă în caz de TVP distală tratament anticoagulant timp de 3 luni (recomandare de nivel IA) sau monitoring strict ultrasonografic (nivelul IB) [119].

O altă complicație posibilă a tratamentului chirurgical al VTF acute reprezintă dereglarea procesului normal de regenerare a plăgii operatorii. În studiul actual complicații de plagă au fost diagnosticate la 6 (7,05%) pacienți din lotul chirurgical, fiind mai frecvente decât cele înregistrate în cazul intervențiilor clasice pentru boala varicoasă necomplicată. Într-un studiu prospectiv ce s-a derulat în Clinica chirurgie generală – semiologie nr.3 în intervalul anilor 2008-2014 și a inclus 860 pacienți

cu varice primare a membrelor inferioare rata complicațiilor de plagă a constituit 4,1% [34]. Această diferență poate fi explicată prin statutul mai „fragil” al bolnavilor cu tromboză, caracterul urgent al intervențiilor, utilizarea schemelor mai agresive de tromboprofilaxie și prezența reacției inflamatorii locale și sistemice. Complicații de plagă operatorie au fost înregistrate atât la nivelul inciziilor pentru flebectomia tributarelor varicoase trombozate – 4 cazuri, cât și la nivelul accesului chirurgical pentru crosectomie – 2 cazuri; iar structura complicațiilor a inclus: infecție, limforee, necroză cutanată și asocierea acestora (figura 18). Intervalul median între intervenția chirurgicală și apariția complicațiilor de plagă a constituit 7 (25-75% IQR 5-11) zile.



**Figura 18. Complicații de plagă la bolnavii operați în faza acută a VTF**

(A – infecția plăgii inghinale după crosectomie; B – defect tegumentar cauzat de necroza pielii după excizia en bloc a varicelor trombozate; C – limforee din plaga după flebectomie)

Pentru evidențierea factorilor de risc a fost efectuată comparația caracteristicilor clinico-demografice, rezultatelor testelor de laborator și a particularităților tratamentului VTF acute la pacienții cu și fără complicații a plăgilor operatorii (datele sunt prezentate în tabelul 18, pagina 121).

Rezultatele analizei au demonstrat efectul nesemnificativ al vârstei, statutului nutrițional și a profilului comorbidităților asupra riscului dezvoltării complicațiilor de plagă la bolnavii cu TVS. În mod așteptat, la pacienții cu regenerare dereglată a plăgilor s-au observat valori elevate ale IMC și o frecvență mai mare a diabetului zaharat concomitent, însă din cauza numărului redus de observații (în special a celor cu complicații) diferențele nu au atins limita veridicității statistice. Din datele prezentate în tabel se observă, că pacienții cu complicații de plagă operatorie au fost supuși tratamentului chirurgical semnificativ mai târziu – în a doua săptămână de la debutul trombozei. În capitolul precedent a fost stabilită tendința spre organizare progresivă (fibrozare) a maselor trombotice în tributarele varicoase pe parcursul evoluției naturale a VTF și persistența îndelungată a reacției inflamatorii locale și sistemice, ceea ce poate explica asocierea între timpul



(momentul) operator și rata complicațiilor de plagă. Deși operația chirurgicală în volumul standard nu a fost asociată cu o frecvență sporită de complicații față de metodele mai puțin invazive, un impact veridic a demonstrat utilizarea tehnicilor „agresive” de înlăturare a tributarelor trombozate.

**Tabelul 18. Determinarea factorilor asociați cu complicații de plagă operatorie la pacienții cu VTF acută (lotul chirurgical)**

| Indicator *  | CPO (+)<br>(n = 6) | CPO (-)<br>(n = 79) | Valoarea<br>P |
|--|--------------------|---------------------|---------------|
| Vârsta (ani)   | 59,5 (51,75-65)    | 59 (51-64)          | NS            |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )   | 28,51 ± 4,24       | 30,16 ± 5,05        | NS            |
| Diabetul zaharat, n (%)  | 0 (0%)             | 2 (2,53%)           | NS            |
| Indexul Charlson   | 1,5 (0,75-2,75)    | 2 (0-2)             | NS            |
| Debutul VTF-operație (zile)  | 9,5 (8-11,75)      | 6 (5-11)            | = 0,05        |
| Refuzul de ABP, n (%)  | 2 (33,33%)         | 11 (13,92%)         | < 0,2         |
| Anestezia locală, n (%)  | 0 (0%)             | 10 (12,65%)         | NS            |
| Operația „clasică”, n (%) **   | 5 (83,33%)         | 50 (63,29%)         | NS            |
| Flebectomia non-Muller, n (%) ***  | 3 (50%)            | 8 (10,12%)          | < 0,05        |
| Durata operației (min)   | 55 (37,5-61,25)    | 50 (40-60)          | NS            |
| * – sunt prezentate valori medii ± SD sau mediane cu (25-75% IQR); ** – vs deconectarea izolată a JSF/JSP sau ablația endovenoasă; *** – tehnica Narrath sau excizia <i>en bloc</i> a varicelor trombozate; CPO – complicații de plagă operatorie; ABP – antibioticoprofilaxie |                    |                     |               |

Diferența între ratele de refuz de antibioticoprofilaxie dintre cele două subloturi comparate nu a fost statistic veridică, însă valoarea „p” obținută pentru acest criteriu în analiza prin regresie logistică simplă a fost mai mică de 0,2. Așadar, în modelul de regresie logistică multiplă au fost incluși trei factori potențiali de risc ai complicațiilor de plagă: intervalul debutul VTF-operație, refuzul de administrare preoperatorie a antibioticelor și tehnica tromb-flebectomiei (rezultatele sunt prezentate în tabelul 19, pagina 122).

După cum se observă din tabel, toți trei factori au demonstrat influență semnificativă și independentă asupra ratei de probabilitate a dezvoltării complicațiilor de plagă operatorie. Din punct de vedere practic este foarte important că toți acești factori au caracter modificabil și pot fi înlăturați prin modificarea conduitei curative. În baza datelor obținute se poate de conchis, că efectuarea intervenției chirurgicale în prima săptămână de la debutul bolii, utilizarea de rutină a

antibioticoprofilaxiei și practicarea tehnicilor mini-flebectomiei / flebocentezei va contribui la micșorarea semnificativă a ratei de complicații de plagă la bolnavii operați pentru VTF acută.

**Tabelul 19. 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 |       |            |            |

Similar cu problema TVP postoperatorii datele literaturii privind rata complicațiilor de plagă după intervenții în caz de VTF acută sunt sărace, neuniforme și frecvent contradictorii. Unii autori raportează o rată mai înaltă a complicațiilor decât cea înregistrată în studiul curent – 10-11% [147, 227], în timp ce alții denotă frecvența mult mai mică a acestora – 1,5% [122]. În cercetarea lui Lozano FS. *et al.* (2003) au fost obținute date ce în mare parte coincid cu cele prezentate în studiu – complicații de plagă au dezvoltat 6,7% dintre pacienți [151]. Divergența semnificativă a rezultatelor se explică în primul rând prin definiții variabile ale complicațiilor de plagă utilizate în diferite lucrări. Unii autori au luat în considerație doar infecția (toate tipurile sau numai cele care au necesitat intervenție), alții au înregistrat și cazurile de hematom sau infiltrat în regiunea inciziei. Un alt factor reprezintă heterogenitatea intervențiilor efectuate – operații în volum deplin, crosectomia sau ligatura izolată a JSF/JSP, crosectomia în combinație cu diferite tehnici de flebectomie etc. Trebuie de menționat, că la fel de disperse sunt și datele referitoare la rata complicațiilor de plagă după tratamentul chirurgical al bolii varicoase necomplicate. Conform diferitor studii aceasta oscilează între 1,2% și 13,5% [80, 161]. Este important că pe lângă asocierea riscului de vindecare dereglată a plăgii cu vârsta înaintată, obezitatea și diabetul zaharat în mai multe lucrări se remarcă impactul puternic al antibioticoprofilaxiei. Utilizând administrarea preoperatorie a antibioticelor în cohorte de bolnavi cu varice necomplicate Mekako AI. *et al.* (2010) au observat scăderea ratei complicațiilor de plagă de la 13,5% către 4,7%, iar Singh R. *et al.* (2012) – a raportat micșorarea riscului cu 46% (OR = 0,54) [161, 205]. Evaluarea impactului antibioticoprofilaxiei în chirurgia VTF și în intervenții flebologice în general necesită cercetări prospective randomizate cu posibila modificare ulterioară a protocoalelor de prevenire a infecției plăgilor operatorii.

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

În pofida heterogenității majore a schemelor de tratament anticoagulant utilizate în caz de VTF acută, precum și a gradului înalt de subiectivism în selectarea preparatului, dozei și duratei de administrare a acestuia (demonstrate în capitolul 3) la momentul actual abordul medical este recomandat de majoritatea ghidurilor internaționale ca opțiune de prima linie la bolnavii cu TVS [50, 119, 123]. În cadrul studiului curent medicația antitrombotică a fost utilizată ca metodă de bază pentru tratamentul VTF la 105 (55,26%) pacienți (110 membre inferioare cu VTF). Majoritatea pacienților – 65 (61,9%) au primit pe parcursul întregului curs de tratament doar un singur tip de preparate anticoagulante: rivaroxaban în 34 (32,38%) cazuri sau heparină fracționată în 31 (29,52%) cazuri. O astfel de abordare a fost utilizată la toți 37 bolnavi tratați în condiții de ambulator și la 28/68 (41,17%) dintre cei spitalizați în staționarul chirurgical. La 40 de bolnavi pe parcursul primelor 7 (25-75% ICR 5-8) zile tratamentul VTF a fost realizat cu heparină simplă sau cu heparină fracționată, care ulterior a fost substituită cu anticoagulante orale – rivaroxaban sau warfarină. Nici la un pacient nu a fost utilizat tratamentul exclusiv cu heparină nefracționată sau cu warfarină (figura 19).

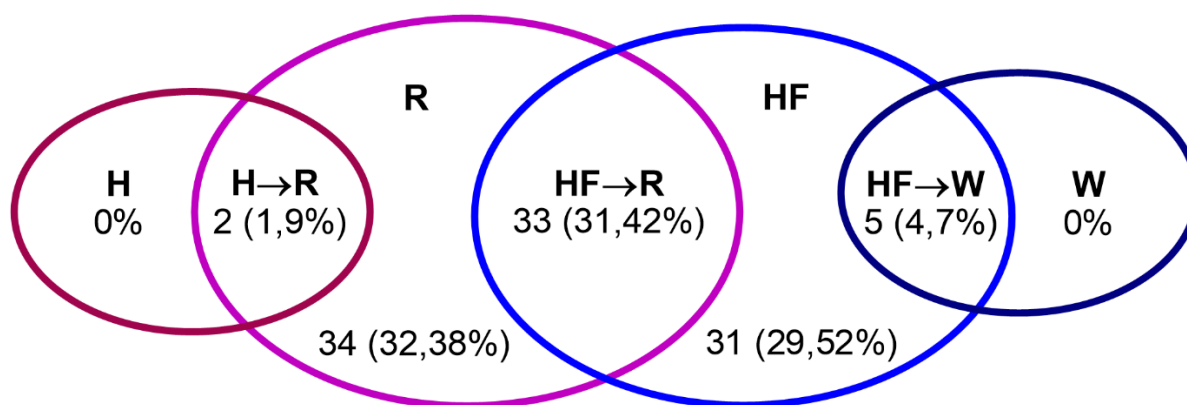


Figura 19. **Preparatele anticoagulante utilizate pentru tratamentul medicamentos al VTF acute** (H – heparina; HF – heparina fracționată; R – rivaroxaban; W – warfarina)

Pe parcursul întregii perioade de tratament doze profilactice ale preparatelor anticoagulante au fost administrate la 13 (12,38%); doze intermediare – la 87 (82,85%) și doze curative – doar la 5 (4,76%) pacienți. Durata administrării anticoagulantelor a variat de la 7 până la 194 zile, valoarea mediană constituind 28 (25-75% IQR 20,75-35,25) zile. La 13 (12,38%) pacienți anticoagulantele au fost administrate pe o perioadă mai mică de 2 săptămâni – doar în timpul aflării pacientului în staționar, fiind ulterior abandonate din diferite motive non-medicale (indisponibilitatea temporară

a preparatului, costurile asociate tratamentului, lipsa de complianță a bolnavului etc.). Viceversa, la 6 (5,71%) pacienți medicul curant a decis prelungirea administrării anticoagulantelor pentru o durată mai mare de 3 luni. În 2 cazuri motivul pentru extinderea tratamentului a servit dezvoltarea VTF acute în primul trimestru al sarcinii, în 4 cazuri – tromboza tip III Verrel-Steckmeier cu dinamică pozitivă ne semnificativă la USDG de control. Trebuie de menționat, că numai la 12 (11,42%) bolnavi durata tratamentului anticoagulant s-a încadrat în limitele recomandate de ghidurile internaționale curente – între 6 săptămâni și 3 luni [119]. Mai mult ca atât, la 3 dintre acești pacienți au fost utilizate doze profilactice ale heparinelor fracționate și nu cele intermediare recomandate de ghiduri. Pe de o parte rezultatele prezentate reflectă variabilitatea excesivă a schemelor de tratament antitrombotic utilizate în caz de VTF acută (fapt deja demonstrat anterior în capitolul 3), iar pe de altă parte – oferă posibilitatea studierii impactului diferitor regimuri de anticoagulare asupra rezultatelor tratamentului.

În lotul conservator pe durata de 6 luni de supraveghere a pacienților rata de înregistrare a punctului final primar pentru evaluarea eficacității tratamentului a constituit 5,45% (6/110 extremități). Extinderea lungimii inițiale a trombozei, dar fără implicarea venelor profunde, a fost diagnosticată la 3 pacienți (la interval de 2 săptămâni – un caz și la interval de o lună – 2 cazuri); recurența simptomatică al VTF la nivelul membrului ipsilateral – la 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 de la includere). La un pacient recurența simptomatică a TVS a fost diagnosticată la ambele membre inferioare după finalizarea perioadei de *follow-up* – peste 30 de luni de la momentul includerii în studiu. Similar ca și în lotul chirurgical la pacienții tratați medicamentos nu au fost înregistrate cazuri simptomatice de TEAP. Incidența cumulativă a punctului final primar este reflectată în figura 20 (pagina 125).

Pe durata supravegherii pacienților volumul mediu al maselor trombotice în sistemul venos superficial, estimat în baza rezultatelor USGD, s-a micșorat progresiv: de la 16,33 (25-75% IQR 7,16-29,53) cm<sup>3</sup> la momentul includerii pacienților în studiu până la 11,99 (25-75% IQR 6,3-21,86) cm<sup>3</sup> la prima examinare de control (1-2 săptămâni) și 4,45 (25-75% IQR 1,75-7,67) cm<sup>3</sup> la interval de o lună. Reducerea volumului total al trombului după 2 săptămâni în mediu cu 4,34 cm<sup>3</sup> (cu 26,57%) a fost statistic ne semnificativă și dimpotrivă, către sfârșitul primei luni de *follow-up* volumul s-a micșorat aproximativ de 3 ori (cu 72,74%) față de valorile precedente ( $p < 0,0001$ ). Din punct de vedere clinic mai demonstrativă este dinamica modificării lungimii totale a trombului – de la 30 (25-75% IQR 20-50) cm inițial spre 30 (25-75% IQR 20-47,5) cm și chiar 20 (25-75% IQR 12-35) cm în cadrul primei și celei de-a doua examinare de control, respectiv ( $P = 0,001$ ). Astfel, se observă că în primele 2 săptămâni tratamentul anticoagulant în majoritatea cazurilor

previne efectiv progresarea TVS (doar un caz de extindere > 4 cm), însă către acest termen procesul de rezoluție a maselor trombotice intraluminale are un grad nesemnificativ.

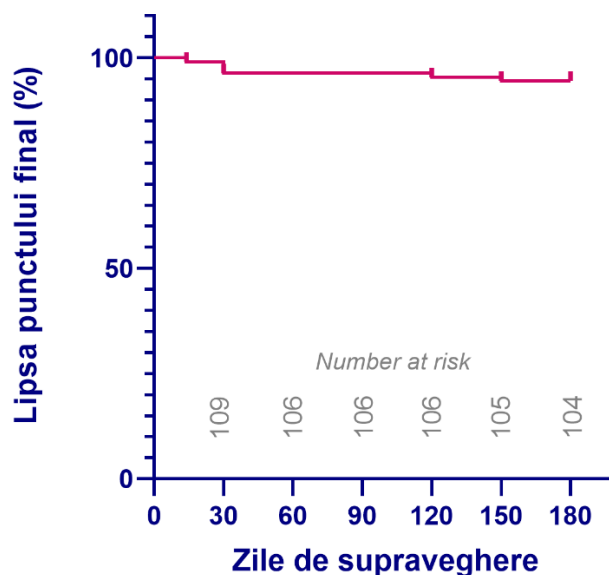


Figura 20. **Curba Kaplan-Meier a incidenței punctului final primar pentru evaluarea eficacității tratamentului** (rata cumulativă de extindere / recurență a VTF sau dezvoltare a trombozei venoase profunde)

Durata administrării anticoagulantelor a demonstrat influență asupra rezultatelor tratamentului medicamentos al VTF acute. În toate cele 6 cazuri când pe parcursul supravegherii bolnavilor s-a înregistrat prezența punctului final primar (definit în continuare ca „eșecul tratamentului”) anticoagulantele au fost utilizate pe o perioadă mai mică de 6 săptămâni, iar în 3 (50%) din aceste cazuri – mai puțin de 3 săptămâni. În subplotul pacienților cu tromboză de trunchi safenian durată medie de administrare a anticoagulantelor a constituit 23 (25-75% IQR 12-28) zile în caz de eșec al tratamentului vs 32 (25-75% IQR 22-38) zile la bolnavii cu rezultat pozitiv, diferența fiind la limita veridicității statistice ( $P = 0,05$ ). Procentul de reducere atât a lungimii cât și a volumului maselor trombotice determinat în timpul examenului USGD de control la 30 de zile a fost semnificativ mai mare în cazul utilizării anticoagulantelor pe durată > 2 săptămâni în comparație cu durată mai scurtă de tratament: 20% (25-75% IQR 10-38,33) vs 38,75% (25-75% IQR 23,58-52,98) și 45,9% (25-75% IQR 34,78-67,13) vs 79,55% (25-75% IQR 61,03-87,45), respectiv ( $p < 0,05$  în ambele cazuri). Micșorarea mai evidentă a volumului față de lungime se explică prin evoluția naturală a trombozelor venoase, care în faza acută se caracterizează prin

creșterea diametrului vasului afectat, iar ulterior – prin diminuarea acestuia datorită procesului de organizare a maselor trombotice și modificărilor sclerotice ale peretelui venei.

În comparație cu durata administrării doza anticoagulantului utilizată pentru tratamentul VTF a posedat un impact mai puțin important asupra evoluției trombozei. Toate cazurile cu eșec al tratamentului au fost înregistrate la pacienții care au primit doze intermediare de heparine fracționate sau de rivaroxaban, adică cele recomandate de protocoalele curente bolnavilor cu VTF trunculară fără implicarea JSF/JSP. Modificarea în dinamică atât a lungimii segmentului venos trombozat, cât și a volumului maselor trombotice nu s-a deosebit statistic la utilizarea dozelor profilactice, intermediare sau terapeutice (datele nu sunt prezentate). Deși dozele intermediare ale anticoagulantelor, utilizate timp de 6 săptămâni la bolnavii cu TVS au demonstrat eficacitate suficientă în câteva trialuri clinice randomizate, cost-eficiența acestei scheme de tratament rămâne discutabilă [22, 44, 60]. Mai mult ca atât, dozele mai mari de preparate antitrombotice cel puțin teoretic se asociază cu un risc elevat al complicațiilor hemoragice. În această ordine de idei o alternativă reprezintă utilizarea dozelor profilactice de anticoagulate pentru tratamentul VTF. În studiul de față reducerea în dinamică a lungimii și volumului maselor trombotice la pacienții tratați cu doze profilactice timp de  $\geq 6$  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 ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). Precum deja s-a menționat, la pacienții tratați cu doze profilactice nu a fost înregistrat nici-un caz de recurență sau progresare a trombozei. Bazându-ne pe rezultatele obținute putem concluziona că la pacienții cu VTF acută administrarea preparatului anticoagulant pe o durată mai mică de 6 săptămâni (și în special mai puțin de 3 săptămâni) indiferent de doză se asociază cu o liză insuficientă a maselor trombotice și, prin urmare, cu o probabilitate elevată a eșecului tratamentului. Cu condiția respectării termenului minim de tratament egal cu 6 săptămâni, micșorarea dozei preparatului anticoagulant 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 (6,45%) cazuri, la bolnavii tratați cu rivaroxaban – 2 (5,88%), iar în cazul aplicării schemelor cu utilizarea consecutivă a diferitor preparate – 2 (5%), ( $p > 0,05$ ). Analiza probabilității survenirii punctului final primar în funcție de medicamentul anticoagulant administrat, realizată cu ajutorul modelului de regresie a riscurilor proporționale a lui Cox, a demonstrat lipsa semnificației statistice. Valoarea ratei pericolului (HR – *hazard ratio*) de eșec al tratamentului medicamentos a constituit 0,78 (95% CI 0,14-4,26) pentru heparine fracționate; 0,88 (95% CI 0,12-6,29) pentru rivaroxaban și 1,2 (95%

CI 0,17-8,54) pentru combinațiile între preparate. După finalizarea tratamentului cu anticoagulante 70 (66,66%) de bolnavi au urmat medicație antitrombotică cu aspirină în doze 75-100 mg/zi. Rata evenimentelor tromboembolice pe durata a 6 luni a constituit în acest subgrup 7,14% (5/70) vs 2,85% (1/35) la bolnavii fără tratament antiplachetar ( $p > 0,05$ ).

Intervalul între debutul VTF și momentul inițierii tratamentului anticoagulant a demonstrat o tendință spre micșorare a ratei complicațiilor tromboembolice la bolnavii care s-au adresat în prima săptămână a bolii – 3/75 (4%) vs 3/35 (8,57%) în cazul adresării mai tardive, însă diferența nu a fost semnificativă statistic din cauza numărului redus de observații cu eșec al tratamentului. Compararea acestor două grupe de pacienți nu a evidențiat diferență veridică în procentul de micșorare a lungimii și volumului maselor trombotice la USGD de control peste 30 de zile: 35,7% (25-75% IQR 16,7-50) și 72,1% (25-75% IQR 45,4-85,7) la inițierea tratamentului în prima săptămână vs 33,3% (25-75% IQR 21,1-51) și 79,8% (25-75% IQR 59,4-87,15) la cei cu terapie administrată după ziua a 7-a de la debut ( $p > 0,05$  în ambele cazuri).

Pe lângă medicația antitrombotică în tratamentul pacienților cu TVS pe larg se utilizează remedii antiinflamatorii non-steroidiene. Luând în considerație interrelațiile patofiziologice strânse între inflamație și tromboză prezintă interes impactul tratamentului antiinflamator asupra evoluției VTF. În lotul conservator preparatele antiinflamatorii au fost utilizate la 78 (74,28%) pacienți, durata mediană de administrare constituind 5 (25-75% IQR 5-6) zile. Rata eșecului tratamentului la pacienții cu și fără administrarea antiinflamatoarelor nu s-a deosebit statistic, constituind 4 (5,12%) și 2 (7,4%) cazuri, respectiv ( $p > 0,05$ ). În mod similar, procentele de micșorare pe parcursul tratamentului a lungimii și volumului maselor trombotice au fost practic identice în ambele grupe: 33,3% (25-75% IQR 18,35-50) și 73,3% (25-75% IQR 48,55-86,5) vs 33,3% (25-75% IQR 16,7-60) și 75,1% (25-75% IQR 41,4-85,7), respectiv ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). Surprinzător, utilizarea remediilor antiinflamatoare nu a fost asociată nici cu micșorarea mai semnificativă a severității durerii cauzate de tromboză și nici cu regresia mai evidentă a infiltratului perivenos. Către săptămâna a 2-a de tratament valoarea  $\Delta$  VAS a constituit 2 (25-75% IQR 1-2) puncte vs 2 (25-75% IQR 1-3) puncte la bolnavii fără utilizarea antiinflamatoarelor, iar valoarea  $\Delta$  pentru suprafața infiltratului – 4,1 (25-75% IQR 1,7-9,15)  $\text{cm}^2$  vs 8,6 (25-75% IQR 6,4-31,9)  $\text{cm}^2$ , respectiv ( $p > 0,05$  în ambele cazuri). Tratamentul compresiv la nivelul membrului afectat, realizat cu bandaje sau cu ciorap elastic, a fost utilizat la toți pacienții din studiu pe durata mediană de 60 (25-75% IQR 30-90) zile. Din 6 cazuri cu eșec al tratamentului – 4 (66,66%) au fost înregistrate pe fondalul tratamentului compresiv continuu.

Este foarte important de menționat, că tratamentul medicamentos a demonstrat eficacitate suficientă și în sublotul din 26 de pacienți, care tradițional au fost considerați ca și candidați pentru

intervenție chirurgicală urgentă – bolnavii cu tromboză la nivelul JSF/JSP sau cu protruzia trombului în venele profunde. După cum s-a menționat anterior, pe durata studiului nu a fost înregistrat nici un caz de TEAP. În cadrul USGD de control efectuate la interval de 1-2 săptămâni și o lună de la începutul tratamentului a fost constatată translocarea în sens distal (retracție) a apexului trombului cu  $18,1 \pm 5,1$  mm și  $37,8 \pm 19,5$  mm, respectiv. Astfel, la 23 (88,46%) de bolnavi cu tromboză periostială către sfârșitul perioadei de supraveghere nu s-a înregistrat prezența maselor trombotice în venele profunde sau în proximitatea ( $\leq 3$  cm) JSF/JSP (figura 21).

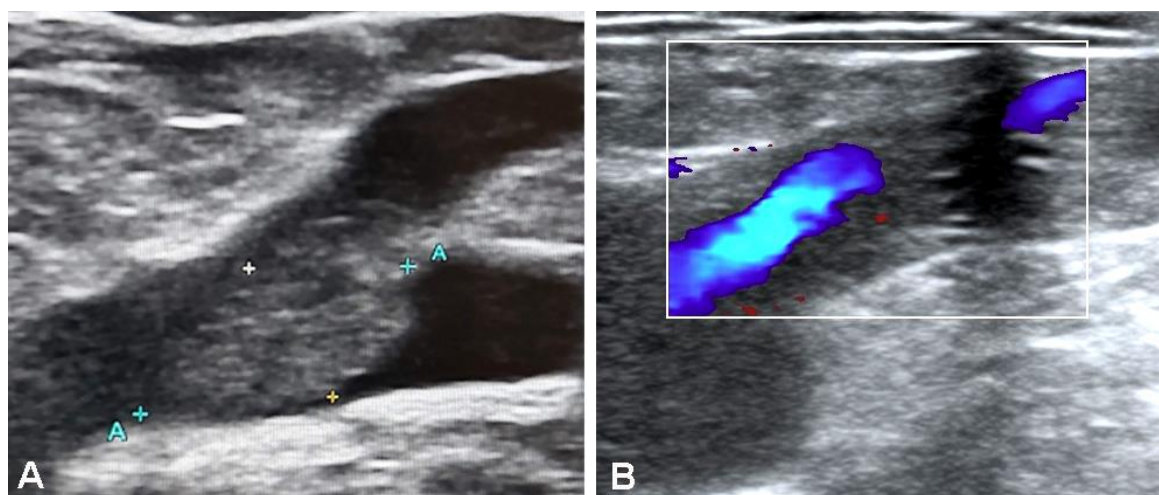


Figura 21. **Imagini ecografice ale JSF la un pacient cu VTF acută tip III C Verrel-Steckmeier** (A – la inițierea tratamentului medicamentos; B – la interval de 30 de zile)

În baza rezultatelor cercetării obținute în lotul chirurgical se poate de presupus, că rezultatele tratamentului medicamentos al VTF pot fi influențate nu doar de particularitățile farmacoterapiei propriu-zise, dar și de caracteristicile clinico-demografice ale pacienților. Cu scop de determinare a eventualilor factori de risc a fost efectuată analiza comparativă a unui șir de indicatori în subgrupele bolnavilor cu eșec și cu succes al tratamentului medicamentos al TVS (tabelul 20, pagina 129).

Din datele prezentate în tabel se observă că nici unul dintre indicatorii demografici, clinici, imagistici sau de laborator analizați nu a demonstrat diferență statistic semnificativă între grupele comparate. Severitatea inițială a trombozei, precum și statutul hipercoagulant al pacientului care au deținut impact important asupra riscului dezvoltării trombozelor postoperatorii în lotul chirurgical și-au pierdut influența veridică în cohorta pacienților tratați medicamentos. Aceasta se explică prin ajustarea empirică de către medicul curant a intensității regimului tratamentului



anticoagulant la gradul de extindere al trombozei – fapt ce nivelează riscul evenimentelor tromboembolice.

**Tabelul 20. Determinarea factorilor asociați cu eșecul tratamentului medicamentos al VTF acute pe perioada de supraveghere de 6 luni (analiză univariațională)**

| Indicator*  | Eșecul tratamentului<br>(n = 6) | Succesul<br>tratamentului<br>(n = 104) | Valoarea<br>P |
|---|---------------------------------|--|---------------|
| Vârsta (ani)  | 60,5 (55,5-65,75)               | 60 (44,25-68)                          | NS            |
| Genul masculin, n (%)   | 2 (33,33%)                      | 31 (29,8%)                             | NS            |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 29,05 (22,19-38,17)             | 27,68 (25,39-30,46)                    | NS            |
| Indexul Charlson  | 2 (0,75-3)                      | 2 (0-2)                                | NS            |
| Scorul Caprini  | 4 (4-5)                         | 4 (3-4)                                | = 0,08        |
| VTF trunculară, n (%)   | 4 (66,66%)                      | 37 (35,57%)                            | = 0,19        |
| Lungimea totală a trombului (cm)                                | 30 (16,13-50,0)                 | 30 (20,0-50,0)                         | NS            |
| Volumul total al trombului (cm <sup>3</sup> )                   | 7,84 (3,7-31,66)                | 16,4 (7,32-28,56)                      | NS            |
| Viteza creșterii trombului (cm <sup>3</sup> /zi)                | 1,75 (0,59-9,27)                | 2,44 (1,31-6,61)                       | NS            |
| Valoarea PLR  | 115 (81,9-181,8)                | 152,1 (120,5-186,1)                    | NS            |
| Parametrul ICC pTEG   | 22,84 ± 5,8                     | 20,32 ± 17,55                          | NS            |
| Parametrul A5 pTEG  | 649,3 ± 88,08                   | 649,4 ± 128,1                          | NS            |
| * – sunt prezentate valori medii ± SD sau mediane cu 25-75% IQR |                                 |  |               |

Astfel, doza medie inițială a heparinelor fracționate utilizată la bolnavii cu VTF periostială a fost semnificativ mai mare decât cea administrată la bolnavii cu tromboză tip I și formă non-trunculară: 7657 ± 2586 UA (95% CI 6164-9150) vs 5914 ± 1294 UA (95% CI 5546-6282), respectiv (p < 0,01). Perioada totală de administrare a anticoagulantelor la fel a fost mai lungă în cazul trombozei periostiale – 34 (25-75% IQR 28-45) zile vs 28 (25-75% IQR 15,75-33) zile în tipul I și VTF non-trunculară (p < 0,01). Prin urmare, doar două criterii clinico-demografice – scorul Caprini și rata VTF cu implicarea trunchiului safenian, au demonstrat asociere cu riscul eșecului tratamentului medicamentos, suficientă din punct de vedere statistic pentru a fi testate în analiza prin regresie multiplă. Așadar, în modelul de regresie a riscurilor proporționale a lui Cox au fost incluși trei factori cu impact potențial asupra rezultatelor tratamentului: durata administrării anticoagulantelor, valoarea scorului Caprini și tipul truncular / non-truncular al trombozei. Rezultatele analizei sunt prezentate în tabelul 21 (pagina 130).

Tabelul 21. Factorii de risc al survenirii eșecului tratamentului medicamentos al VTF pe durata 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 |      |           |            |

Se observă, că doi dintre cei trei factori analizați au demonstrat asociere semnificativă cu pericolul extinderii/recurenței VTF sau dezvoltării TVP, și doar durata administrării anticoagulantelor este un factor modificabil. Prelungirea duratei tratamentului cu preparate anticoagulante se asociază cu micșorarea riscului evenimentelor tromboembolice cu 9% *per o zi* de tratament și viceversa – creșterea scorului Caprini cu fiecare punct practic dublează probabilitatea survenirii eșecului tratamentului. În baza determinării coordonatelor curbilor ROC a fost stabilită valoarea *cut-off* a scorului – 4 puncte, mai jos de care rata probabilității evenimentelor tromboembolice după finisarea tratamentului este aproape nulă.

Complicația tipică a tratamentului anticoagulant este reprezentată de evenimentele hemoragice, definite în cadrul studiului prezent ca punct final primar pentru siguranța tratamentului medicamentos. Pe durata supravegherii de 6 luni complicații hemoragice au fost înregistrate la 6 (5,7%) pacienți sub formă de hemoragii gingivale (n=3), epistaxis (n=1) sau macrohematurie (n=2). Conform clasificării utilizate (prezentate în capitolul 2) în 4 (3,8%) cazuri hemoragiile au fost definite ca minore și în 2 (1,9%) – clinic relevante. Complicații hemoragice majore nu au fost înregistrate pe parcursul tratamentului. Intensitatea tratamentului anticoagulant (doza, durata) și tipul preparatului administrat nu au influențat rata complicațiilor hemoragice. Deși rata hemoragiilor a fost ceva mai mare în lotul pacienților tratați simultan cu anticoagulante și antiinflamatoare – 6,4% (5/78) vs 3,7% (1/27) la bolnavii doar cu tratament anticoagulant, această diferență nu a atins limita semnificației statistice, la fel ca și diferența în durata administrării remediilor antiinflamatoare – 9 (25-75% IQR 4,5-9,5) zile vs 5 (25-75% IQR 4,5-6) zile, respectiv ( $p > 0,05$ ). În mod contrar, valoarea scorului de risc hemoragic VTE-BLEED a fost veridic mai mare la bolnavii la care s-au înregistrat complicații hemoragice – 2,7 (25-75% IQR 1,75-3,75) puncte vs 1,0 (25-75% IQR 0-1,5) puncte la cei fără hemoragii ( $p < 0,001$ ).

Eficacitatea și siguranța tratamentului medicamentos al VTF acute demonstrate în studiul de față sunt comparabile cu rezultatele cercetărilor cu *design* similar publicate în literatura de specialitate. În trei cele mai mari studii observaționale realizate pe parcursul ultimului deceniu rata

punctului final compozit pentru eșecul tratamentului (extinderea/recurența VTF, dezvoltarea TVP sau TEAP) a constituit: 10,2% (8,3% simptomatică) – în trialul POST (2010); 4,4% – în PERSEUS (2017) și 5,8% – în INSIGHTS-SVT (2021) pe durata a 3 luni de supraveghere [11, 21, 61]. Similar cu cercetarea actuală, în structura evenimentelor tromboembolice au dominat cazurile de extindere sau recurență a trombozei. Semnificativ mai rar au fost înregistrate cazurile de TVP și TEAP: 2,8% și 0,5% în studiu POST; 1,7% și 0,8% – în INSIGHTS-SVT; 0,9% și 0% – în cercetarea curentă. Diferențele ne semnificative ale rezultatelor între studii pot fi explicate prin heterogenitatea cohortelor de bolnavi (trialurile internaționale au inclus până la 12-25% de pacienți cu tromboza venelor non-varicoase) și diversitatea schemelor de tratament utilizate. În studiul POST majoritatea bolnavilor au fost tratați cu heparină fracționată, în PERSEUS și INSIGHTS-SVT – cu fondaparină, iar în cercetarea actuală – în proporții practic similare cu heparine fracționate și rivaroxaban. Toți autorii declară variabilitatea majoră a schemelor curative utilizate pentru tratamentul medicamentos al VTF acute [11, 21, 61]. Ratele utilizării heparinelor fracționate în doze profilactice, intermediare și terapeutice în studiul INSIGHTS-SVT au constituit 48,7%; 38,8% și 12,5% vs 12,5%; 84,3% și 3,1% în lotul studiat, respectiv. În trialul POST la 62,9% de bolnavi heparinele fracționate au fost administrate în doze curative. Durata medie de tratament cu anticoagulante a variat de la 11 (9-17) zile în cel mai vechi studiu (POST) și 26 (18-45) zile – în trialul PERSEUS, până la 28 (20-35) zile – în studiul curent și  $29 \pm 17,2$  zile – în INSIGHTS-SVT. După cum se observă, în pofida utilizării dozelor mari de anticoagulante durata scurtă a tratamentului a contribuit la cea mai mare rată a eșecului tratamentului – 10,2%, înregistrată în studiul POST [61]. În trialul randomizat dublu-orb STEFLUX, realizat de către Cosmi B. *et al.* (2012) rata cumulativă a evenimentelor tromboembolice înregistrate în intervalul zilelor 0-93 a fost semnificativ mai mică la bolnavii tratați timp de 30 zile cu doze profilactice (14,3%) sau intermediare (8,7%) de heparine fracționate față de cei tratați 10 zile cu doze intermediare (22,6%) [44]. Așadar, datele prezentate sunt în perfectă consonanță cu constatarea privind rolul decisiv al duratei tratamentului în prevenirea evenimentelor tromboembolice la bolnavii cu VTF acută.

În studiile menționate a fost efectuată și analiza statistică pentru determinarea factorilor responsabili pentru eșecul tratamentului medicamentos, însă rezultatele au avut un caracter ambiguu. În studiul POST rezultatele analizei multivariaționale au demonstrat o influență independentă a următorilor factori – genul masculin (HR – 2,63); istoricul personal al TVP sau TEAP (HR – 2,18); prezența cancerului activ (HR – 3,12) și tromboza venelor non-varicoase (HR – 2,06) [61]. Autorii studiului PERSEUS, utilizând regresia logistică binară, au identificat doar doi factori de risc veridici – tromboza periostială (OR – 7,77) și caracterul recurent al VTF (OR – 2,5) [21]. În cea mai recentă și voluminoasă cercetare – trialul INSIGHTS-SVT, istoricul personal

al VTF (HR – 2,3); vârsta pacientului (HR – 0,97 per an de viață) și lungimea trombozei mai mare de 20 cm (HR – 1,03) au demonstrat asociere independentă și semnificativă cu rezultatele tratamentului [11]. Spre regret toți factorii enumerați posedă un caracter nemodificabil ce diminuează dramatic importanța acestora pentru practica clinică. Numai în studiul INSIGHTS-SVT, similar cu cercetarea noastră, durata anticoagularii a fost identificată ca și factor independent de micșorare a riscului eșecului tratamentului – cu 2% pentru fiecare zi de tratament (HR – 0,98; 95% CI 0,98-0,99, P = 0,048). Deși în studiul curent nu a fost demonstrată influența separată a unor indicatori clinico-demografici, efectul sumativ al acestora este reflectat în valoarea scorului Caprini, care a fost identificată în analiza multivariațională ca un factor de risc independent (HR – 1,86). Într-un trial randomizat aflat în faza de desfășurare s-a stabilit, că valoarea scorului Caprini determinată preoperator corelează cu riscul extinderii trombozei prin JSF/JSP după ablația endovenoasă termică a venelor safene. Rata acestei complicații a constituit 3,8% la bolnavii cu scorul 2-3 puncte; 5,4% – la cei cu scor 4-5 puncte și 11,5% – la valoarea scorului  $\geq 6$  [145].

Rata hemoragiilor, asociate tratamentului anticoagulant al TVS a fost raportată doar în unul dintre trialurile observaționale – INSIGHTS-SVT și a fost aproape identică cu datele proprii – 1,2% pentru hemoragii non-majore clinic relevante și 0,3% pentru hemoragii majore [11]. Autorii studiului PERSEUS și ai trialului STEFLUX, similar ca și noi, raportează o incidență nulă a hemoragiilor majore, însă fără a prezenta rata altor tipuri de complicații hemoragice [21, 44].

Efectul altor componente ale tratamentului medical – compresiei elastice și remediilor antiinflamatorii a fost studiat insuficient. Unicul trial randomizat, efectuat într-un singur centru medical, nu a demonstrat influența veridică a tratamentului compresiv asupra gradului de regresie a manifestărilor clinice, rezoluției procesului trombotic și calității vieții bolnavilor cu VTF acută [23]. În studiul STENOX (2003) utilizarea antiinflamatoarelor non-steroidice pe durata a 1-2 săptămâni a contribuit la reducerea ratei de progresie sau recurență a TVS, dar nu și a frecvenței TVP și a TEAP în comparație cu placebo. Trebuie însă de menționat, că spre deosebire de cercetarea actuală preparatele antiinflamatorii au fost utilizate în calitate de mono-terapie [214]. În studiul realizat de către Uncu H. *et al.* (2009) asocierea nadroparinei cu acemetacina a contribuit la reducerea mai semnificativă a simptomelor VTF în comparație cu tratamentul anticoagulant izolat, însă acest efect nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic [221].

Totalizând rezultatele analizei efectuate, se poate de conchis că tratamentul anticoagulant adecvat permite prevenirea celor mai severe complicații ale VTF – a TEAP și a TVP în majoritatea absolută din observații. În cercetarea actuală unicul caz de progresare a trombozei din VSP cu ocluzia consecutivă a v. poplitee a fost depistat în timpul USGD de control la 30 de zile la un pacient cu durată evident insuficientă a tratamentului anticoagulant. În pofida diagnosticului de

VTF tip IIIB cu protruzia apexului trombotic în v.poplitee cu 6 mm pacientul a primit heparine fracționare în doză intermediară doar timp de 10 zile. Similar, toate celelalte cazuri de eșec al tratamentului (extindere sau recurență a VTF) înregistrate în studiu au fost diagnosticate clinic și imagistic după stoparea tratamentului anticoagulant. Pentru prevenirea cazurilor de eșec al tratamentului medicamentos la bolnavii cu VTF acută este necesară respectarea duratei minime de administrare a anticoagulantelor recomandate în ghidurile curente – 6 săptămâni (3 luni pentru tipul III). În situații clinice speciale (aparitia hemoragiilor, risc hemoragic elevat cu scor VTE-BLEED > 1,5 puncte, pacient necompliant, indisponibilitatea preparatelor etc.) intensitatea anticoagularii poate fi micșorată prin trecerea de la doze intermediare sau curative către cele profilactice însă nu prin scurtarea duratei de tratament. Durata administrării anticoagulantelor poate fi micșorată la pacienții cu un risc trombotic minimal, apreciat prin scorul Caprini  $\leq 3$  puncte, dar în toate cazurile ar trebui să fie mai mare de 2 săptămâni. Utilizarea în componența schemelor curative a preparatelor antiinflamatoare, antiplachetare și a compresiei elastice nu influențează în mod veridic rata înregistrării punctului final primar pentru eficacitatea tratamentului, însă impactul acestora asupra altor rezultate necesită cercetări suplimentare.

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

Datorită caracterului fundamental diferit al tratamentului chirurgical și celui medical compararea directă a acestor două metode în orice nozologie, inclusiv la bolnavii cu VTF acută, reprezintă o sarcină dificilă. Tratamentul chirurgical în faza acută a VTF, deși se asociază cu spitalizarea obligatorie a pacientului, necesitatea în anestezie și riscul complicațiilor perioperatorii, permite rezolvarea simultană atât a trombozei propriu-zise cât și a maladiei varicoase. Viceversa, scopul primar al tratamentului medicamentos este prevenirea evenimentelor tromboembolice și ameliorarea simptomelor clinice provocate de VTF, fără a influența în mod direct problema insuficienței venoase cronice. Compararea rezultatelor primare și secundare ale tratamentului chirurgical și medicamentos oferă informație prețioasă atât pentru chirurghi, cât și pentru pacienți, necesară pentru procesul de luare a deciziei privind metoda optimă de tratament.

Evenimentele tromboembolice reprezintă pericolul major și real al VTF acute și, respectiv, aproape în toate cercetările științifice consacrate TVS acestea sunt considerate drept criteriu principal de eficacitate a tratamentului. În studiul de față rata cumulativă a tromboembolismului venos înregistrată pe durata a 6 luni a constituit 10,58% (9 din 85 extremități) în lotul chirurgical și 5,45% (6 din 110 extremități) în lotul tratat medical. 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 22).

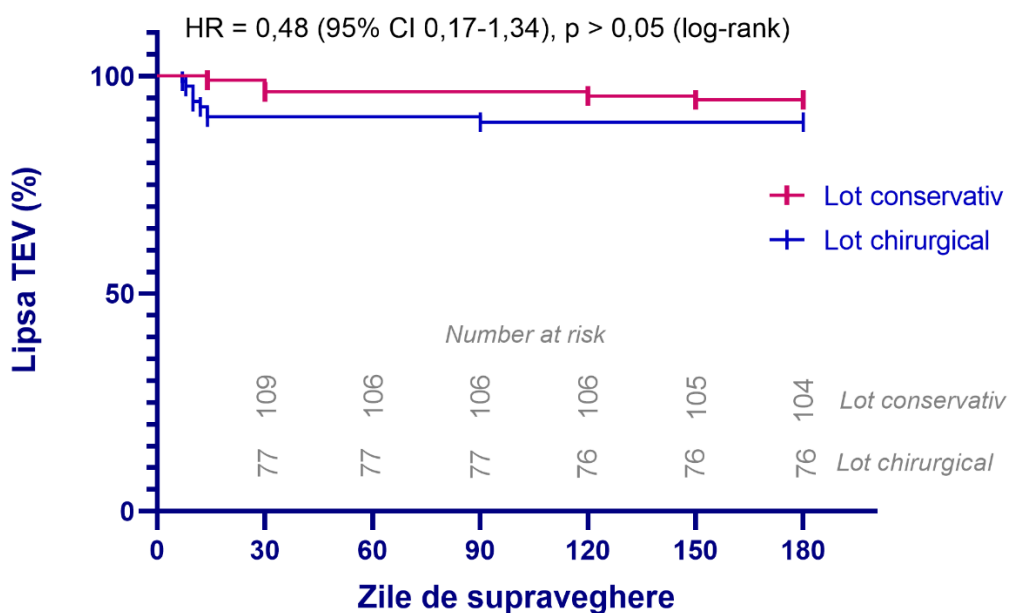


Figura 22. Curbele Kaplan-Meier estimate pentru incidența cumulativă a tromboembolismului venos (TEV) pe durata a 6 luni în loturile pacienților cu VTF tratați medicamentos (n = 110) și chirurgical (n = 85)

Astfel, rezultatele obținute demonstrează o tendință spre numărul mai mare a evenimentelor tromboembolice diagnosticate după intervenții chirurgicale efectuate în faza acută a VTF în comparație cu tratamentul medicamentos. Important este de menționat, că după excluderea din analiză a cazurilor de VTF tratate cu anticoagulante o perioadă evident insuficientă – mai puțin de trei săptămâni, diferența între loturi a devenit statistic semnificativă (P = 0,02), iar valoarea HR a constituit 0,26 (95% CI 0,08-0,8) pentru lotul conservativ vs lotul chirurgical. Altfel spus, dacă durata de administrare a anticoagulantelor la toți pacienții din lotul conservativ ar fi fost mai mare de 3 săptămâni, acest grup de bolnavi ar demonstra reducerea probabilității evenimentelor tromboembolice cu 74% față de lotul chirurgical. Însă, în următorul model statistic din care au fost excluși pacienții operați pentru VTF cu lungimea totală a segmentului trombozat > 45 cm, diferența între loturi din nou a devenit nesemnificativă (HR = 1,08; 95% CI 0,18-6,4; P = 0,92). Totalizând rezultatele analizei ajustate la particularitățile tratamentului aplicat putem concluziona, că riscul tromboembolismului venos este similar pentru ambele abordări curative cu condiția excluderii factorilor de risc principali ai eșecului – durata tratamentului anticoagulant < 3

săptămâni (pentru lotul conservator) și intervenția la bolnavii cu lungimea trombozei mai mare de 45 cm (pentru lotul chirurgical).

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: (1) intervenția chirurgicală în faza acută a trombozei; (2) lungimea segmentului venos trombozat; (3) scorul Caprini; (4) vârsta și (5) genul pacientului. Rezultatele regresiei multiple sunt redată în tabelul 22.

**Tabelul 22. 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     |

Analiza multivariațională a demonstrat că însuși faptul efectuării intervenției chirurgicale în faza acută a VTF nu reprezintă un factor de risc independent al evenimentelor tromboembolice venoase în comparație cu tratamentul anticoagulant. În mod identic, caracteristicile demografice ale pacientului nu au avut o influență veridică asupra rezultatelor tratamentului. Scorul Caprini, valoarea căruia a demonstrat asociere semnificativă cu eficacitatea tratamentului medicamentos și-a pierdut valoarea predictivă în cohorta generală de pacienți. Astfel, acest criteriu poate fi utilizat doar pentru selectarea regimului de administrare a anticoagulantelor (doza, durata) și nu pentru selectarea între abordarea chirurgicală vs cea medicală. Unicul factor de risc independent s-a dovedit a fi extinderea VTF, probabilitatea eșecului tratamentului (independent de tipul acestuia) fiind mai mare cu 2% pentru fiecare centimetru de lungime a segmentului venos trombozat. Interesant, că valoarea coeficientului de regresie și, respectiv a ratei de risc, stabilită în cercetarea prezentă pentru lungimea trombozei este practic identică cu cea determinată în studiul observațional INSIGHTS-SVT – HR = 1,04 (95% CI 1,02-1,06) [11].

După cum s-a demonstrat în subcapitolele precedente, nici tratamentul chirurgical și nici cel medicamentos nu sunt lipsite de complicații. În structura acestora la pacienții operați în faza

acută a VTF predomină complicațiile de plagă operatorie, iar la bolnavii tratați cu preparate anticoagulante – complicațiile hemoragice. Rata complicațiilor respective pe durata supravegherii a constituit 7,05% (6/85) în lotul chirurgical și 5,71% (6/105) – în lotul conservator, diferența fiind statistic nesemnificativă ( $p > 0,05$ ); deși din punct de vedere clinic contrapunerea directă a complicațiilor de plagă și a celor hemoragice nu este pe deplin corectă.

Deși prevenirea evenimentelor tromboembolice și a complicațiilor clinic importante ale tratamentului indubitabil reprezintă criteriile de bază în evaluarea tratamentului VTF, nu poate fi complet ignorat rolul altor indicatori, precum durata spitalizării, severitatea durerii, modificarea simptomatologiei clinice și gradul de satisfacție a bolnavului de tratament aplicat.

În studiul de față durata aflării în staționar a pacienților cu VTF acută a variat de la o zi până la 21 zile, valoarea mediană constituind 5 (25-75% IQR 4-7) zile. În lotul pacienților operați durata spitalizării a fost semnificativ mai mică – 4 (25-75% IQR 3-6) zile în comparație cu 6 (25-75% IQR 5-8) zile în lotul conservativ ( $p < 0,0001$ ). Însă trebuie de remarcat, că această diferență se nivelează prin faptul că în lotul conservativ 37 (35,23%) de pacienți au fost tratați în condiții de ambulatoriu. Pe parcursul desfășurării studiului rata bolnavilor din lotul conservator tratați în condiții ambulatorii a crescut progresiv de la 21,73% în anul 2017, la 33,33% în anul 2018, 41,37% – în anul 2019 și până la 42,3% în anul 2020. Această tendință poate fi explicată prin experiența pozitivă acumulată de către medicii chirurghi, accesibilitatea în ascensiune a examinărilor USGD, disponibilitatea mai mare a anticoagulantelor orale directe și, nu în ultimul timp, de efectele pandemiei COVID-19 asupra sistemului medical. Siguranța și eficacitatea suficiente ale tratamentului medical, demonstrate în subcapitolul precedent, astăzi pun la îndoială necesitatea spitalizării pacienților cu VTF acută care nu vor fi supuși intervenției chirurgicale urgente.

Indiferent de abordarea utilizată tratamentul TVS a fost însoțit de reducerea manifestărilor clinice ale maladiei. Spre sfârșitul săptămânii a 2-a severitatea durerii la nivelul membrului afectat raportată de către pacienți a constituit 2 (25-75% IQR 1-3) puncte VAS în comparație cu 7 (25-75% IQR 5-8) puncte – la momentul includerii în cercetare ( $p < 0,0001$ ). În pofida caracterului invaziv al tratamentului chirurgical severitatea durerii înregistrată la intervalul de 2 săptămâni a fost identică în ambele loturi – 2 (25-75% IQR 1-3) puncte VAS, iar diferența acesteia cu valoarea VAS inițială a constituit 2 (25-75% IQR 0-3) puncte în lotul chirurgical vs 2 (25-75% IQR 1-2,25) puncte în lotul conservator ( $p > 0,05$ ).

Un interes practic prezintă studierea impactului VTF suportate și a metodei de tratament aplicate asupra evoluției maladiei varicoase propriu-zise – subiect omis în majoritatea cercetărilor efectuate anterior. Pentru rezolvarea acestui obiectiv în studiul de față a fost realizată compararea valorilor scorului VCSS (*Venous Clinical Severity Score*) la momentul includerii pacientului în



studiu și la distanța de 3 luni. În cohorta generală a pacienților valoarea medie a scorului VCSS s-a micșorat de la  $3,63 \pm 1,21$  (95% CI 3,45-3,82) puncte inițial spre  $1,71 \pm 1,44$  (95% CI 1,48-1,94) puncte la evaluarea de control ( $p < 0,0001$ ). Diminuarea scorului VCSS a fost statistic semnificativă în ambele loturi: de la  $3,63 \pm 1,21$  (95% CI 3,45-3,82) la  $0,67 \pm 0,76$  (95% CI 0,5-0,83) puncte în lotul chirurgical și de la  $3,74 \pm 1,24$  (95% CI 3,46-4,02) la  $2,93 \pm 1,04$  (95% CI 2,68-3,17) puncte în lotul conservator ( $p < 0,0001$  în ambele cazuri). În pofida acestui fapt, micșorarea severității insuficienței venoase cronice a fost evident mai mare la bolnavii operați – în mediu cu  $2,87 \pm 0,85$  (95% CI 2,68-3,05) puncte vs doar cu  $0,82 \pm 0,8$  (95% CI 0,63-1,01) puncte după tratament medicamentos ( $p < 0,0001$ ). Se observă că la examenul de control peste 3 luni în lotul chirurgical media VCSS a fost mai mică de un punct – valoare ce practic corespunde lipsei semnelor de patologie venoasă. În același timp, în lotul conservator acest indicator a constituit aproape 3 puncte și trebuie interpretat ca persistența bolii venoase cronice.

Date similare oferă și analiza modificării în dinamică a clasei clinice „C” conform clasificării CEAP. La finele perioadei de supraveghere clasa clinică C0-C1, adică lipsa maladiei varicoase, a fost înregistrată la 73 (85,88%) pacienți din lotul chirurgical și nici la un bolnav din lotul conservator. Proporția pacienților cu semne clinice de insuficiență venoasă cronică severă (clasa C4) a scăzut în lotul chirurgical de la 6 (7,05%) la 0 cazuri, însă nu s-a modificat în lotul conservator. Pe de altă parte, la 8 (9,41%) pacienți din lotul chirurgical în cadrul examenului clinic de control la termenul de 6 luni au fost diagnosticate varice recidivante (restante) la nivelul membrului operat. Este necesar de menționat lipsa creșterii numărului de cazuri codificate ca C4 în lotul tratat fără intervenție chirurgicală, ce indirect reflectă regresie completă către acest timp a consecințelor locale postinflamatorii ale VTF – hiperpigmentării cutanate (C4a) și a sclerozei țesuturilor moi (C4b). Rezultatele obținute demonstrează clar superioritatea intervenției chirurgicale față de tratamentul medicamentos sub aspectul rezolvării manifestărilor clinice ale maladiei varicoase și a insuficienței venoase cronice. Ameliorare moderată a simptomelor bolii venoase cronice observată în lotul conservator poate fi explicată prin efectele secundare ale trombozei suportate – obliterarea parțială a trunchiului safenian și a „rezervorului varicos”, micșorarea diametrului venelor datorită proceselor sclerotice, precum și prin utilizarea tratamentului compresiv. De menționat, că reieșind din datele prezentate și în conformitate cu recomandările ghidurilor actuale tuturor pacienților din lotul conservator la expirarea perioadei de *follow-up* li s-a recomandat tratament chirurgical programat al maladiei varicoase cu scop de ameliorare a simptomaticei insuficienței venoase cronice și reducere a riscului de recurență a VTF. În mod surprinzător, doar 18 (17,14%) pacienți au optat pentru realizarea intervenției chirurgicale, ceilalți considerând operația inoportună la momentul dat.

După cum s-a demonstrat în studiul curent, cu luarea în calcul a posibilor factori de risc tratamentul chirurgical și medical posedă eficacitate și siguranță comparabile în prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase. Astfel, preferințele pacientului ce țin de rezolvarea unimomentană sau pe etape a VTF și maladii varicoase pot deține importanță primordială în procesul de selectare a conduitei curative optime. În studiul de față aprecierea rezultatelor tratamentului VTF acute din punct de vedere al bolnavului a fost studiată cu ajutorul a trei instrumente: chestionarului calității vieții specific pentru patologia venoasă (ABC-V), scorului Likert și scalei VAS pentru gradul de satisfacție. Rezultatele analizei sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabelul 23. Aprecierea rezultatelor tratamentului VTF acute de către pacienții din lotul chirurgical și conservator („patient reported outcomes”)**

| Indicator*  | Lotul chirurgical<br>(n = 85)        | Lotul conservativ<br>(n = 105)       | Valoarea<br>P |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Scorul inițial ABC-V (puncte)                                   | 40,2 ± 7,81<br>(95% CI 36,74-43,67)  | 37,25 ± 9,28<br>(95% CI 33,65-40,85) | NS            |
| Scorul ABC-V la 3 luni<br>(puncte)                              | 23,1 ± 8,39<br>(95% CI 19,17-27,03)  | 18,01 ± 5,83<br>(95% CI 15,65-20,37) | < 0,05        |
| Δ scorului ABC-V (puncte)                                       | 17,93 ± 8,36<br>(95% CI 14,01-21,84) | 19,86 ± 8,61<br>(95% CI 16,38-23,34) | NS            |
| Scorul Likert (puncte)  | 18,73 ± 1,31<br>(95% CI 18,45-19,01) | 19,2 ± 1,41<br>(95% CI 18,93-19,47)  | < 0,05        |
| Scala VAS pentru satisfacție                                    | 8 (8-9)                              | 9 (8-9)                              | < 0,0001      |
| * – sunt prezentate valori medii ± SD sau mediane cu 25-75% IQR |                                      |                                      |               |

Din datele prezentate în tabel 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. Este important că diferența între valorile scorului inițial și cel de control în ambele loturi a fost mai mare decât valoarea deviației standard (SD) a scorului inițial. Conform datelor publicate de Norman G.E. *et al.* (2003), modificarea în dinamică a oricărui scor ce estimează calitatea vieții poate fi considerată semnificativă din punct de vedere clinic numai atunci când diferența între valorile analizate este mai mare sau cel puțin egală cu jumătate din deviația standard a scorului inițial [171]. Ameliorarea importantă a valorilor chestionarului ABC-V la bolnavii cu VTF supuși tratamentului

medicamentos la prima vedere este în contradicere cu dinamica mult mai modestă a scorului VCSS și a clasei clinice „C”. Acest paradox se explică prin faptul că întrebările ce se referă nemijlocit la simptomatologia clinică a patologiei venoase constituie doar 2 din 6 domenii ale chestionarului ABC-V și, respectiv, aprecierea calității vieții de către pacient este considerabil influențată de alți factori: reîntoarcerea la activitatea cotidiană și profesională, impactul maladiei asupra relațiilor familiare și personale, satisfacția de interacțiunile bolnavului cu personalul medical etc. Compararea valorilor medii ale scorului Likert și scalei VAS, la fel, demonstrează un grad mai mare de satisfacție a pacientului după tratamentul medicamentos al VTF acute față de tratamentul chirurgical urgent, însă în ambele loturi a fost înregistrat un nivel acceptabil de satisfacție.

Pe parcursul a mai multor ani tratamentul chirurgical a fost utilizat tradițional la bolnavii cu VTF acută, în special la cei cu tromboză periostială, oferind rezolvarea concomitentă atât a trombozei, cât și a maladiei varicoase. Însă, din punct de vedere științific această tactică este argumentată insuficient. Încă în anul 1993, Jorgensen J.O. *et al.*, au publicat rezultatele studiului efectuat ce au demonstrat că dezvoltarea TVP la bolnavii cu VTF doar în 10% din observații este cauzată de extinderea trombului prin JSF/JSP. La majoritatea pacienților TVP nu a avut continuitate cu cea superficială, ceea ce pune la îndoială eficacitatea crosectomiei în prevenirea complicațiilor tromboembolice [115]. O serie de studii clinice realizate ulterior nu au fost capabile să demonstreze superioritatea intervențiilor chirurgicale urgente față de tratamentul anticoagulant la bolnavii cu VTF. În *review*-ul calitativ publicat de Sullivan O. *et al.* (2001) au fost analizate rezultatele a patru studii observaționale comparative realizate la sfârșitul secolului precedent. Per total în analiză au fost incluși 246 pacienți operați – în proporții egale prin crosectomie izolată și prin intervenții de volum complet. Autorii concluzionează despre superioritatea tratamentului anticoagulant față de cel chirurgical datorită ratei aproximativ egale de dezvoltare a TVP – 2,2% vs 3,4%, respectiv, și din cauza prezenței la bolnavii operați a TEAP simptomatic în 2% cazuri și a complicațiilor de plagă – în 7,7% cazuri [213]. Mai recent în literatura specializată au fost publicate două lucrări științifice perfecte din punct de vedere metodologic dar, spre regret, bazate în mare parte pe aceleași studii unice din secolul XX. În anul 2018 grupul Cochrane a prezentat rezultatele *review*-ului sistematic privind tratamentul TVS, trasând concluzia despre lipsa superiorității tratamentului chirurgical în comparație cu cel medical și subliniind necesitatea cercetărilor suplimentare în acest domeniu [68]. Date similare a oferit și meta-analiza realizată de către Duffett L. *et al.* (2019), în care rata evenimentelor venoase tromboembolice după tratamentul chirurgical urgent al VTF a constituit 12,1 (95% CI 5,9-20,2) *per* 100 pacienți/an vs 11,9 (95% CI 6,8-18,2) – la utilizarea dozelor intermediare de heparine fracționate [72].

Publicarea ulterioară a ghidurilor clinice bazate pe rezultatele acestor studii [50, 119, 212] a contribuit la reducerea semnificativă a numărului de intervenții chirurgicale efectuate în faza acută a trombozei în majoritatea țărilor din lume. În cel mai recent studiu observațional prospectiv a lui Bauersachs R. *et al.* (2021), care a inclus 1159 de pacienți cu TVS tratați în diferite centre medicale din Germania, rata pacienților operați a constituit doar 1,9% [11]. În același timp, studiul de față a demonstrat că tratamentul chirurgical *per se* nu reprezintă un factor de risc independent al eșecului tratamentului, fiind asociat cu un risc elevat al TVP numai la bolnavii cu tromboză extinsă – criteriu ce, precum s-a stabilit în capitolul 4, reflectă indirect statutul hipercoagulant al pacientului. Datele obținute pot oferi suport științific important pentru modificarea practicii chirurgicale curente. Realizarea intervențiilor în faza acută a trombozei la bolnavii cu afectarea izolată a tributarelor ( $\pm$  tromboza scurtă a trunchiului safenian) va permite rezolvarea efectivă și sigură atât a trombozei cât și a bolii venoase cronice, fiind potențial avantajoasă și din punct de vedere al cost-eficienței. Viceversa, la pacienții cu tromboze periostiale tratamentul anticoagulant realizat corect poate oferi o protecție mai adecvată de la complicațiile venoase tromboembolice.

După cum s-a demonstrat mai sus, principalul criteriu al eficacității tratamentului medicamentos îl reprezintă durata administrării preparatelor anticoagulante, ce conform recomandărilor ghidurilor actuale și a rezultatelor obținute în cadrul cercetării trebuie să constituie 6 săptămâni (rata zero a eșecului tratamentului). Doza preparatului anticoagulant este mai puțin importantă pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase – fapt demonstrat anterior și de către alți cercetători. Compararea dozelor joase (10.000 UA/zi) cu dozele înalte (25.000 UA/zi) ale heparinei sodice; dozelor profilactice fixe (2850 UA) cu dozele terapeutice ajustate la masa corporală a nadroparinei, precum și a dozelor profilactice cu cele intermediare ale dalteparinei – toate nu au demonstrat reducerea ratei de risc al tromboembolismului venos: 0,17 (95% CI 0,02-1,3); 0,51 (95% CI 0,1-2,72) și 0,35 (95% CI 0,01-8,37), respectiv [68, 157, 185, 209]. Deși la momentul de față ghidurile internaționale recomandă utilizarea dozelor intermediare de anticoagulante în formele trunculare ale VTF și doze terapeutice pentru formele periostiale, nivelul de evidență al acestor recomandări rămâne a fi unul scăzut – IIB și IC, respectiv [119]. Sunt necesare cercetări adiționale pentru a stabili balanța optimă între doza și durata tratamentului anticoagulant, precum și pentru determinarea factorilor ce ar trebui să fie luați în considerare la selectarea schemei farmacoterapeutice în fiecare caz individual. Conform rezultatelor studiului actual, un instrument de perspectivă în acest sens reprezintă scorul Caprini – un criteriu ce reflectă cantitativ riscul trombotic al pacientului, integrând date demografice, clinice, anamnestice și particularități ale tratamentului.

## 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 (58,46%) sau trunchiul safenian distal (21,02%). 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 TVP postoperatorie și permite reducerea semnificativă atât a simptomelor VTF cât și a severității manifestărilor clinice ale bolii venoase cronice.

5. Pe durata supravegherii de 6 luni rata evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții cu VTF acută constituie în lotul general 7,69%; iar gradul inițial de extindere a trombozei reprezintă, indiferent de tipul tratamentului aplicat, unicul factor v eridic 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) acestuia 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  $\geq 611$  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 trombopofilaxie 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 a 7-14 zi postoperator cu scop de excludere a TVP asimptomatice.

6. Reducerea ratei complicațiilor de plagă după tratamentul chirurgical al VTF acute poate fi atinsă prin efectuarea antibioticopofilaxiei 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

1. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: *Surgical site infections: prevention and treatment*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
2. Aburahma A. Noninvasive vascular diagnosis: a practical textbook for clinicians. 4th ed.: Springer International Publishing, 2017, 863 p. ISBN 978-3-319-54758-9.
3. Aguilar C., Del Villar V. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am J Med*. 2005;118(12):1417.
4. Agus G. B., Angelis R., De Mondani B., et al. Double-blind comparison of nimesulide and diclofenac in the treatment of superficial thrombophlebitis with telethermographic assessment. *Drugs*. 2012;46:200-203.
5. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):91-93.
6. Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr Pharm Des*. 2012;18(11):1478-1493.
7. Artoni A., Abbattista M., Bucciarelli P., et al. Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):808-814.
8. Azab B., Camacho-Rivera M., Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e112361.
9. Bapat P., Pinto L. S., Lubetsky A., et al. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):710 e711-716.
10. Barrellier M. T. Superficial venous thromboses of the legs. *Phlebologie*. 1993;46(4):633-639.
11. Bauersachs R., Gerlach H. E., Heinken A., et al. Management and outcomes of patients with isolated superficial vein thrombosis under real life conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;62(2):241-249.
12. Bauersachs R. M. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Hamostaseologie*. 2013;33(3):232-240.
13. Beatty J., Fitridge R., Benveniste G., Greenstein D. Acute superficial venous thrombophlebitis: does emergency surgery have a role? *Int Angiol*. 2002;21(1):93-95.
14. Beebe-Dimmer J. L., Pfeifer J. R., Engle J. S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol*. 2005;15(3):175-184.
15. Belcaro G., Cesarone M. R., Dugall M., et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med*. 2011;53(3 Suppl 1):3-11.
16. Belcaro G., Nicolaidis A. N., Errichi B. M., et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology*. 1999;50(7):523-529.

17. Bergan J. J. Historical Introduction. In: *The Vein Book*. Academic Press: 2007. p.1-14. ISBN 9780123695154.
18. Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):223-230.
19. Beyer-Westendorf J., Schellong S. M., Gerlach H., et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105-e113.
20. Bhat T. M., Afari M. E., Garcia L. A. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7):871-875.
21. Blin P., Sevestre M. A., Pouchain D., Gillet J. L. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res*. 2017;157:117-119.
22. Blondon M., Righini M., Bounameaux H., Veenstra D. L. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. *Chest*. 2012;141(2):321-329.
23. Boehler K., Kittler H., Stolkovich S., Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(4):465-471.
24. Boonstra A. M., Schiphorst Preuper H. R., Balk G. A., Stewart R. E. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2014;155(12):2545-2550.
25. Borgel D., Bianchini E., Lasne D., et al. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? *Hematology*. 2019;24(1):742-750.
26. Bounameaux H., Reber-Wasem M. A. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med*. 1997;157(16):1822-1824.
27. Brill J. B., Badiee J., Zander A. L., et al. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(3):413-419.
28. Brusselaers N., Lagergren J. The Charlson comorbidity index in registry-based research. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):401-406.
29. 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. *Vasc Specialist Int*. 2020;36(2):105-111.
30. Bzovii F. Values of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with superficial venous thrombosis of lower limbs. In: *MedEspera*. 2018.
31. Callegra C., L. Antignani P., Kalodiki E. *Tips and Tricks in Angiology*. Torino.: Edizioni Minerva Medica, 2016, 224 p. ISBN 978-8877118684.
32. Caprini J. A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010;199(1 Suppl):S3-10.



33. Cartal C., Bertoletti L., Decousus H., Frappe P. [General medicine management of superficial venous thrombosis of the lower limbs: A survey in Saone-et-Loire]. *J Mal Vasc.* 2016;41(1):12-17.
34. Casian D. Opțiuni chirurgicale în tratamentul maladiei varicoase a membrelor inferioare.: Teză de doctor habilitat în științe medicale. 2018. 280 p.
35. Casian D., Culiuc V., Bzovîi F. Complicații limfatice după intervenții vasculare pe membrele inferioare: studiu retrospectiv. *Complicații limfatice după intervenții vasculare pe membrele inferioare: studiu retrospectiv.* 2016;3(60):42-43.
36. Casian D., Gutsu E., Culiuc V. Validation of the Romanian translation of the ABC-V (Assessment of Burden in Chronic Venous Disease) questionnaire. *Chirurgia (Bucur).* 2013;108(3):381-384.
37. Casian D., Guțu E., Tarița D., Cumpătă S. Riscul tromboembolismului venos în chirurgia generală – scor individualizat vs scor de grup. *Arta Medica.* 2011;3(46):158.
38. Chen Z., Ma Y., Li Q., et al. The application of thromboelastography in risk stratification for selective thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty in Chinese: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med.* 2020;9(5):2498-2507.
39. Chengelis D. L., Bendick P. J., Glover J. L., et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996;24(5):745-749.
40. Chișca V., Corduneanu A., Ciobanu N., Groppa S. Tratamentul cu sulodexide al retinopatiei diabetice: studiu prospectiv, randomizat. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2020;25(4):80-88.
41. Cirakoglu O. F., Aslan A. O., Yilmaz A. S., et al. Usefulness of whole blood viscosity estimated by de Simeone's formula to predict left ventricular thrombus formation within one year following acute anterior myocardial infarction. *Biorheology.* 2020;57(1):37-51.
42. Coccheri S., Scodotto G., Agnelli G., et al. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2002;23(13):1057-1065.
43. Condorelli M., Chiariello M., Dagianti A., et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(1):27-34.
44. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1026-1035.
45. Cowpland C. A., Cleese A. L., Whiteley M. S. Factors affecting optimal linear endovenous energy density for endovenous laser ablation in incompetent lower limb truncal veins – a review of the clinical evidence. *Phlebology.* 2017;32(5):299-306.
46. Crișan S., Vornicescu D., Crișan D., et al. Concomitant acute deep venous thrombosis and superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *Med Ultrason.* 2011;13(1):26-32.

47. Cronin M., Dengler N., Krauss E. S., et al. Completion of the updated Caprini risk assessment model (2013 version). *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619838052.
48. Cuzor T., Diaconu N. Valoarea ecocardiografiei în diagnosticul și managementul pacienților cu tromboembolie pulmonară acută. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2021;69(1):174-179.
49. Dalsing M. C. The case against anticoagulation for superficial venous thrombosis. *Dis Mon.* 2010;56(10):582-589.
50. De Almeida M. J., Guillaumon A. T., Miquelin D., et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20180105.
51. De Godoy J. M., Batigalia F., Braile D. M. Superficial thrombophlebitis and anticardiolipin antibodies--report of association. *Angiology.* 2001;52(2):127-129.
52. De Maeseneer M. G., Thrombosis Guidelines Group of the Belgian on Thrombosis and Haemostasis; Belgian Working Group on Angiology. Superficial thrombophlebitis of the lower limb: practical recommendations for diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg.* 2005;105(2):145-147.
53. 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. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(1):89-102.
54. De Simone G., Devereux R. B., Chien S., et al. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation.* 1990;81(1):107-117.
55. Decousus H., Bertolotti L., Frappe P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S230-237.
56. Decousus H., Epinat M., Guillot K., et al. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(5):393-397.
57. Decousus H., Frappe P., Accassat S., et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):275-284.
58. Decousus H., Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1149-1151.
59. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(13):1222-1232.
60. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1222-1232.
61. Decousus H., Quere I., Presles E., et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):218-224.

62. Dentali F., Ageno W., Rancan E., et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost.* 2011;106(3):439-447.
63. Denzel C., Lang W. [Diagnosis and therapy of progressive thrombophlebitis of epifascial leg veins]. *Zentralbl Chir.* 2001;126(5):374-378.
64. Dewar C., Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J.* 2010;27(10):758-761.
65. Di Minno G., Mannucci P. M., Tufano A., et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3(7):1459-1466.
66. Di Minno M. N., Ambrosino P., Ambrosini F., et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):964-972.
67. Di Nisio M., Wichers I. M., Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD004982.
68. Di Nisio M., Wichers I. M., Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD004982.
69. Dincer G., Selcuk K., Gokmen Z., E. Karaagaoglu A. easyROC: An interactive web-tool for ROC curve analysis. *The R Journal.* 2016;8(2):213-230.
70. Dua A., Heller J. A., Patel B., Desai S. S. Variability in the management of superficial venous thrombophlebitis across practitioners based in North America and the global community. *Thrombosis.* 2014;2014:306018.
71. Dua A., Patel B., Heller J., et al. Variability in the management of superficial venous thrombophlebitis among phlebologists and vascular surgeons. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2013;25(1-2):5-10.
72. Duffett L., Kearon C., Rodger M., Carrier M. Treatment of superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2019;119(3):479-489.
73. Dzupina A., Wald M., Lee B. B., Stvrtinova V. Treatment of lower extremity superficial vein thrombosis with low molecular weight heparin. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(10):595-600.
74. Eck R. J., Bult W., Wetterslev J., et al. Intermediate dose low-molecular-weight heparin for thrombosis prophylaxis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(8):810-824.
75. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C., et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290(8):1071-1074.
76. Ekizler F. A., Cay S., Tak B. T., et al. Usefulness of the whole blood viscosity to predict stent thrombosis in ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med.* 2019;13(15):1307-1320.
77. Ellis H., Logan B.M., Dixon A.K. Handbook of Venous Disorders, 3rd edn. *Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2010;92(2):179-179.

78. Enzler M. A., Russell D., Schimmelpfennig J. Thermal ablation in the management of superficial thrombophlebitis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(6):726-728.
79. Evans N. S., Ratchford E. V. Superficial vein thrombosis. *Vasc Med.* 2018;23(2):187-189.
80. Eveillard M., Delbos V., Cambuzat D., et al. [Surgical-site infections following varicose vein surgery according to a continuous series of 408 interventions in a teaching hospital]. *Pathol Biol (Paris).* 2011;59(3):e37-42.
81. Faioni E. M., Zighetti M. L., Vozzo N. P. Sex, gender and venous thromboembolism: do we care enough? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018;29(8):663-667.
82. Falcinelli E., Cosmi B., Filippini M., et al. Endothelial activation in patients with superficial vein thrombosis (SVT) of the lower limbs. *Thromb Res.* 2017;157:20-22.
83. Feodor T., Baila S., Mitea I. A., et al. Epidemiology and clinical characteristics of chronic venous disease in Romania. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1097-1105.
84. Fowlkes J. B., Strieter R. M., Downing L. J., et al. Ultrasound echogenicity in experimental venous thrombosis. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(8):1175-1182.
85. Franchini M., Mannucci P. M. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1103-1109.
86. Franco A. T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood.* 2015;126(5):582-588.
87. Frappe P., Bertolotti L., Presles E., et al. Seasonal variation in the superficial vein thrombosis frequency. *Thromb Res.* 2015;136(6):1116-1119.
88. Frappe P., Brosse Q., Seffert B., et al. Ruling out deep vein thrombosis in patients with superficial vein thrombosis: external validation of the ICARO score. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(1):96-101.
89. Frappe P., Buchmuller-Cordier A., Bertolotti L., et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(6):831-838.
90. Frias V. M., Garcia V. O., Vazquez Gomez N., et al. [Consensus document of the Spanish Society of Primary Care Physicians and the Spanish Chapter of Phlebology and Lymphology of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery: Superficial vein thrombosis of the lower limbs in Primary Care]. *Semergen.* 2019;45(3):187-196.
91. Gaddi A., Galetti C., Illuminati B., Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res.* 1996;24(5):389-406.
92. Galanaud J. P., Bosson J. L., Genty C., et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1004-1011.
93. Galanaud J. P., Genty C., Sevestre M. A., et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011;105(1):31-39.

94. Garry J., Duke A., Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 2016;103(7):789-796.
95. Giannoukas A., Karathanos C., Nikolakopoulos K., et al. Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study-SeVEN study. *Phlebology*. 2018;33(9):636-645.
96. Gillet J. L., Ffrench P., Hanss M., et al. [Predictive value of D-dimer assay in superficial thrombophlebitis of the lower limbs]. *J Mal Vasc*. 2007;32(2):90-95.
97. Gillet J.L., Allaert F.A., Perrin M. Thromboses veineuses superficielles des veines non variqueuses des membres inférieurs. *J Mal Vasc*. 2004;1160(5):237-277.
98. Gjores J. E. Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. *Angiology*. 1962;13:241-243.
99. Gong S., Lee E. J., Kim J. S., et al. Association between laterality and location of deep vein thrombosis of lower extremity and pulmonary embolism. *Vasc Specialist Int*. 2021;37:1-6.
100. Gori T., Wild P. S., Schnabel R., et al. The distribution of whole blood viscosity, its determinants and relationship with arterial blood pressure in the community: cross-sectional analysis from the Gutenberg Health Study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(6):354-365.
101. Gradman W. S. Endovenous saphenous vein ablation in patients with acute isolated superficial-vein thrombosis. *Phlebology*. 2015;30(3):204-209.
102. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):56-61.
103. Grosu A., Ivanov V., Grosul L., et al. Influența tratamentului cu statine asupra markerilor disfuncției endoteliale și inflamatorii în tromboza venoasă profundă idiopatică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2013;37(1):55-62.
104. Guex J. J., Rahhali N., Taieb C. The patient's burden of chronic venous disorders: construction of a questionnaire. *Phlebology*. 2010;25(6):280-285.
105. Guiraudou M., Varlet-Marie E., Raynaud De Mauverger E., Brun J. F. Obesity-related increase in whole blood viscosity includes different profiles according to fat localization. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(1):63-73.
106. Güneş H., Kirişci M. The relationship between whole blood viscosity and deep vein thrombosis. *Turkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2018;30:6-12.
107. Guțu E., Casian D., Culiuc V., Mitioglo A. Prima experiență în ablația endovenoasă cu laser. *Arta Medica*. 2011;3(46):18-19.
108. Guțu E., Casian D., Busuioc E., et al. Protocol Clinic Național nr. 376 „Infecția plăgii postoperatorii (de situs chirurgical)”. 2020; 66 p. Available from: <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/chirurgie-2>.
109. Guțu E., Culiuc V., Casian D., et al. Modalități de abordare chirurgicală a anevrismelor venoase safeniene la pacienții cu boală varicoasă. *Anale Științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 14-a. 2013;4:58-65.

110. Guțu E., Sochircă M., Culiuc V., Casian D. Complicațiile hemoragice ale terapiei anticoagulante pentru tromboza venelor profunde: evaluarea factorilor de risc. *Arta Medica*. 2019;3(72):134-135.
111. Han J. B., Shu Q. H., Zhang Y. F., Yi Y. X. Predictive value of inflammation biomarkers in patients with portal vein thrombosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):384-391.
112. Hill S. L., Hancock D. H., Webb T. L. Thrombophlebitis of the great saphenous vein--recommendations for treatment. *Phlebology*. 2008;23(1):35-39.
113. Hingorani A.P., Ascher E. Superficial thrombophlebitis. In: Rutherford's Vascular Surgery. Cronenwett J, Johnston K, editors., Editor. Philadelphia, PA: Elsevier, 2010:604. ISBN 9781416052234.
114. Iba T., Levy J. H. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):231-241.
115. Jorgensen J. O., Hanel K. C., Morgan A. M., Hunt J. M. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 1993;18(1):70-73.
116. Jothishankar P., Maikandanathan S., Hardy S. C., Salaman R. A. Deep vein thrombosis through remnant great saphenous vein following vein harvest. *EJVES Extra*. 2006;12(1):9-11.
117. Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A. C., et al. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119-2126.
118. Kabnick L. S., Sadek M., Bjarnason H., et al. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: Recommendations from the American Venous Forum and the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(1):6-22.
119. Kakkos S. K., Gohel M., Baekgaard N., et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82.
120. Kakkos S. K., Lampropoulos G., Papadoulas S., et al. Seasonal variation in the incidence of superficial venous thrombophlebitis. *Thromb Res*. 2010;126(2):98-102.
121. Kalipatnapu S., Premkumar P., Selvaraj D., Agarwal S. Superficial venous thrombosis: Single-center experience and current recommendations. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;6(4):235-241.
122. Kalny J., Tomaskova L., Pazin J. [Superficial thrombophlebitis of the lower limbs from the surgeons point of view]. *Rozhl Chir*. 2014;93(5):260-262, 264-270.
123. Kalodiki E., Stvrtinova V., Allegra C., et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol*. 2012;31(3):203-216.

124. Karathanos C., Chatzis D., Latzios P., et al. Treatment of superficial vein thrombosis with intermediate dose of tinzaparin: a real word cohort study - The SeVEN EXTension study. *Phlebology*. 2021;36(6):423-431.
125. Karathanos C., Spanos K., Lachanas V., et al. Patterns in the management of superficial vein thrombosis. *Phlebology*. 2017;32(3):207-213.
126. Kearon C., Akl E. A., Comerota A. J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
127. Kearon C., Kahn S. R., Agnelli G., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
128. Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1164-1170.
129. Klok F. A., Hoesel V., Clemens A., et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1369-1376.
130. Kudlaty E., Oriowo B., Yang M. J., et al. Isolated great saphenous vein thrombus is associated with high rates of complications regardless of management. *Ann Vasc Surg*. 2017;45:154-159.
131. Kunutsor S. K., Seidu S., Blom A. W., et al. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(8):657-667.
132. Kuplay H., Erdogan S. B., Bastopcu M., et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(3):360-364.
133. Lane T. R., Sritharan K., Herbert J. R., et al. The disparate management of superficial venous thrombosis in primary and secondary care. *Phlebology*. 2015;30(3):172-179.
134. Le Flem L., Picard V., Emmerich J., et al. Mutations in promoter region of thrombomodulin and venous thromboembolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):1098-1104.
135. Leizorovicz A., Prandoni P., DéCousus H. Fondaparinux reduces all types of symptomatic thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis in the legs: data from the CALISTO Study. *Blood*. 2011;118(21):2310-2310.
136. Leon L., Giannoukas A. D., Dodd D., et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(1):10-17.
137. Leu H. J., Leu A. J. Phleboscclerosis, phlebothrombosis, and thrombophlebitis: A current perspective. *Cardiovasc Pathol*. 1996;5(4):183-192.
138. Li S., Liu K., Gao Y., et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in acute/subacute patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(4):368-373.

139. Li S., Liu K., Zhang R., et al. Lower lymphocyte to monocyte ratio is a potential predictor of poor outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke Vasc Neurol.* 2019;4(3):148-153.
140. Li Y., Ji C., Ju H., Han Y. Impact of ambient temperature and atmospheric evaporation on the incidence of acute deep venous thrombosis in the northeast of China. *Int Angiol.* 2017;36(3):243-253.
141. Liakhovs'kii V. I., Dem'ianiuk D. H., Dudchenko M. O., et al. [Peculiarities of diagnosis and treatment of varicothrombophlebitis of the lower extremities]. *Klin Khir.* 2012(2):48-51.
142. Litzendorf M. E., Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:569-575.
143. Liu D., Zhu Y., Chen W., et al. Relationship between the inflammation/immune indexes and deep venous thrombosis (DVT) incidence rate following tibial plateau fractures. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):1-8.
144. Lîsii M., Scutaru, I., Rotaru, A., Bouroş, T., Grib, A., Lîsîi, I. Tratamentul chirurgical în complicațiile trombotice ale bolii varicoase. *Arta Medica.* 2011;3(46):29-30.
145. Lobastov K., Borsuk D., Fokin A., et al. Caprini score in venous surgery: first results from an ongoing registry study. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders.* 2021;9(2):550-551.
146. Lohr J. M., Bush R. L. Venous disease in women: epidemiology, manifestations, and treatment. *J Vasc Surg.* 2013;57(4 Suppl):37S-45S.
147. Lohr J. M., McDevitt D. T., Lutter K. S., et al. Operative management of greater saphenous thrombophlebitis involving the saphenofemoral junction. *Am J Surg.* 1992;164(3):269-275.
148. Lohr J.M., Muck P.E., Oliverio E.A., et al. Superficial vein thrombophlebitis: a clinical marker of a hypercoagulable state. In: *American Venous Forum.* 1992. San Diego.
149. London N. J., Nash R. ABC of arterial and venous disease. Varicose veins. *BMJ.* 2000;320(7246):1391-1394.
150. Longo C., Wakefield T.W. Fundamental Mechanisms in Venous Thrombosis. In: *The Vein Book.* Academic Press: 2007. p.331-338. ISBN 9780123695154.
151. Lozano F. S., Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg.* 2003;37(6):415-420.
152. Lucchi G., Bilancini S., Tucci S., Lucchi M. Superficial vein thrombosis in non-varicose veins of the lower limbs and thrombophilia. *Phlebology.* 2018;33(4):278-281.
153. Lurie F., Passman M., Meisner M., et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342-352.
154. Lutter K. S., Kerr T. M., Roedersheimer L. R., et al. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery.* 1991;110(1):42-46.



155. Maas C., Renne T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 2018;131(17):1903-1909.
156. Mao C., Xiong Y., Fan C. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation assays in patients with deep vein thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2021;520:208-213.
157. Marchiori A., Verlato F., Sabbion P., et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg. A prospective, controlled, randomized study. *Haematologica*. 2002;87(5):523-527.
158. Marccone L. S., Winston B. Y., Sidnei L. Superficial thrombophlebitis: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2008;7(2):131-143.
159. Martîn C., Tagadiuc O. Valoarea prognostică a D-Dimerilor în infecția cu COVID-19, In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020: Chisinau. p. 49.
160. Mazetto B. M., Orsi F. L. A., Silveira S. A. F., et al. Residual vein thrombosis echogenicity is associated to the risk of DVT recurrence: a cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(3):477-482.
161. Mekako A. I., Chetter I. C., Coughlin P. A., et al. Randomized clinical trial of co-amoxiclav versus no antibiotic prophylaxis in varicose vein surgery. *Br J Surg*. 2010;97(1):29-36.
162. Meng K., Hu X., Peng X., Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(3):245-253.
163. Messa G., La Placa G., Puccetti L., Di Perri T. [Effectiveness and tolerability of heparan sulfate in the treatment of superficial thrombophlebitis. Controlled clinical study vs sulodexide]. *Minerva Cardioangiol*. 1997;45(4):147-153.
164. Montagnana M., Favalaro E. J., Franchini M., et al. The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(4):489-496.
165. Murgia A. P., Cisno C., Pansini G. C., et al. Surgical management of ascending saphenous thrombophlebitis. *Int Angiol*. 1999;18(4):343-347.
166. Myers D. D., Wakefield T. W. Inflammation-dependent thrombosis. *Front Biosci*. 2005;10:2750-2757.
167. Nasr H., Scriven J. M. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ*. 2015;350:h2039.
168. Neglen P., Hollis K. C., Olivier J., Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007;46(5):979-990.
169. Nikolakopoulos K. M., Kakkos S. K., Papageorgopoulou C. P., Tsolakis I. A. Extended-Duration Treatment of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs with Tinzaparin. *Vasc Specialist Int*. 2018;34(1):1-9.
170. Nonato-Castro A., Mendoza E., Passariello F., Rabe E. Management of spontaneous SFJ/SPJ acute thrombosis: a VASCULAB survey. *Angeiologie*. 2010;62:56-64.

171. Norman G. R., Sloan J. A., Wyrwich K. W. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41(5):582-592.
172. Nybo M., Hvas A. M. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77(8):568-573.
173. Ofosu F. A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24(2):127-138.
174. Oikonomou E., Leopoulou M., Theofilis P., et al. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;309:16-26.
175. Onciul S., Dorobanțu M. Sulodexidul în tratamentul bolii venoase cronice. *Revista Societății de Medicina Interna*. 2013;10(3):69-79.
176. Pavornik P., Gašpar L., Dukát A. Combined kinesio-phlebothromboemboloprophylaxis, mechano-phlebothromboemboloprophylaxis and pharmacophlebothromboemboloprophylaxis of venous thromboembolism in internal medicine. *Vnitř Lék*. 2012;11(58):851-855.
177. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1780-1789.
178. Pfeiler S., Stark K., Massberg S., Engelmann B. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. *Haematologica*. 2017;102(2):206-213.
179. Phan T., Brailovsky Y., Fareed J., et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios Predict All-Cause Mortality in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1-7.
180. Pistorius M. A. Chronic venous insufficiency: the genetic influence. *Angiology*. 2003;54 Suppl 1:S5-12.
181. Pomero F., Di Minno M. N., Tamburini Premunian E., et al. A clinical score to rule out the concomitant presence of deep vein thrombosis in patients presenting with superficial vein thrombosis: The ICARO study. *Thromb Res*. 2015;136(5):938-942.
182. Pop G. A., Duncker D. J., Gardien M., et al. The clinical significance of whole blood viscosity in (cardio)vascular medicine. *Neth Heart J*. 2002;10(12):512-516.
183. Poredos P., Spirkoska A., Jezovnik M. K. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Arch Med Sci*. 2019;15(2):393-401.
184. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1152-1157.
185. Prandoni P., Tormene D., Pesavento R., Vesalio Investigators Group. High vs low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1152-1157.

186. Quenet S., Laporte S., Decousus H., et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):944-949.
187. Quintas A., Bastos Goncalves F. INSIGHTS into superficial vein thrombosis management - some new light and room for improvement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):250.
188. Raffetto J. D., Eberhardt R. T. Benefit of anticoagulation for the treatment of lower extremity superficial venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(2):236-241.
189. Righini M., Robert-Ebadi H., Glauser F., et al. Effect of anticoagulant treatment on pain in distal deep vein thrombosis: an ancillary analysis from the cactus trial. *J Thromb Haemost.* 2019;17(3):507-510.
190. Rinaldi I., Hamonangan R., Azizi M. S., et al. Diagnostic value of neutrophil lymphocyte ratio and D-dimer as biological markers of deep vein thrombosis in patients presenting with unilateral limb edema. *J Blood Med.* 2021;12:313-325.
191. Ruckley C. V. Diseases of the veins: pathology, diagnosis and treatment. *British Journal of Surgery.* 2005;76(6):656-656.
192. Ruiz-Carmona C., Velescu A., Galarza L. C. A., et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic biomarker of mortality among patients with acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(6):1036-1037.
193. Sacks G. D., Dawes A. J., Ettner S. L., et al. Surgeon perception of risk and benefit in the decision to operate. *Ann Surg.* 2016;264(6):896-903.
194. Samama M. M., Dahl O. E., Quinlan D. J., et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica.* 2003;88(12):1410-1421.
195. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander C., et al. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology.* 2003;54 Suppl 1:S13-18.
196. Sartori M., Migliaccio L., Favaretto E., et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015;135(4):673-678.
197. Schonauer V., Kyrle P. A., Weltermann A., et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):834-838.
198. Scott G., Mahdi A. J., Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol.* 2015;168(5):639-645.
199. Scovell S. D., Ergul E. A., Conrad M. F. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(1):109-117.
200. Scutari C., Leporda I. Studiul complicațiilor farmacoterapiei cu preparate antiinflamatoare. *Revista Farmaceutică a Moldovei.* 2021;48(4):46-47.
201. Selishchev V. V., Hardubei I., Svyrydov V. O., Vatsuro M. F. [Active radical surgical tactics in acute varicthrombophlebitis of the lower extremities]. *Klin Khir.* 2009(4):30-31.

202. Sheikh P., Lohsiriwat V., Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in hemorrhoid disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020;37(6):2792-2812.
203. Shin H. S., Park J. K. The laterality of deep vein thrombosis in the pelvic and lower extremity veins. *Vasc Specialist Int.* 2014;30(2):56-61.
204. Simes J., Becattini C., Agnelli G., et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130(13):1062-1071.
205. Singh R., Mesh C. L., Aryaie A., et al. Benefit of a single dose of preoperative antibiotic on surgical site infection in varicose vein surgery. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(5):612-619.
206. Siragusa S., Terulla V., Pirrelli S., et al. A rapid D-dimer assay in patients presenting at the emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica.* 2001;86(8):856-861.
207. Sochirca M., Culiuc V., Bzovii F., et al. Tromboza venoasă profundă pe durata sarcinii și postpartum: particularități clinice și evolutive. *Arta Medica.* 2019;3(72):170.
208. Sochircă M. Rezultatele precoce și la distanță ale tratamentului trombozelor venoase profunde în sistemul venei cave inferioare.: Teză de doctor în științe medicale, 2020. 183 p.
209. Spirkoska A., Jezovnik M. K., Poredos P. Time course and the recanalization rate of superficial vein thrombosis treated with low-molecular-weight heparin. *Angiology.* 2015;66(4):381-386.
210. Spreafico G., Kabnick L., Berland T. L., et al. Laser saphenous ablations in more than 1,000 limbs with long-term duplex examination follow-up. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(1):71-78.
211. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* 2011;32(16):1968-1976.
212. Stoyko Y., Kirienko A. I., Ilyukhin E., et al. Diagnostics and treatment of superficial thrombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association. *Flebologiya.* 2019;13:78-97.
213. Sullivan V., Denk P. M., Sonnad S. S., et al. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system. *J Am Coll Surg.* 2001;193(5):556-562.
214. Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1657-1663.
215. Șandru S., Ciobanu G. Profilaxia tromboembolismului venos. Protocol clinic național PCN-227. 2015.
216. Tait C., Baglin T., Watson H., et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol.* 2012;159(1):28-38.
217. Tang A. W., Greer I. A systematic review on the use of new anticoagulants in pregnancy. *Obstet Med.* 2013;6(2):64-71.

218. Tartamella F., Vassallo M. C., Berlot G., et al. Thromboelastographic predictors of venous thromboembolic events in critically ill patients: are we missing something? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(7):804-811.
219. Totten H. P. The surgical treatment of acute ascending superficial thrombophlebitis. *Angiology*. 1965;16:37-42.
220. Tsarev O. A., Anisimov A. I., Prokin F. G., et al. [Prospective comparative study of remote results of surgical treatment of patients with varicothrombophlebitis]. *Angiol Sosud Khir*. 2018;24(3):77-84.
221. Uncu H. A comparison of low-molecular-weight heparin and combined therapy of low-molecular-weight heparin with an anti-inflammatory agent in the treatment of superficial vein thrombosis. *Phlebology*. 2009;24(2):56-60.
222. Van Der Linden M., Westert G., Bakker D. H., Schellevis F. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. 2004. 174 p.
223. Van Langevelde K., Lijfering W. M., Rosendaal F. R., Cannegieter S. C. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood*. 2011;118(15):4239-4241.
224. Van Royen F. S., Van Smeden M., Moons K. G. M., et al. Management of superficial venous thrombosis based on individual risk profiles: protocol for the development and validation of three prognostic prediction models in large primary care cohorts. *Diagn Progn Res*. 2021;5(1):1-7.
225. Varcoe R. L., Thomas S. D., Bourke V., et al. Utility of adjunctive digital subtraction venography for the treatment of saphenous vein insufficiency. *J Endovasc Ther*. 2017;24(2):290-296.
226. Verlato F., Zucchetta P., Prandoni P., et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. *J Vasc Surg*. 1999;30(6):1113-1115.
227. Verrel F., Ruppert V., Spengel F. A., Steckmeier B. [Stage-adapted therapy concept in ascending thrombophlebitis]. *Zentralbl Chir*. 2001;126(7):531-536.
228. Von Bruhl M. L., Stark K., Steinhart A., et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819-835.
229. Weitz J. I., Lensing A. W. A., Prins M. H., et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-1222.
230. Wu L., Zou S., Wang C., et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1-5.
231. Ye G. L., Chen Q., Chen X., et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: a cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8.

232. Zaraca F., Ebner H. [Ascending thrombophlebitis of the greater saphenous vein: proposal of a new morphological classification]. *Chir Ital.* 2008;60(3):419-424.
233. Zhao L., Prior S. J., Kampmann M., et al. Measurement of thrombus resolution using three-dimensional ultrasound assessment of deep vein thrombosis volume. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2014;2(2):140-147.
234. Zollinger R. W., Williams R. D., Briggs D. O. Problems in the Diagnosis and Treatment of Thrombophlebitis. *Archives of Surgery.* 1962;85(1):18-24.
235. Бзовый Ф.А., Касьян Д.А. С-реактивный белок сыворотки крови у больных с поверхностным венозным тромбозом нижних конечностей. В: *I съезд хирургов Центрального федерального округа России.* 2017, Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского: Москва. р. 441-442.
236. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;4(2):2-52.
237. Булдышкин В.В., Ганжий В.В., Капшитарь А.В. Проблемы варикотромбофлебита нижних конечностей. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(2):47-49.
238. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В. Острый тромбофлебит. Литтерра, 2006, 108 р. ISBN 5-98216-042-3.
239. Середицкий А. В. Диагностика и склерохирургическое лечение острого поверхностного варикотромбофлебита нижних конечностей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2005. 24 р.
240. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Методическое руководство. Томск: Мед-норд-Техника, 2013, 67 р.
241. Цуканов Ю.Т., Николайчук А.И. Оценка факторов, влияющих на регресс тромба подкожных вен нижних конечностей при антикоагулянтной терапии. *Новости хирургии.* 2015;1(23):57-62.

## Anexa 1. Calcularea volumului eşantionului


Kane SP. Sample Size Calculator. ClinCalc: <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>.

### RESULTS

#### Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

| Sample Size  |            |
|--------------|------------|
| Group 1      | 85         |
| Group 2      | 85         |
| <b>Total</b> | <b>170</b> |

| Study Parameters   |       |
|--------------------|-------|
| Incidence, group 1 | 12.1% |
| Incidence, group 2 | 1.4%  |
| Alpha              | 0.05  |
| Beta               | 0.2   |
| Power              | 0.8   |

 View Power Calculations

$$N_1 = \left\{ z_{1-\alpha/2} * \sqrt{\bar{p} * \bar{q} * \left(1 + \frac{1}{k}\right)} + z_{1-\beta} * \sqrt{p_1 * q_1 + \left(\frac{p_2 * q_2}{k}\right)} \right\}^2 / \Delta^2$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + kp_2}{1 + K}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

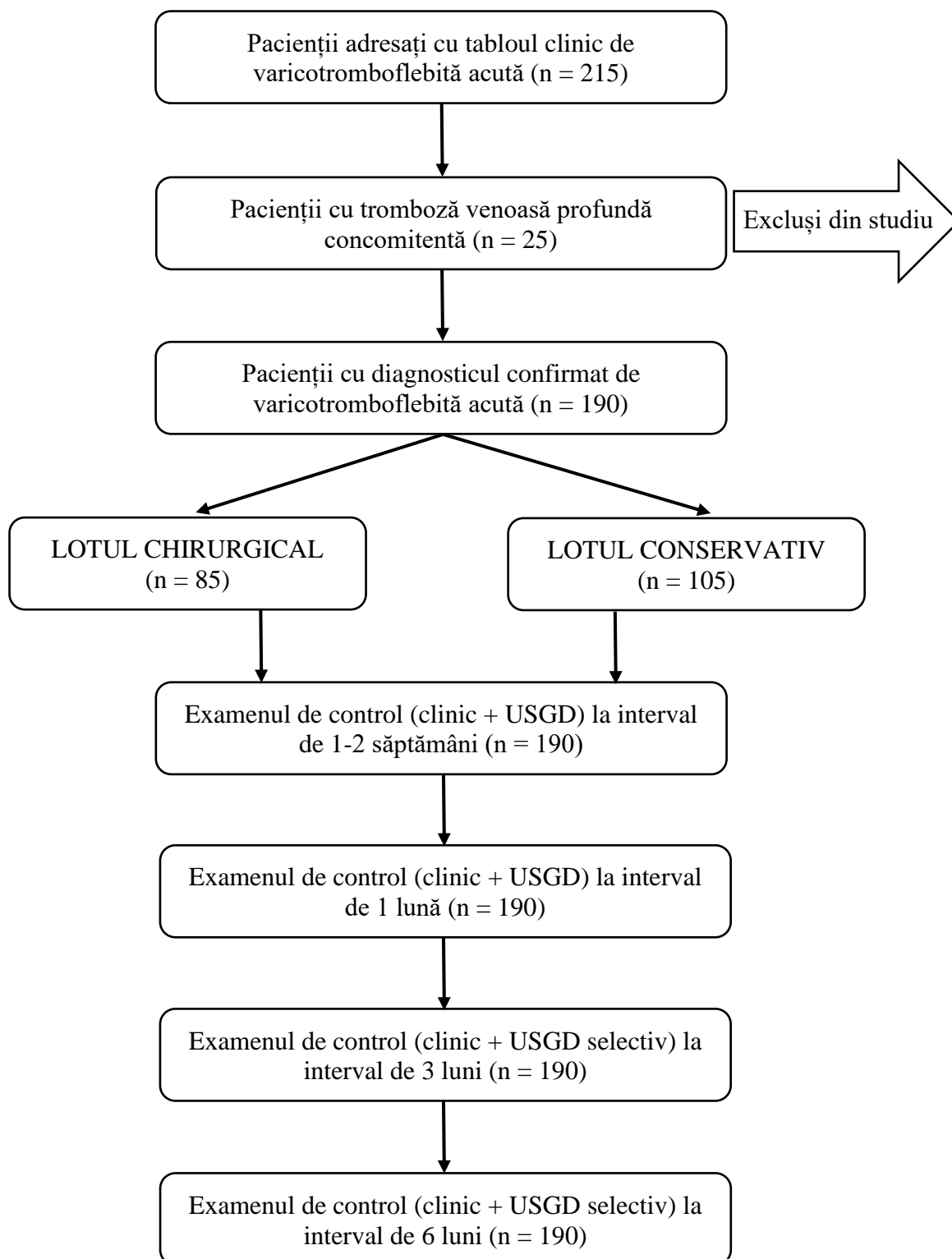
$$N_1 = \left\{ 1.96 * \sqrt{0.0675 * 0.9325 * \left(1 + \frac{1}{1}\right)} + 0.84 * \sqrt{0.121 * 0.879 + \left(\frac{0.014 * 0.986}{1}\right)} \right\}^2 / 0.107^2$$

$$N_1 = 85$$

$$N_2 = K * N_1 = 85$$

$p_1, p_2$  = proportion (incidence) of groups #1 and #2  
 $\Delta = |p_2 - p_1|$  = absolute difference between two proportions  
 $n_1$  = sample size for group #1  
 $n_2$  = sample size for group #2  
 $\alpha$  = probability of type I error (usually 0.05)  
 $\beta$  = probability of type II error (usually 0.2)  
 $z$  = critical Z value for a given  $\alpha$  or  $\beta$   
 $K$  = ratio of sample size for group #2 to group #1

## Anexa 2. Design-ul studiului





**Anexa 3. Indicatorii și parametrii de bază ai pTEG determinați cu ajutorul dispozitivului АРП-01М «Меднорд» («Меднорд-Техника», Tomsk, Federația Rusă)\***

| <b>Indicator</b>                                   | <b>Descriere</b>   |                       |  |
|--|--|-----------------------|--|
| A0   | Valoarea inițială a amplitudinii în momentul t0 (unități relative)           |                       |  |
| t1   | Timpul de la începutul testului până la scăderea maximă a amplitudinii (min) |                       |  |
| A1   | Scăderea maximă a amplitudinii în momentul t1 (unități relative)             |                       |  |
| t2   | Timpul atingerii amplitudinii A2 (min)                                       |                       |  |
| A2   | Creșterea amplitudinii cu 100 unități convenționale                          |                       |  |
| t3   | Timpul de modificare a unghiului de înclinare a curbei cu 50% (min)          |                       |  |
| A3   | Valoarea amplitudinii în momentul t3 (unități relative)                      |                       |  |
| A4   | Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t3 (unități relative)    |                       |  |
| t5   | Timpul de atingere a amplitudinii maxime (min)                               |                       |  |
| A5   | Valoarea maximală a amplitudinii (unități relative)                          |                       |  |
| A6   | Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t5 (unități relative)    |                       |  |
| <b>Parametrii calculați</b>                        | <b>Formula</b>   | <b>Valori normale</b> | <b>Faza de coagulare reflectată</b>                  |
| Intensitatea coagulării de contact (ICC)           | $(A0 - A1) / t1$   | 26 (10-36)            | Faza de agregare a elementelor figurate ale sângelui |
| Intensitatea <i>drive</i> -ului de coagulare (IDC) | $(A3 - A1) / t3$   | 37 (30-46)            | Faza a III-a de coagulare (liză)                     |
| Constanta activității trombinice (CAT)             | $(A2 - 100 \text{ const}) / t2$  | 30 (25-45)            | Intensitatea fazei de proteoliză                     |
| Intensitatea polimerizării cheagului (IPC)         | $(A4 - A3) / 10 \text{ const}$   | 18,5 (15,4-22,5)      | Faza inițială de polimerizare a cheagului sanguin    |
| Amplitudinea maximală (AM)                         | A5   | 470 (400-600)         | -  |
| Intensitatea totală a coagulării (ITC)             | $A5 / t5$  | 15,6 (14-18,1)        | Potențialul global de coagulare sanguină             |
| Intensitatea lizei și retracției (ILR)             | $(A5 - A6) / A5 \times 100\%$  | 0,27 (0,19-3,3) %     | Faza de liză și retracție a cheagului sanguin        |
| Coeficientul activității anticoagulante (CAA)      | IDC / IPC  | 2 (1,76-2,2)          | Activitatea sumativă a anticoagulanților naturali    |

\* - Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. Томск. 2016, 170 с. ISBN 978-5-94621-588-6.

**Anexa 4. Calcularea punctajului conform VCSS (Venous Clinical Severity Score)**

| Simptome, semne și criterii clinice analizate                            | Numărul de puncte |  |  |  |
|--|-------------------|--|--|--|
|  | 0                 | 1  | 2  | 3  |
| Durere sau disconfort (greutate, arsură, înțepătură), de origine venoasă | Absentă           | Ocazional; nu influențează activitatea zilnică de rutină | Zilnic, interferează cu, dar nu stopează activitatea de rutină | Zilnic, limitarea regulată a activității de rutină |
| Vene varicoase ( $\geq 3$ mm în poziție ortostatică)                     | Absente           | Puține; ramuri dispersate, coroana flebectatică          | Limitate (doar coapsă sau gambă)                               | Extensive (coapsă și gambă)                        |
| Edemul (presupus a fi de origine venoasă)                                | Absent            | Doar edemul gleznei sau al plantei                       | Extins deasupra gleznei dar mai jos de genunchi                | Extins spre genunchi și mai sus                    |
| Pigmentarea tegumentelor   | Absentă           | Limitată (zona perimaleolară)                            | Difuză (1/3 inferioară a gambei)                               | Extinsă ( $> 1/3$ inferioară a gambei)             |
| Inflamația (eritemă, celulită, eczemă, dermatită)                        | Absentă           | Limitată (zona perimaleolară)                            | Difuză (1/3 inferioară a gambei)                               | Extinsă ( $> 1/3$ inferioară a gambei)             |
| Indurația (fibroză, atrofia albă, lipodermatoscleroza)                   | Absentă           | Limitată (zona perimaleolară)                            | Difuză (1/3 inferioară a gambei)                               | Extinsă ( $> 1/3$ inferioară a gambei)             |
| Ulcere venoase active (numărul)  | 0                 | 1  | 2  | $\geq 3$   |
| Durata ulcerului activ   | Absent            | Până la 3 luni   | 3 – 12 luni  | Mai mult de 12 luni                                |
| Diametrul maximal al ulcerului   | Absent            | $< 2$ cm   | 2 – 6 cm   | $> 6$ cm   |
| Tratament compresiv  | Nu este utilizat  | Utilizat ocazional                                       | Utilizat frecvent  | Utilizat permanent                                 |

**Anexa 5. Chestionarul calității vieții ABC-V (*Assessment of Burden in Chronic – Venous Disease*), versiunea în limba Română**

| <b>Întrebarea</b>  | <b>Nu, nu în cazul meu</b> | <b>Da, în cazul meu, dar cu aceasta nu e greu de trăit</b> | <b>Da, în cazul meu, și cu aceasta este foarte greu de trăit</b> |
|--|----------------------------|--|--|
| 1. Senzațiile de durere depind de perioada anului  | 0                          | 1  | 2  |
| 2. Senzațiile de durere se accentuează spre sfârșitul zilei  | 0                          | 1  | 2  |
| 3. Senzațiile de durere se accentuează în urma șezutului îndelungat sau aflării în picioare un timp îndelungat | 0                          | 1  | 2  |
| 4. Senzațiile de durere îmi limitează posibilitățile   | 0                          | 1  | 2  |
| 5. Din cauza problemelor cu venele nu-mi ajung puteri pentru unele activități                                  | 0                          | 1  | 2  |
| 6. Mi-i frică să mă apuc de careva activități din cauza problemelor venoase                                    | 0                          | 1  | 2  |
| 7. Îmi este greu să adorm din cauza că găsesc cu dificultate o poziție confortabilă pentru picioare            | 0                          | 1  | 2  |
| 8. Mă trezesc noaptea din cauza “cârceilor” la nivelul membrelor inferioare                                    | 0                          | 1  | 2  |
| 9. Din cauza problemelor venoase îmi vine greu să merg mult timp   | 0                          | 1  | 2  |
| 10. Din cauza patologiei venoase îmi este greu să urc scările  | 0                          | 1  | 2  |
| 11. Din cauza patologiei venoase îmi este greu să efectuez un lucru greu (acasă)                               | 0                          | 1  | 2  |
| 12. Din cauza patologiei venoase îmi este greu să merg după cumpărături  | 0                          | 1  | 2  |
| 13. Din cauza patologiei venoase îmi vine greu să duc greutăți   | 0                          | 1  | 2  |

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 14. Eu îmi limitez odihna activă din cauza problemelor cu picioarele                                  | 0 | 1 | 2 |
| 15. Eu discut mai puțin cu alte persoane din cauza problemelor cu picioarele                          | 0 | 1 | 2 |
| 16. Viața mea familiară a suferit din cauza bolii venoase   | 0 | 1 | 2 |
| 17. Relațiile mele cu partenerul au suferit din cauza patologiei venoase                              | 0 | 1 | 2 |
| 18. Activitatea mea sexuală s-a modificat din cauza bolii venoase                                     | 0 | 1 | 2 |
| 19. Boala mea venoasă, semnifică că eu lucrez mai puțin productiv                                     | 0 | 1 | 2 |
| 20. Activitatea mea profesională a suferit din cauza patologiei venoase                               | 0 | 1 | 2 |
| 21. Câștigul meu financiar s-a micșorat din cauza patologiei venoase                                  | 0 | 1 | 2 |
| 22. Eu am început să cheltui mai mulți bani din cauza bolii venoase                                   | 0 | 1 | 2 |
| 23. Mă simt neprotejat/ă atunci când mă gândesc la patologia mea venoasă                              | 0 | 1 | 2 |
| 24. Mă simt trist/ă, atunci când mă gândesc la boala mea venoasă                                      | 0 | 1 | 2 |
| 25. Simt, că nimeni nu mă crede, atunci când eu povestesc cuiva despre patologia mea venoasă          | 0 | 1 | 2 |
| 26. Simt, că nimeni nu înțelege problema mea, atunci când eu povestesc cuiva despre boala mea venoasă | 0 | 1 | 2 |
| 27. Eu simt o nedreptate, când mă gândesc la patologia mea venoasă                                    | 0 | 1 | 2 |
| 28. Simptomele patologiei venoase mă sperie   | 0 | 1 | 2 |

|   |  |   |                               |
|---|--|---|-------------------------------|
| 29. Simptomele bolii venoase mă îngrijorează  | 0  | 1 | 2                             |
| 30. Mă simt cu handicap fizic, atunci când mă gândesc la patologia mea venoasă                                    | 0  | 1 | 2                             |
| 31. Simt, că corpul meu mă conduce, atunci când mă gândesc la boala mea venoasă                                   | 0  | 1 | 2                             |
| 32. Îmi este greu să mă concentrez, atunci când mă gândesc la patologia mea venoasă                               | 0  | 1 | 2                             |
| 33. Atunci când mă gândesc la boala mea venoasă, îmi spun însumi, că stabilirea diagnosticului va ocupa mult timp | 0  | 1 | 2                             |
| 34. Atunci când mă gândesc la boala mea venoasă, consider, că în realitate tratamentul nu ajută                   | 0  | 1 | 2                             |
| 35. Când mă gândesc la boala mea venoasă, consider, că medicii nu mă i-au în calcul (nu mă cred) în mod serios    | 0  | 1 | 2                             |
| 36. Când mă gândesc la boala mea venoasă, consider, că medicii nu sunt în stare să mă ajute în mod real           | 0  | 1 | 2                             |
| 37. Suferințele psihice, pe care le suport din cauza patologiei venoase:  |  |   |                               |
| Sunt absolut tolerabile<br>(pot fi răbdate/suportate)   | 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10 |   | Sunt absolut<br>insuportabile |
| 38. Suferințele fizice, pe care le simt din cauza patologiei venoase:   |  |   |                               |
| Sunt absolut suportabile  | 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10 |   | Sunt absolut<br>insuportabile |
| 39. A trăi cu patologie venoasă:  |  |   |                               |
| Este absolut suportabil   | 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10 |   | Este absolut<br>insuportabil  |

Evaluarea rezultatelor:

| <b>№ întrebării</b> | <b>Compartimentul apreciat</b>   | <b>Metoda de calcul a punctajului</b>                           |
|---------------------|--|---|
| De la 1 până la 4   | Senzațiile algice (de durere)  | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 8  |
| De la 5 până la 14  | Activitatea cotidiană  | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 20 |
| De la 15 până la 18 | Relațiile familiare și personale   | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 8  |
| De la 19 până la 22 | Activitatea profesională   | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 8  |
| De la 23 până la 32 | Dereglările fiziologice  | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 20 |
| De la 33 până la 36 | Corelațiile cu medicul   | Suma obținută de puncte este înmulțită cu 10 și împărțită la 8  |
| De la 37 până la 39 | Sumăm punctele conform scării VAS pentru fiecare din cele trei întrebări |   |

Suma totală minimal posibilă de puncte – **0**, ce corespunde absenței influenței bolii venoase cronice asupra calității vieții pacientului.

Suma maximal posibilă de puncte – **90** (6 x 10 + 3 x 10), ce corespunde celei mai severe suferințe a pacientului.

**Anexa 6. Scala Likert utilizată pentru evaluarea cantitativă a nivelului de satisfacție a pacientului de tratamentul administrat pentru VTF acută**

1. Cum apreciați Dumneavoastră eficiența tratamentului efectuat?
  - Total ineficient (0 puncte)
  - Mai mult ineficient (1 punct)
  - Destul de eficient (2 puncte)
  - Mai mult eficient (3 puncte)
  - Foarte eficient (4 puncte)
  
2. Cât de satisfăcut sunteți de rezultatul tratamentului?
  - Total nemulțumit (0 puncte)
  - Destul de nemulțumit (1 punct)
  - Neutru (2 puncte)
  - Destul de mulțumit (3 puncte)
  - Foarte mulțumit (4 puncte)
  
3. În ce măsură s-a modificat capacitatea Dumneavoastră de a realiza sarcini cotidiene după tratament?
  - Nu s-a modificat de loc (0 puncte)
  - S-a modificat puțin (1 punct)
  - S-a modificat mediu (2 puncte)
  - S-a modificat destul de mult (3 puncte)
  - S-a modificat foarte mult (4 puncte)
  
4. Cum apreciați starea sănătății la nivelul membrelor inferioare după tratament?
  - S-au înrăutățit mult (0 puncte)
  - S-au înrăutățit puțin (1 punct)
  - Fără schimbări (2 puncte)
  - S-au ameliorat puțin (3 puncte)
  - Problemele au dispărut complet (4 puncte)
  
5. Veți recomanda tratamentul suportat apropiaților Dumneavoastră cu aceeași patologie?
  - Categoriec nu voi recomanda (0 puncte)
  - Probabil nu voi recomanda (1 punct)
  - Neutru (2 puncte)
  - Probabil voi recomanda (3 puncte)
  - Obligator voi recomanda (4 puncte)

Suma totală a punctelor variază între 0 (satisfacție minimă) și 20 (satisfacție maximală).

## Anexa 7. Scorul Caprini pentru aprecierea riscului tromboembolismului venos

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Fiecare factor de risc = 1 punct</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vârsta 41-60 ani</li> <li>• Intervenția chirurgicală minoră planificată (&lt; 45 min)</li> <li>• Vene varicoase</li> <li>• Boală inflamatorie intestinală</li> <li>• Edeme ale membrelor inferioare</li> <li>• Obezitate (IMC &gt; 25 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Infarctul miocardic acut</li> <li>• Insuficiența cardiacă congestivă</li> <li>• Sepsis (&lt; 1 lună)</li> <li>• Boală pulmonară severă, inclusiv pneumonie (&lt; 1 lună)</li> <li>• Bronhopneumopatie cronică obstructivă</li> <li>• Pacientul cu afecțiune medicală aflat în repaus la pat</li> </ul> <p><b>Fiecare factor de risc = 2 puncte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vârsta 60-74 ani</li> <li>• Intervenția chirurgicală artroscopică</li> <li>• Afecțiune malignă (în prezent sau în antecedente)</li> <li>• Intervenție chirurgicală majoră (&gt; 45 min)</li> <li>• Intervenție laparoscopică (&gt; 45 min)</li> <li>• Imobilizare la pat (&gt; 72 ore)</li> <li>• Imobilizare gipsată (&lt; 1 lună)</li> <li>• Cateter venos central</li> </ul> <p><b>Fiecare factor de risc = 3 puncte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vârsta peste 75 ani</li> <li>• Tromboza venoasă / embolie pulmonară în antecedente</li> <li>• Istoricul familial de tromboze venoase</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența factorului V Leiden</li> <li>• Tip 20210 de protrombină</li> <li>• Hiperhomocisteinemie</li> <li>• Anticoagulant lupic prezent</li> <li>• Nivelul crescut de anticorpi cardiolipinici</li> <li>• Trombocitopenie indusă de heparină</li> <li>• Alte tipuri congenitale sau dobândite de trombofilie</li> </ul> <p><b>Fiecare factor de risc = 5 puncte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artroplastia articulațiilor mari</li> <li>• Fractură de bazin sau a oaselor membrului inferior (&lt; 1 lună)</li> <li>• Accident vascular cerebral (&lt; 1 lună)</li> <li>• Traumatism multiplu (&lt; 1 lună)</li> <li>• Leziune medulară acută (&lt; 1 lună)</li> </ul> <p><b>Fiecare factor de risc = 1 punct (doar pentru femei)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraceptive orale sau tratament hormonal de substituție</li> <li>• Sarcină sau lăuzie</li> <li>• În antecedente: naștere de făt mort fără cauză explicabilă, avorturi spontane repetate, naștere prematură însoțită de disgravidie sau hipotrofia fătului</li> </ul> |
|---|---|

Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. Am J Surg. 2010 Jan; 199 (1 Suppl): S3-10.



**Anexa 8. Certificat de inovator: Aprecierea vâscozității sangvine la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboza venoasa superficiala acută**



**Anexa 9. Act de implimentare a inovației: Aprecierea vâscozității sangvine la pacienții cu  
maladie varicoasă complicată cu tromboza venoasa superficiala acută**

|  |  |                   |
|--|--|-------------------|
|  | <p>INSTITUȚIA PUBLICĂ<br/>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br/>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA<br/>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p> | <p>Pag. 5 / 5</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>APROB</b><br/>Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM<br/>academician al AȘM,<br/>prof. univ., dr. hab. șt. med.<br/><br/>Mariuslav GROPPA<br/>2021</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 27<br/>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico-practic)</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>Denumirea propunerii de implementare:</b> „APRECIEREA VÂSCOZITĂȚII SANGVINE LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ”</li><li><b>Autori:</b> GUȚU E., dr. hab. șt. med., prof.univ., CASIAN D., dr. hab. șt. med., conf. univ., CULIUC V., dr. șt. med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univer.</li><li><b>Numărul inovației:</b> Nr. 5843 din 05Mai 2021.</li><li><b>Unde și când a fost implementată:</b> rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2020 – 2021 aa.</li><li><b>Rezultatele folosiri metodei:</b> Metoda este utilizată pentru prezicerea extinderii maselor trombotice spre segmente venoase mai proximale sau recurenței trombozei venoase superficiale acute sau survenirii trombozei venoase profunde la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasa acută.</li><li><b>Eficacitatea implementării:</b> Permite prognozarea rezultatului “negativ” al tratamentului trombozei venoase superficiale acute asociate maladiei varicoase, ceea ce la rândul său posedă impact asupra conduitei de tratament la respectivii pacienți. A fost calculat viscozitatea sîngelui la pacientii cu maladie varicoasa complicată cu tromboză venoasă superficială cu scop de argumentare a rezultatului negativ al tratamentului și pentru prevenirea complicațiilor trombozei in urma tratamentului.</li></ol> <p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Director<br/>IMSP IMU<br/>dr.hab.șt.med., prof.univ<br/><br/>Mihai CIOCANU</p> <p>Șef departament de cercetare,<br/>dr. hab. șt. med., conf. univ<br/><br/>Elena RAEVSCHI</p> <p><i>Eufoxe.</i></p> |  |                   |

**Anexa 10. Act de implementare a inovației: Clasificarea trombozei care implica jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială**

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ<br/>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br/>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p> | <p style="text-align: right;">Pag. 5 / 6</p> |
| <p style="text-align: center;"><br/><b>APROB</b><br/><b>Prorector pentru activitate de cercetare,</b><br/><b>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM</b><br/><b>academician al AȘM,</b><br/><b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b><br/><b>Stanislav GROPPA</b><br/>2021</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 19<br/>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI<br/>(în procesul științifico-practic)</b></p> <p><b>1. Denumirea propunerii de implementare: „ CLASIFICAREA TROMBOZEI CARE IMPLICĂ JONȚIUNEA SAFENO-FEMURALĂ/POPLITEE LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ”</b></p> <p><b>2. Autori:</b> Guțu E., dr. hab. în med., prof. univ., Casian D., dr. hab. în med., conf. univ., Culiuc V., dr. în med., conf. univ., Bzovii F., medic, asist. univ.</p> <p><b>3. Numărul inovației: Nr. 5835 din 19 martie 2021.</b></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2020 – 2021 aa.</p> <p><b>5. Rezultatele folosiri metodei:</b> În funcție de rezultatele obținute la examenul Doppler-duplex al sistemului venos la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială se deosebesc patru variante de tromboză a jonctiunii safenofemorale/poplitee: (1) ce implică nemijlocit jonctiunea fără a se extinde spre lumenul venelor profunde – Grad I; (2) ce implică jonctiunea cu trecerea apexului trombotic spre sistemul venos profund (obstrucția lumenului &lt;50%) – Grad II; (3) cu propagarea trombului în lumenul axului venos profund cu obturarea în proporție <math>\geq 50\%</math> și extindere proximală pe o lungime &lt;40 mm – Grad IIIA; (4) cu propagarea trombului în vena profundă (obturarea lumenului în proporție <math>\geq 50\%</math>) și extindere proximală pe o lungime <math>\geq 40</math> mm – Gradul IIIB. Metoda este adresată chirurgilor și poate fi utilizată în cadrul cercetărilor în IMSP IMU.</p> <p><b>6. Eficacitatea implementării:</b> Permite sistematizarea variantelor de tromboză de la nivelul jonctiunii safenofemorale/poplitee la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială, în scopul stabilirii volumului optim de tratament cât și reducerii riscului de tromboembolie pulmonară.</p> <p><b>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</b></p> <p>Director<br/>IMSP IMU<br/>dr.hab.șt.med., prof.univ. <br/><b>Mihai CIOCANU</b></p> <p>Șef departament de cercetare,<br/>dr. hab. șt. med., conf. univ. <br/><b>Elena RAEVSCHI</b></p> |   |  |

## Anexa 11. Act de implementare a inovației: Clasificarea trombozei care implica jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ  
PUBLICĂ  
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL  
„GHEORGHE PALADI”

MD 2001, mun. Chișinău str. Melestiu, 20  
Tel. +373 270479; Fax +373 809532  
www.scml.md, e-mail: [scml@ms.md](mailto:scml@ms.md)  
[scmladm@mail.ru](mailto:scmladm@mail.ru)

МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ТРУДА  
СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA  
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
МУНИЦИПАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
БОЛЬНИЦА „ГЕОРГЕ ПАЛАДИ”  
МД 2001, мун. Кишинэу ул. Мелестиу, 20  
Тел. +373 270479; Факс +373 809532  
www.scml.md, e-mail: [scml@ms.md](mailto:scml@ms.md)  
[scmladm@mail.ru](mailto:scmladm@mail.ru)

APROB



Director SCM „GHEORGHE PALADI”

Iurie CRASIUC  
2021

### ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „CLASIFICAREA TROMBOZEI CARE IMPLICĂ JONCTIUNEA SAFENO-FEMURALĂ/POPLITEE LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ”

2. **Autori:** Guțu E., dr. hab. în med., prof. univ., Casian D., dr. hab. în med., conf. univ., Culiuc V., dr. în med., conf. univ., Bzovii F., medic, asist. univ.

3. **Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementate în IMSP SCM „GHEORGHE PALADI”, mun. Chișinău, în perioada 2020 – 2021 aa.

4. **Rezultatele folosiri metodei:** În funcție de rezultatele obținute la examenul Doppler-duplex al sistemului venos la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială se deosebesc patru variante de tromboză a jonctiunii safenofemorale/poplitee: (1) ce implică nemijlocit jonctiunea fără a se extinde spre lumenul venelor profunde – Grad I; (2) ce implică jonctiunea cu trecerea apexului trombotic spre sistemul venos profund (obstrucția lumenului <50%) – Grad II; (3) cu propagarea trombului în lumenul axului venos profund cu obturarea în proporție  $\geq 50\%$  și extindere proximală pe o lungime <40 mm – Grad IIIA; (4) cu propagarea trombului în vena profundă (obturarea lumenului în proporție  $\geq 50\%$ ) și extindere proximală pe o lungime  $\geq 40$  mm – Gradul IIIB.

5. **Eficacitatea implementării:** Permite sistematizarea variantelor de tromboză de la nivelul jonctiunii safenofemorale/poplitee la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială, în scopul stabilirii volumului optim de tratament cât și reducerii riscului de tromboembolie pulmonară.

**Anexa 12. Act de implementare: Clasificarea trombozei care implica jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și PROTECȚIEI SOCIALĂ

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022- 23-78-84, fax:022- 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



**APROB**  
Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
**M. CIOCANU**

**ACT DE IMPLEMENTARE**

**1. Denumirea propunerii de implementare: „CLASIFICAREA TROMBOZEI CARE IMPLICĂ JONCTIUNEA SAFENO-FEMURALĂ/POPLITEE LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ”**

**2. De cine a fost propusă:** GUȚU E., dr. hab. în med., prof. univ., CASIAN D., dr. hab. în med., conf. univ., CULIUC V., dr. în med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univ.

**3. Unde a fost implementată:** Secția de Chirurgie Nr.2 a IMSP IMU.

**4. Anul implementării:** 2021.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** În funcție de rezultatele obținute la examenul Doppler-duplex al sistemului venos la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială se deosebesc patru variante de tromboză a jonctiunii safenofemorale/poplitee: (1) ce implică nemijlocit jonctiunea fără a se extinde spre lumenul venelor profunde – Grad I; (2) ce implică jonctiunea cu trecerea apexului trombotic spre sistemul venos profund (obstrucția lumenului <50%) – Grad II; (3) cu propagarea trombului în lumenul axului venos profund cu obturarea în proporție  $\geq 50\%$  și extindere proximală pe o lungime <40 mm – Grad IIIA; (4) cu propagarea trombului în vena profundă (obturarea lumenului în proporție  $\geq 50\%$ ) și extindere proximală pe o lungime  $\geq 40$  mm – Gradul IIIB. Metoda este adresată chirurgilor și poate fi utilizată în cadrul cercetărilor în IMSP IMU.

**6. Eficacitatea implementării:** Permite sistematizarea variantelor de tromboză de la nivelul jonctiunii safenofemorale/poplitee la bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială, în scopul stabilirii volumului optim de tratament cât și reducerii riscului de tromboembolie pulmonară.

Persoana responsabilă de implementare,  
Șeful secției Chirurgie nr.2

**Sergiu ZAHARIA**

**Anexa 13. Certificat de inovator: Clasificarea trombozei care implică jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI  
PROTECȚIEI SOCIALE



INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1

## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 8

data 19.03.2021

de înregistrare a inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art.  
16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**CLASIFICAREA TROMBOZEI CARE IMPLICĂ JONCTIUNEA  
SAFENO-FEMURALĂ/POPLITEE LA PACIENȚII CU MALADIE  
VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ  
SUPERFICIALĂ**

(denumirea)

**GUȚU E., CASIAN D., CULIUC V., BZOVÎI F.**

(coautori)



Director

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

**Anexa 14. Certificat de inovator: Clasificarea trombozei care implică jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială**



**Anexa 15. Act de implementare a inovației: Estimarea suprafeței de hiperemie și infiltrație perivenoasă la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială a memberelor inferioare**

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ<br/>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE<br/>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p> | <p style="text-align: right;">Pag. 5 / 5</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>APROB</b><br/>Prorector pentru activitate de cercetare,<br/>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM<br/>academician al AȘM,<br/>prof. univ., dr. hab. șt. med.<br/><br/>Stanislav GROPPA<br/>2021</p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 23<br/>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico-practic)</p> <p><b>1. Denumirea propunerii de implementare:</b> „ESTIMAREA SUPRAFETEI DE HIPEREMIE ȘI INFILTRAȚIE PERIVENOASĂ LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ A MEMBRELOR INFERIOARE”</p> <p><b>2. Autori:</b> GUȚU E., dr. hab. șt. med., prof.univ., CASIAN D., dr. hab. șt. med., conf. univ., CULIUC V., dr. șt. med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univer.</p> <p><b>3. Numărul inovației:</b> <i>Nr. 5838 din 23 aprilie 2021.</i></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2020 – 2021 aa.</p> <p><b>5. Rezultatele folosiri metodei:</b> Implementarea metodei propuse asigură evaluarea obiectivă, în dinamică, a suprafețelor modificărilor tegumentare (hiperemie, infiltrat perivenos) prezente la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută. Metoda se adresează medicilor chirurgi, medicilor de urgență, fiind utilizată în practica medicală în IMSP IMU.</p> <p><b>6. Eficacitatea implementării:</b> Metoda permite monitorizarea în dinamică a suprafeței tegumentare afectate de procesul inflamator (hiperemie, infiltrat perivenos) la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială. În acest mod, poate fi estimată eficacitatea în timp a unui anumit regim de tratament conservator cu operarea, la necesitate, a anumitor modificări ce țin de tipul și dozajul medicației prescrise</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Director<br/>IMSP IMU<br/>dr.hab.șt.med., prof.univ<br/><br/>Mihai CIOCANU</p> <p>Șef departament de cercetare,<br/>dr. hab. șt. med., conf. univ<br/><br/>Elena RAEVSCHI</p> |   |  |



**Anexa 16. Act de implementare: Estimarea suprafeței de hiperemie și infiltrație perivenoasă la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială a memberelor inferioare**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022- 23-78-84, fax:022- 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



**APROB**  
Director IMSP IMU  
dr. hab. șt. med., prof. univ.  
**M. CIOCANU**

**ACT DE IMPLEMENTARE**

**1. Denumirea propunerii de implementare: „ESTIMAREA SUPRAFETEI DE HIPEREMIE ȘI INFILTRAȚIE PERIVENOASĂ LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ A MEMBRELOR INFERIOARE”**

**2. De cine a fost propusă:** GUȚU E., dr. hab. în med., prof.univ., CASIAN D., dr. hab. în med., conf. univ., CULIUC V., dr. în med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univ.

**3. Unde a fost implementată:** Secția de secț. Chirurgie Nr. 1 a IMSP IMU.

**4. Anul implementării:** 2021.

**5. Rezultatele folosiri metodei:** Implementarea metodei propuse asigură evaluarea obiectivă, în dinamică, a suprafețelor modificărilor tegumentare (hiperemie, infiltrat perivenos) prezente la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută. Metoda se adresează medicilor chirurghi, medicilor de urgență, fiind utilizată în practica medicală în IMSP IMU.

**6. Eficacitatea implementării:** Metoda permite monitorizarea în dinamică a suprafeței tegumentare afectate de procesul inflamator (hiperemie, infiltrat perivenos) la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială. În acest mod, poate fi estimată eficacitatea în timp a unui anumit regim de tratament conservator cu operarea, la necesitate, a anumitor modificări ce țin de tipul și dozajul medicației prescrise.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Chirurgie nr. 2

Sergiu Zaharia

**Anexa 17. Certificat de inovare: Estimarea suprafeței de hiperemie și infiltrație perivenoasă la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială a memberelor inferioare**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și  
PROTECȚIEI SOCIALE



INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1

**CERTIFICAT DE INOVATOR**

**Nr. 9**

**data 23.04.2021**

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în  
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**ESTIMAREA SUPRAFEȚEI DE HIPEREMIE ȘI INFILTRAȚIE  
PERIVENOASĂ LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ  
COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ  
ACUTĂ A MEMBRELOR INFERIOARE**

**GUȚU E., CASIAN D., CULIUC V., BZOVÎI F.**



Director

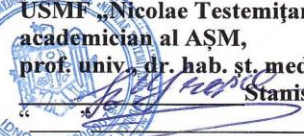



dr. hab.șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

**Anexa 18. Certificat de inovare: Estimarea suprafeței de hiperemie și infiltrație perivenoasă la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială a memberelor inferioare**



**Anexa 19. Act de implementare: Tehnica operatorie de extragere a maselor trombotice din lumenul trunchiului venos safenian în timpul ablației endovenoase cu laser la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută**

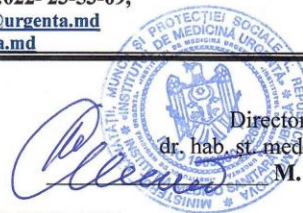
|   |   |  |
|---|---|--|
|   | <p style="text-align: center;"><b>INSTITUȚIA PUBLICĂ</b><br/><b>UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE</b><br/><b>"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</b></p> | <p style="text-align: right;">Pag. 5 / 5</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>APROB</b><br/><b>Prorector pentru activitate de cercetare,</b><br/><b>USMF „Nicolae Testemițanu” din RM</b><br/><b>academician al AȘM,</b><br/><b>prof. univ., dr. hab. șt. med.</b><br/><br/><b>Stanislav GROPPA</b><br/>2021</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;"><b>ACTUL nr. 43</b><br/><b>DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI</b><br/>(în procesul științifico-practic)</p> <p><b>1. Denumirea propunerii de implementare: „TEHNICĂ OPERATORIE DE EXTRAGERE A MASELOR TROMBOTICE DIN LUMENUL TRUNCHIULUI VENOS SAFENIAN ÎN TIMPUL ABLAȚIEI ENDOVENOASE CU LASER LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ”.</b></p> <p><b>2. Autori:</b> GUȚU E., dr. hab. șt. med., prof.univ., CASIAN D., dr. hab. șt. med., conf. univ., CULIUC V., dr. șt. med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univer.</p> <p><b>3. Numărul inovației:</b> <i>Nr. 5859 din 02 august 2021.</i></p> <p><b>4. Unde și când a fost implementată:</b> rezultatele studiului au fost implementate în IMSP IMU, mun. Chișinău, în perioada 2020 – 2021 aa.</p> <p><b>5. Rezultatele folosirii metodei:</b> La bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială a fost documentată imagistic prezența maselor trombotice la nivelul trunchiului venei safeniene/poplitee cu înlăturarea ulterioară a acestora cu ajutorul cateterului Fogarty după realizarea crosectomiei, urmată de ablația endovenoasă cu laser a trunchiului safenian. Metoda este adresată chirurgilor și poate fi utilizată în cadrul cercetărilor în IMSP IMU.</p> <p><b>6. Eficacitatea implementării:</b> Permite utilizarea metodei miniminvasive prin ablație endovenoasă cu laser la pacienții cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială chiar și în faza acută.</p> <p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p> <p>Director<br/>IMSP IMU<br/>dr.hab.șt.med., prof.univ</p> <p style="text-align: right;"><br/><b>Mihai CIOCANU</b></p> <p>Șef departament de cercetare,<br/>dr. hab. șt. med., conf. univ</p> <p style="text-align: right;"><br/><b>Elena RAEVSCHI</b></p> <p style="text-align: right;">5</p> |   |  |

**Anexa 20. Act de implementare: Tehnica operatorie de extragere a maselor trombotice din lumenul trunchiului venos safenian în timpul ablației endovenoase cu laser la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și PROTECȚIEI SOCIALĂ

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1  
tel.:022- 23-78-84, fax:022- 23-53-09,  
e-mail: [anticamera@urgenta.md](mailto:anticamera@urgenta.md)  
[www.urgenta.md](http://www.urgenta.md)



APROB

Director IMSP IMU  
dr. hab. st. med., prof. univ.  
M. CIOCANU

**ACT DE IMPLEMENTARE**

**1. Denumirea propunerii de implementare: „TEHNICĂ OPERATORIE DE EXTRAGERE A MASELOR TROMBOTICE DIN LUMENUL TRUNCHIULUI VENOS SAFENIAN ÎN TIMPUL ABLAȚIEI ENDOVENOASE CU LASER LA PACIENȚII CU MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ”.**

**2. De cine a fost propusă:** GUȚU E., dr. hab. în med., prof. univ., CASIAN D., dr. hab. în med., conf. univ., CULIUC V., dr. în med., conf. univ., BZOVÎI F., medic, asist. univ.

**3. Unde a fost implementată:** Secția de Traume asociate a IMSP IMU.

**4. Anul implementării:** 2021.

**5. Rezultatele folosirii metodei:** La bolnavii cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială a fost documentată imagistic prezența maselor trombotice la nivelul trunchiului venei safeniene/poplitee cu înlăturarea ulterioară a acestora cu ajutorul cateterului Fogarty după realizarea crosectomiei, urmată de ablația endovenoasă cu laser a trunchiului safenian. Metoda este adresată chirurgilor și poate fi utilizată în cadrul cercetărilor în IMSP IMU.

**6. Eficacitatea implementării:** Permite utilizarea metodei miniminvazive prin ablație endovenoasă cu laser la pacienții cu boală varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială chiar și în faza acută.

Persoana responsabilă de implementare,

Șeful secției Traume asociate

Ion Gagauz

**Anexa 21. Certificat de inovator: Tehnica operatorie de extragere a maselor trombotice din lumenul trunchiului venos safenian în timpul ablației endovenoase cu laser la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută**



REPUBLICA MOLDOVA  
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII și  
PROTECȚIEI SOCIALE



INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ  
(IMSP IMU)  
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1

## CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 14

data 02.08.2021

de înregistrare a inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art.  
16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**TEHNICĂ OPERATORIE DE EXTRAGERE  
A MASELOR TROMBOTICE DIN LUMENUL  
TRUNCHIULUI VENOS SAFENIAN ÎN TIMPUL  
ABLAȚIEI ENDOVENOASE CU LASER LA PACIENȚII CU  
MALADIE VARICOASĂ COMPLICATĂ CU TROMBOZĂ  
VENOASĂ SUPERFICIALĂ ACUTĂ**

(denumirea)

**GUȚU E., CASIAN D., CULIUC V., BZOVÎI F.**

(coautori)



Director

*M. Ciocanu*  
dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

6

**Anexa 22. Certificat de inovator: Tehnica operatorie de extragere a maselor trombotice din lumenul trunchiului venos safenian în timpul ablației endovenoase cu laser la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială acută**



## INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

### LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu tema „Tratamentul maladiei varicoase complicate cu tromboză venoasă acută superficială”, realizată în cadrul Catedrei de chirurgie generală semiologie nr. 3 a dl Bzovîi Florin, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

#### 1. Articole în reviste științifice peste hotare:

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

1. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; GUTSU, Eugene. Management of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: A survey among members of national surgical society from Republic of Moldova. In: *Vascular Specialist International*. 2020, nr. 2(36), pp. 105-111. ISSN 2288-7970. DOI: <https://doi.org/10.5758/vsi.200021>. (SJR 0,31)

2. CASIAN, Dumitru; **BZOVÎI, Florin**; CULIUC, Vasile; GUTU, Evghenii. Urgent surgery versus anticoagulation for treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: a prospective observational cohort study. [published online ahead of print, 2022 Apr 14]. *Vasa*. 2022; PMID: 35418255. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001000>. (IF 1,96)

##### ✓ articole în reviste din străinătate recenzate

3. COJOCARI, Vadim; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru; GUTSU, Eugene. Giant thrombosed saphenofemoral junction aneurysm: A case report. In: *SAGE Open Medical Case Reports*. 2017, nr. 1-3(5), pp. 1-3. ISSN 2050-313X. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050313X17741012>.

4. **BZOVÎI, Florin**; CULIUC, Vasile; CASIAN, Dumitru; LUPASCU, Anna; GUTSU, Eugene. Value of indices derived from standard laboratory tests in patients with superficial and deep vein thrombosis. In: *Journal of Surgery*. 2021, nr. 3(17), pp. 194-205. ISSN 1584-9341.

#### 2. Articole în reviste științifice naționale acreditate:

##### ✓ articole în reviste de categoria B

5. **BZOVÎI, Florin**; CULIUC, Vasile; CASIAN, Dumitru. Managementul maladiei varicoase complicate cu tromboză venoasă superficială acută: trecerea în revistă a literaturii specializate. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, nr. 2(66), pp. 100-105. ISSN 1857-0011. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/114763](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114763).

6. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; GUTU, Eugen. Performanța diagnostică a proteinei C-reactive și testului D-dimer în varicotromboflebită acută. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021, nr. 3(71), pp. 101-106. ISSN 1857-0011.

##### ✓ articole în reviste de categoria C

7. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru. Tromboza venoasă superficială a membrelor inferioare: terminologia și clasificări contemporane. In: *Arta Medica*. 2018, nr. 1(66), pp. 39-42. ISSN 1810-1852. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/62220](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/62220).

#### 3. Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale



8. **БЗОВЫЙ, Флорин, КАСЬЯН, Дмитрий.** С-реактивный белок сыворотки крови у больных с поверхностным венозным тромбозом нижних конечностей. *Тезисы первого съезда хирургов Центрального федерального округа России. В: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского.* Москва, Россия, 2017, №2, с. 441-442.
9. **БЗОВЫЙ, Флорин.** Использование классификации «SEAP» при остром тромбозе поверхностных вен при варикозной болезни. *Сборник материалов VII Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2017»*, Санкт-Петербург, 2017, с. 436-437.
10. CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin**; GUȚU, Eugen. Early and intermediate results of surgical treatment of superficial venous thrombosis: prospective observational controlled study. *Book of abstracts of the 19th Meeting of the European Venous Forum.* 28-30 June 2018, Athens, Greece, p. 83.

#### 4. Certificate de inovator înregistrare:

11. GUȚU, Eugen; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin.** Clasificarea trombozei care implica jonctiunea safeno-femurală/poplitee la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă superficială. Certificat de inovator Nr. 5835. 19.03.2021.
12. GUȚU, Eugen; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin.** Estimarea suprafeței de hiperemie și infiltrație perivenoasă la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială a memberelor inferioare. Certificat de inovator Nr. 5838. 23.04.2021.
13. GUȚU, Eugen; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin.** Aprecierea vâscozității sangvine la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboza venoasa superficiala acută. Certificat de inovator Nr. 5843. 05.05.2021.
14. GUȚU, Eugen; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; **BZOVÎI, Florin.** Tehnica operatorie de extragere a maselor trombotice din lumenul trunchiului venos safenian în timpul ablației endovenoză cu laser la pacienții cu maladie varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută. Certificat de inovator Nr. 5859. 02.08.2021.

#### 5. Participări cu comunicări la foruri științifice:

##### ✓ Internaționale

15. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; GUȚU, Eugen. 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.
16. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru. The value of D-dimer test in patients with superficial vein thrombosis. *Scientific Program and Abstracts of the Congress “Another Phlebology-2017”.* In: *The Hungarian Journal of Vascular Diseases.* Budapest, Hungary, 2017, 24(3), p. 30-31.
17. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru; GUȚU, Eugen; CULIUC, Vasile; DONȚU, Igor; SOCHIRCĂ, Marcel. Evaluarea rezultatelor tratamentului conservativ la pacienții cu maladie varicoasa complicată cu tromboză venoasă superficială. In: *Rezumatele Conferinței Naționale de Flebologie cu Participare Internațională.*, Timișoara, România, 25-27 Octombrie 2018.
18. **BZOVÎI, Florin.** Values of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with superficial venous thrombosis of lower limbs. In: *Abstract Book MedEspera The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors.* 7, 3-5 mai 2018, Chișinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2018, p. 137. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/114338](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/114338)
19. **BZOVÎI, Florin**; CASIAN, Dumitru. Elevated whole blood viscosity is associated with the negative outcomes of treatment of superficial vein thrombosis [online]. *Leipzig Interventional*

Course LINC 2021. Oral abstract presentation, 25-29 January 2021. Disponibil: <https://www.leipzig-interventional-course.com/visitors/oral-abstract-presentations/original-research-venous/>

20. **BZOVÎI, Florin.** Non-operative management of the Verrel stage III ascending thrombophlebitis. In: *LIVE 2020 - Online Seminar Edition Directors din Institute of Vascular Disease (IVD), Greece, 25-26 sept. 2020: culeg. de abstr. Greece, 2020, p. 21-22.*

✓ **Naționale**

21. **BZOVÎI, Florin;** CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; GUȚU, Eugen. Maladia varicoasă complicată cu tromboză venoasă acută superficială: tratament chirurgical versus conservator. 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 (cu participare internațională) 18-20 Septembrie 2019, Chișinău, Moldova. In: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), pp. 19-20. ISSN 1810-1852. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/94463](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/94463)

22. **BZOVÎI, Florin;** DONȚU, Igor; CASIAN, Dumitru. Rezultatele examenului ultrasonografic duplex la pacienții cu varicotromboflebită acută. 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 (cu participare internațională) 18-20 Septembrie 2019, Chișinău, Moldova. In: *Arta Medica*. 2019, nr. 3(72), p. 114. ISSN 1810-1852. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/102305](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/102305)

23. **BZOVÎI, Florin.** Maladia varicoasă complicată cu tromboza venoasă superficială acută - strategie terapeutică. Participare cu comunicare la conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU ”Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”. Chișinău, 18.05.2018.

24. **BZOVÎI, Florin;** CASIAN, Dumitru; CULIUC, Vasile; GUȚU, Eugen. Treatment of acute varicotrombophlebitis: a controlled observational prospective study. In: *Culegere de Postere, Congresul Consacrat Aniversării a 75-a de la Fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 21-23 octombrie 2020.*

6. **Participări cu postere la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

25. **BZOVÎI Florin,** CASIAN Dumitru, CULIUC Vasile, DONTU Igor, GUTU Evghenii. Acute surgery versus anticoagulation for the treatment of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: a prospective study. In: *ESVS 35th Hybrid Annual Meeting 28th - 29th September 2021 in Rotterdam & on-line-e-poster.*

26. **BZOVÎI, Florin.** 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, 24-26 september 2020, Chisinau, Republic of Moldova: 2020, pp. 69-70. ISBN 978-9975-151-11-5. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/117067](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/117067).*

✓ **Naționale**

27. **BZOVÎI, Florin.** Ablazia termică și chimică a venelor safene la pacienții cu tromboză venoasă superficială: cazuri clinic. Participare cu comunicare sesiunea E-poster la conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU ”Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale”. 26.05.2017. Chișinău.

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul Bzovii Florin, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice.

Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bzovii Florin

Semnătura\_\_\_\_\_

Data\_\_\_\_\_

## **DECLARATION ON ACCOUNTABILITY**

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements.



I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Bzovii Florin

Signature\_\_\_\_\_

Date\_\_\_\_\_

## CURRICULUM VITAE

|   |   |
|---|---|
|  |    |
| <b>Informații personale</b>   |   |
| Nume / Prenume  | <b>Bzovii Florin Alexandr</b>   |
| Adresă(e)   | str. N.Titulescu 32, ap.16 MD 2032 mun. Chișinău, R. Moldova  |
| Telefon(oane)   | Mobil: (+373 69) 56 02 91   |
| E-mail(uri)   | <a href="mailto:florin88@mail.ru">florin88@mail.ru</a> / <a href="mailto:florin.bzovii@usmf.md">florin.bzovii@usmf.md</a>   |
| Naționalitate(-tăți)  | Republica Moldova   |
| Data nașterii   | 04.06.1988  |
| Sex   | Masculin  |
| <b>Experiența profesională</b>  |   |
| <b>Perioada</b>   | <b>2019 – prezent</b>   |
| Funcția sau postul ocupat   | Medic chirurg   |
| Tipul activității sau sectorul de activitate                                      | IMSP IMU, secția chirurgie vasculară<br>Medic ordinator   |
| <b>Perioada</b>   | <b>2016 – prezent</b>   |
| Funcția sau postul ocupat   | Asistent universitar  |
| Tipul activității sau sectorul de activitate                                      | USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Chirurgie Generală-semiologie nr. 3<br>Bl. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, 2004, Republica Moldova, <a href="http://www.usmf.md">www.usmf.md</a> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asistența medicală în domeniul chirurgiei vasculare (activitatea curativă și consultativă)</li> </ul>                                      |
| <b>Perioada</b>   | <b>2012 – 2016</b>  |
| Funcția sau postul ocupat   | Medic-rezident specialitatea chirurgie generală, Catedra Chirurgie Generală și Semiologie Nr.3, USMF “Nicolae Testemițanu”  |
| <b>Perioada</b>   | <b>2011-2013</b>  |
| Funcția sau postul ocupat   | Asistent de operație blocul operator “Institutul de Medicină Urgentă”   |
| Activități și responsabilități principale   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asistența medicală în domeniul chirurgiei de urgență (activitatea curativă)</li> </ul>   |
|   |   |
| <b>Perioada</b>   | <b>2006 – 2012</b>  |
| Funcția sau postul ocupat   | Student la USMF “Nicolae Testemițanu”   |
|   |   |
| <b>Educație și formare</b>  |   |

|  |  |
|--|--|
| <b>Perioada</b>  | <b>2016 - prezent</b>  |
| Calificarea / diploma obținută                                       | Medic, chirurg de profil general, Diploma Nr. 007510<br>USMF “Nicolae Testemițanu”   |
| <b>Perioada</b>  | <b>30.09.2019-13.07.2020</b>   |
| Calificarea / diploma obținută                                       | Certificat de absolvirea cursurilor de Recalificare în domeniul Modulul psihopedagogic, Certificat Seria ACR nr.: 000021252  |
| <b>Perioada</b>  | <b>2006 – 2012</b>   |
| Calificarea / diploma obținută                                       | Medic, diploma Nr. 512210012400, USMF “Nicolae Testemițanu”  |
| Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite | ▪  |
| <b>Alte formări / instruirii:</b>                                    | <b>Educație profesională continuă:</b>   |
| 08.03-10.03.2015   | ▪ „European Vascular Course” (Maastricht, Olanda)  |
| 06.03-08.03.2016   | ▪ „European Vascular Course” (Maastricht, Olanda)  |
| <b>Perioada</b>  | <b>Participări la conferințe:</b>  |
| 23-25.09.2015  | ▪ Al XII-lea Congres al Asociației Chirurgilor “Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova   |
| 26.08.2016   | ▪ Conferința științifică “Nicolae Anestiadi – nume etern al chirurgiei basarabene” (Republica Moldova)   |
| 05-06.10.2017  | ▪ Another Phlebology, Budapest, Hungary  |
| 19-21.04.2018  | ▪ Conferința interdisciplinară cu participare internațională „Zilele Medicale ale Severinului și Timocului”, ediția a IX-a. Drobeta-Turnu Severin, România   |
| 25-27.10.2018  | ▪ Conferința Națională de Flebologie cu Participare Internațională „Tendințe Noi în Flebologie” Timișoara, România   |
| 03-05.05.2018  | ▪ International Medical Congress for Students and Young Doctors Chișinău, Moldova  |
| 18.05.2018   | ▪ Conferința științifică anuală a tinerilor specialiști din cadrul IMSP IMU ”Performanțe și perspective în urgențele medico-chirurgicale” Chișinău, Moldova  |
| 18-20.09.2019  | ▪ Al XIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al III-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova Chișinău, Moldova |
| 24-26.09.2020  | ▪ The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors – Med-Espera Chișinău, Moldova   |
| 25-26.09.2020  | ▪ Leading Innovative Vascular Education (LIVE) 2020 Symposium - Larissa, Greece  |
| 25-29.01.2021  | ▪ Leipzig Interventional Course <i>LINC</i> Leipzig, Germany   |

|  |   |        |                               |              |                     |
|--|---|--------|-------------------------------|--------------|---------------------|
| <b>Specialitatea de bază</b>                   | <b>Chirurgie</b>  |        |                               |              |                     |
| Societăți profesionale:                        | Asociația chirurgilor “Nicolae Anestiadi” din RM – membru<br>European Society for Vascular Surgery – membru   |        |                               |              |                     |
| Limba maternă                                  | română  |        |                               |              |                     |
| Limbi străine cunoscute                        | rusa, franceza, engleza   |        |                               |              |                     |
| Autoevaluare                                   | <b>Înțelegere</b>   |        | <b>Vorbire</b>                |              | <b>Scriere</b>      |
| <i>Nivel european (*)</i>                      | Ascultare   | Citare | Participare la<br>conversație | Discurs oral | Exprimare<br>scrisă |
| <b>Rusa</b>                                    | C2  | C2     | C1                            | C1           | C1                  |
| <b>Franceza</b>                                | A1  | A1     | A1                            | A1           | A1                  |
| <b>Engleza</b>                                 | B2  | B2     | B2                            | B2           | B2                  |
|  | <i>(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine</i>  |        |                               |              |                     |
| <b>Competențe și aptitudini organizatorice</b> | Stabilirea diagnosticărilor de profil chirurgical<br>Evaluarea clinică și triajul pacienților<br>Realizarea manoperelor practice chirurgicale<br>Managementul chirurgical al pacienților<br>Realizarea lecțiilor practice cu studenții  |        |                               |              |                     |
| <b>Competențe și aptitudini PC</b>             | Utilizarea aplicațiilor MS Office: MS Word, MS Excel, MS Power Point<br>Utilizarea aplicațiilor Adobe: Photoshop, Illustrator, InDesign<br>Utilizarea aplicației Camtasia<br>Crearea și gestionarea paginilor Web<br>Crearea și gestionarea cursurilor în sistemul MOODLE, Google Meet, Zoom<br>Căsătorit   |        |                               |              |                     |
| <b>Informații suplimentare</b>                 | Permis de conducere - Categoria A, B, C   |        |                               |              |                     |
| <b>Informații suplimentare</b>                 | <b>Persoane de referință:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Guțu Evghenii, Dr. hab. în șt. med., prof. univ., Șef Catedra chirurgie generală – semiologie nr.3, <a href="mailto:evghenii.gutu@usmf.md">evghenii.gutu@usmf.md</a></li> <li>▪ Casian Dumitru, Dr. hab. în șt. med., conf. univ., <a href="mailto:dumitru.casian@usmf.md">dumitru.casian@usmf.md</a></li> </ul> |        |                               |              |                     |