

ISSN: 1810-1852

Nr. 4 (81) 2021



Arta Medica

Revistă medicală științifico-practică

Revista oficială a Asociației chirurgilor "Nicolae Anestiadi" din Republica Moldova

Colectivul redacției

Director publicație

Conțu Oleg

Redactor responsabil

Ferdohleb Alexandru

Redactor versiune on-line

Guțu Serghei

Redactor versiune tipar

Guțu Angelica

Consultant în biostatistică

Ferdohleb Alina

Redactor șef

Rojnoveanu Gheorghe

Redactor șef adjunct

Guțu Eugen

Hotineanu Adrian

Ungureanu Sergiu

Bour Alin

Membrii de onoare ai colegiului de redacție

Ababii Ion

Ghidirim Gheorghe

Membrii colegiului de redacție

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. Moldova)

Batrînac Aureliu (Chișinău, R. Moldova)

Bendelic Eugen (Chișinău, R. Moldova)

Bernic Jana (Chișinău, R. Moldova)

Beuran Mircea (București, România)

Ceban Emil (Chișinău, R. Moldova)

Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. Moldova)

Constatinoiu Silviu (București, România)

Conțu Ghenadie (Chișinău, R. Moldova)

Copăescu Cătălin (București, România)

Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, România)

Cotîrleț Adrian (Moinești, România)

Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. Moldova)

Fokin Alexei (Celeabinsk, Russia)

Gauthier Serghey (Moscova, Russia)

Gudumac Eva (Chișinău, R. Moldova)

Yablonskiy Petr (Sankt Petersburg, Russia)

Kopchak Volodymyr (Kiev, Ucraina)

Mischenko Vasyl (Odesa, Ucraina)

Mișin Igor (Chișinău, R. Moldova)

Mitish Valerii (Moscova, Russia)

Pătrașcu Traian (București, România)

Pitel Eleferii (Chișinău, R. Moldova)

Polyansky Igor (Cernăuți, Ucraina)

Popescu Irinel (București, România)

Razumovsky Alexandr (Moscova, Russia)

Rummo Oleg (Minsk, Belorusia)
Sârbu Vasile (Constanța, România)
Scripcariu Viorel (Iași, România)
Tamm Tamara (Harkov, Ucraina)

Tănase Adrian (Chișinău, R. Moldova)
Târcoveanu Eugen (Iași, România)
Tinica Grigore (Iași, România)
Zaporozhchenko Boris (Odesa, Ucraina)

Fondator:

Publicația Periodică „Arta Medica”,
înregistrată la Ministerul Justiției
al Republicii Moldova la 02.12.2002, nr. 123

Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău,
str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Relații la telefon:

Redactor responsabil: 079 401 361
Director publicație: tel/fax 022 729 118; 079 434 240
Tirajul ediției 500 ex.
Revista apare trimestrial



SUMAR

ARTICOLE ORIGINALE

- The peculiarities of the patients with mono-resistant and poly-resistant tuberculosis
Evelina Lesnic, Adriana Niguleanu..... 4
- Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău
The impact of the risk factors on the incidence of tuberculosis in Chișinău
Evelina Lesnic, Alina Malic, Tatiana Osipov, Adriana Niguleanu, Sofia Procopi, Diana Foiu, Constantin Iavorschi..... 12

REFERATE GENERALE

- Complicațiile diverticulului Meckel. Revista literaturii
Complications of Meckel's diverticulum. A review
Iurii Bazeliuc, Alin Bour..... 19
- Hemoragiile digestive superioare din ulcere acute postligaturare: importanța clinică și oportunitățile de tratament endoscopic (reviul literaturii)
Esophageal bleeding from acute postbanding ulcers: clinical importance and endoscopic treatment opportunities (literature review)
Andrei Șcureac..... 25

PROTOCOALE CLINICE

- Tromboza venoasă profundă la adult. Protocol clinic național..... 30

ARTICOLE ORIGINALE



DOI: 10.5281/zenodo.5856484

UDC: 616.24-002.5

THE PECULIARITIES OF THE PATIENTS WITH MONO-RESISTANT AND POLY-RESISTANT TUBERCULOSIS

Evelina Lesnic¹, Adriana Niguleanu¹¹ Department of pneumophthysiology, State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republic of Moldova**Summary**

Objective. Mono-resistant tuberculosis is the resistance to one of the first-line anti-tuberculosis drug, excluding the rifampicin, and poly-resistant tuberculosis means the resistance to more than one first-line anti-tuberculosis drug (isoniazid, rifampicine, streptomycine, ethambutol, with the exception of the combination of isoniazid and rifampicine. The study was conducted to assess the main peculiarities of the patients with mono-resistant and poly-resistant tuberculosis and their treatment outcome.

Material and methods. A cross-sectional, analytical, and retrospective study was performed, which included 124 new cases with mono-resistant and poly-resistant tuberculosis, diagnosed during 2014-2019. The patients were distributed into two groups: the 1st group included 85 (68.5%) cases with mono-resistant tuberculosis and the 2nd group – 39 (31.5%) cases with poly-resistant tuberculosis.

Results. Among 85 cases from the 1st group, 69 (81.2%) cases were resistant to streptomycine, 15 (17.5%) to isoniazid, and 1 (1.2%) to ethambutol. Among 39 cases of the 2nd group: 32 (82.0%) were resistant to isoniazid + streptomycine and 7 (18.0%) to isoniazid + ethambutol + streptomycine. The peculiarities of the patients did not show statistical differences in terms of the men/female rate and the affected age groups. Most of them had a socially-economical vulnerable state and high-risk factors. Patients were more frequently detected through the passive case-finding. No differences, according to the localization and extensibility, between the groups were established. The treatment success was registered in 66 (77.6%) cases of the 1st group and 31 (79.5%) cases of the 2nd group. The death occurred in 10 (11.8%) cases of the 1st group and 6 (15.4%) cases of the 2nd group.

Conclusions. Within the mono-resistance predominated resistance against the streptomycine and in poly-resistance was noted the resistance against the isoniazid + streptomycine. No differences in general characteristics, social-economical status, high-risk factors, localization, and extensibility of tuberculosis were found. The treatment outcome was suboptimal with a high rate of death in both groups. Individualized approach should be used in all patients for the improvement of the treatment outcome.

Keywords: tuberculosis, drug resistance, risk factors, outcome

Introduction

The extension of the drug resistance and the great number of *M. tuberculosis* strains resistant to anti-tuberculosis drugs (anti-TB) has currently become a major problem in the control of this infection in the majority of countries with a high incidence of tuberculosis (TB). This led to an increase in the number of treatment failure cases and the number of chronic patients. The main attention is attributed to TB cases with multi-drug resistance (MDR-TB) and resistance to Rifampicin (MDR/RR-TB) [1-5]. It is a dangerous phenomenon because it can lead to incurable forms of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB). This phenomenon can have serious repercussions so that the global incidence of TB in the 21st century can be worse. This way, WHO has claimed the phenomenon of drug resistance as of great global importance, and the researches on this topic have a major priority [6]. In 2019, the incidence of MDR/RR-TB cases was 34 per 100 thousand population in the Republic of Moldova. Among diagnosed with MDR/RR-TB cases, new cases were 33% and previously treated cases – 60% [7]. The Republic of Moldova ranks among the 30 countries of a global list of high-burden countries for MDR/RR-TB [7, 8]. A global total of 206.030 people with

MDR/RR-TB were detected and notified in 2019, a 10% increase from 186.883 in 2018 [2, 7, 8]. The current policy of the World Health Organization (WHO) on tuberculosis control is based on the End TB Strategy (Strategy) [9]. The general goal of the Strategy is to end the global TB epidemic. The milestones of the Strategy for 2025 are: to reduce TB deaths by 75% compared with 2015, to reduce the global TB incidence (incidence < 55/100 000 population) by 50%, and zero families facing catastrophic costs due to TB [9].

The most important step before initiation of the anti-tuberculosis treatment represents the early detection of the drug resistance [10]. Cultural methods remain the gold standard for TB diagnosis and phenotypic drug susceptibility testing, despite their low sensibility and long duration of the cultivation [11]. Modern developments in genetic diagnosis, especially rapid molecular tests, contribute to accurate and early detection of drug resistance [12, 13]. The resistance to isoniazid (INH) is determined by the mutations in *katG* and *inhA* genes, the resistance to rifampicine (RIF) by the *rpoB* mutation, the resistance to ethambutol (EMB) by the *embB* mutation, the pyrazinamide resistance by *pncA* mutation, and for streptomycin resistance by *rrs*, *rpsL*, *gidB* mutation [14-24]. Mono-resistant tuberculosis is defined as the

infection caused by *Mycobacterium tuberculosis* resistance to one first-line anti-TB drug, excluding the rifampicin and poly-resistant tuberculosis means resistance to two and more first-line anti-TB drugs (isoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (STR), ethambutol (EMB)), with the exception the combination of INH+RIF. MDR-TB is the infection with the strains of Mycobacteria which are resistant to at least INH+RIF, the two most potents anti-TB drugs [10, 25]. International surveys on drug resistance demonstrated that mono-resistant TB and poly-resistant TB are more frequent than the MDR-TB, however, not in the high burden countries, such as the Republic of Moldova [4, 11]. Due to inadequate anti-tuberculous treatment, the mono- and poly-resistance can extend into MDR-TB and XDR-TB, showing a lower chance for healing. Standard therapy with first-line anti-TB drugs in mono- and poly-resistant tuberculosis is not always effective, in consequence, many cases will amplify their resistance till MDR-TB. That fact argued the strong necessity to perform a local survey targeting mono- and poly-resistant pulmonary TB patients to strengthen the treatment effectiveness.

The study was conducted to assess the main peculiarities of the patients with mono-resistant and poly-resistant tuberculosis in a cross-sectional study developed during the period 2017-2019, for establishing the measures for strengthening the treatment effectiveness.

Material and methods

The research was cross-sectional and retrospective. It included a series of 124 patients diagnosed with pulmonary TB during the period 01.01.2017 - 31.12.2019 in the Republic of Moldova.

The following inclusion criteria determined the selection of the patients in the research: a new case of pulmonary TB and signed informed consent. The patients were distributed into two groups: in the 1st group were included 85 (68.5%) patients in which the inclusion criteria were the mono-resistance, confirmed through the phenotypic drug susceptibility tests, and in the 2nd group were included 38 (31.5%) patients in which the inclusion criteria were the poly-resistance, confirmed through the same drug susceptibility tests. Among 85 cases from the 1st group, 69 (81.2%) cases were resistant to STR, 15 (17.5%) cases were resistant to INH, and 1 (1.2%) case was resistant to EMB. Among 39 cases of the 2nd group – 32 (82.0%) were resistant to INH + STR and 7 (18.0%) to INH + EMB + STR. In both groups were not included the patients showing the resistance against RIF, and the combination of the INH + RIF. The diagnosis of pulmonary TB was established according to the criteria provided by the national policy [25]. The sputum examination by Ziehl-Neelsen staining, culture on Lowenstein-Jensen and liquid BACTEC media, and chest X-ray investigations were performed in every patient from both groups.

The protocol schedule included the following data about the patients:

1. Biological and social characteristics: sex (male/female ratio), age (distribution in age groups according to the WHO recommendations), demographic characteristics (urban/

rural).

2. Economic background: economic status (employed, unemployed, retired, disabled) and health insurance coverage (presence/lack of health insurance). Disability was defined as the condition which limited the working capacity, allowing the patient to be supported by the state policy providing financial support.

3. High-risk groups: homelessness, migration, history of detention, contact with TB patient.

4. Case-management: barriers to healthcare access, method of the TB detection, medical staff which detected the TB.

5. Tuberculosis-related characteristics: localization (pulmonary/extrapulmonary), microbiological results (smear microscopy, culture on the conventional media, molecular-genetic tests, and the drug susceptibility tests), comorbidities.

6. Anti-tuberculous treatment outcome.

The research was approved by the bioethics committee of the State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu", on 21st November 2017 and registered with the number 14.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using EpiInfo software. The data were appreciated as nominal or quantitative. The frequency and percentage were reported for nominal data, and the mean and standard deviation were reported for continuous data. The statistical analysis of the differences between normally distributed continuous variables was tested with the Student T-test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results and discussion

Distribution of the patients according to the microbiological results established that smear microscopy identified a higher rate of microscopic positive for acid-fast-bacilli patients in the 1st group compared with the 2nd group. Culture positive were all patients due to the inclusion criteria of the established drug resistance on the phenotypic drug susceptibility tests. The results on the conventional phenotype drug sensitivity tests on Lowenstein-Jensen medium and BACTEC were available for all patients from both groups. A higher rate of patients from the 2nd group was tested for the drug sensitivity on the 2nd line anti-TB drugs on Lowenstein-Jensen and BACTEC media. Positive and sensible to RIF result at the molecular genetic test GeneXpert MTB/Rifampicin was more frequently identified in patients from the 2nd group. The combination of the positive and sensible to RIF results on GeneXpert MTB and positive on AFB were identified more frequently in the 1st group (table 1).

Distributing patients according to gender identified a male/female ratio of 5,5/1 in the 1st group, with 72 (84.7%) men and 13 (15,3%) women compared with the 2nd group where the male/female ratio was 3,34/1 – with 30 (76,9%) men and 9 (23,1%) women. No difference was identified regarding the distribution of the patients in age groups. It was identified the predominance of the patients with the

Table 1

Distribution of drug-resistant patients by microbiological features

Characteristics		1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Microbio-logical test results	Microscopic positive	56 (65,8)	18 (46,1%)	<0,05
	Culture positive	85 (100)	39 (100)	>0,05
	DST for 1 st -line anti-TB drugs available	85 (100)	39 (100)	>0,05
	DST for 2 nd -line anti-TB drugs available	16 (16,8)	12 (30,8)	<0,01
Molecular genetic test results	GeneXpert MTB/ Rifampicin is positive and sensible	71 (83,5)	39 (100)	<0,001
	Microscopic positive and GeneXpert MTB/ Rifampicin is positive and sensible	54 (63,5)	16 (41,6)	<0,001

Note: Applied statistical test: paired simple *T* – test, *P* – probability; DST – drug sensitivity testing, N/A – non available;

age between 35 and 54 years old in both groups, followed by those with the age between 45 and 54 years old. Distribution of the patients according to the demographic characteristics identified that a similar rate of the patients had an urban and rural residence. Also, no residence card and the homeless state were established at a similar rate, in each fifth patient from both groups. So, according to the distribution of the

patients, considering the biological characteristics, it was established that men and young age individuals have the same probability to have any drug resistance, mono- and polyresistance to first-line anti-TB drugs. Demographic distribution identified that patients from urban and rural areas have the same probability to develop any drug resistance (Table 2).

Table 2

Distribution of drug-resistant patients by sex, age and demographic data

Indices	Gender Age Residence	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Gender	Men	72 (84.7)	30 (76.9)	>0,05
	Women	13 (15.3)	9 (23.1)	>0,05
Age groups	18-24 years	4 (4.7)	3 (7.6)	>0,05
	25-34 years	15 (17.6)	6 (15.4)	>0,05
	35-44 years	29 (34.2)	12 (30.7)	>0,05
	45-54 years	20 (23.5)	9 (23.1)	>0,05
	55-64 years	13 (15.3)	7 (17.9)	>0,05
	65 and more	4 (4.7)	2 (5,2)	>0,05
Residence	urban	42 (49.4)	18 (46.1)	>0,05
	rural	43 (50.6)	21 (53.8)	>0,05
Other categories	Lack of residence card	12 (14.2)	6 (15.3)	>0,05
	Homeless	5 (6.8)	2 (5.2)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple *T* – test, *P* – probability;

Distributing patients according to the economic status, it was established that almost one-half of both groups were constituted by employed persons and unemployed patients were one-third of both groups. In employed, disabled and retired people the health and social insurance was established. So, patients with the health and social insurance statistically predominated compared with those without, in both groups:

55 (64,8%) in the 1st group vs 26 (66,7%) in the 2nd group (table 3).

Assessing the educational status, it was established that most of the patients from both groups graduated general school or lyceum. Professional studies or college predominated in the 1st group. Other educational levels were similarly distributed among groups (table 4).

Table 3
Socio-economic status of drug-resistant patients

Economic indices	State	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Stable	Employed	46 (54.2)	17 (43,5)	>0,05
	Disable	4 (4.7)	5 (12.8)	>0,05
	Retired	5 (5.9)	4 (10.3)	>0,05
Vulnerable	Unemployed	30 (35.2)	13 (33.3)	>0,05
	Lack of insurance	30 (35.2)	13 (33.3)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple T – test, P – probability;

Table 4
Distribution of drug-resistant patients according to the last graduated level

Educational level	Educational status	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Primary level	Primary & general incomplete school	27 (31.7)	11 (28.2)	>0,05
Secondary level	Completed general school	37 (43.5)	21 (53.8)	>0,05
	Professional school	19 (22.4)	4 (10.2)	<0,05
	Absent	2 (2.3)	3 (7.7)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple T – test, P – probability;

Distributing patients in high-risk groups established that one-third of the patients were residing in poor living conditions and a low number were homeless. History of migration in the last 12 months predominated in the 1st group. The history of detention was established in a few cases from both groups. Alcohol abuse before the tuberculosis diagnosis was established in a minor number of cases. The close contact with an infectious source slightly predominated in the 2nd group. Co-morbidities have an important impact on the acquiring and expansion of poly-resistance to multidrug-resistance. Patients with co-morbidities predominated in the 2nd group, among which HIV co-infected were more frequently (Table 5).

Studying case management, it was identified that general practitioners detected 42 (49,4%), symptomatic patients in the 1st group, compared with 16 (41.2%) patients in the 2nd group. High-risk group screening performed by the primary healthcare workers was used in a similar proportion to detect patients from both groups 13 (15.2%) in the 1st group and 7 (17.9%) in the 2nd group. Specialists detected 16 (41.2%), symptomatic patients of the 1st group, compared with 8 (20.5%) patients of the 2nd group. High-risk group screening performed by the specialists detected 8 (9.4%) patients from the 1st group and 5 (12.8%) in the 2nd group. Direct addressing to the specialized clinical services was used in a similar proportion in both groups (Table 6).

Table 5
Distribution of drug-resistant patients in high-risk groups

Risk groups	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
	N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Poor living conditions	21 (24.7)	14 (35.9)	>0,05
Homelessness	5 (5.9)	3 (7.6)	>0,05
Migration	19 (22.3)	5 (12,9)	<0,05
History of detention	2 (2.3)	1 (2.5)	>0,05
Alcohol abuse	4 (5.7)	2 (5.2)	>0,05
From TB cluster	12 (14.2)	8 (20.5)	>0,05
Associated diseases	31 (36.5)	18 (46.2)	>0,05
HIV-infection	6 (7.1)	3 (7.6)	>0,05
Psychiatric diseases	2 (2.3)	1 (2.5)	>0,05
Illicit drug use	1 (1.1)	1 (2.5)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple *T* – test, *P* – probability; SG – social group, EG – epidemiological group, MBG – medico-biological group.

Table 6
Case-management of drug-resistant patients

Healthcare level	Detection ways	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
PHC	Detected by GPs-symptomatic	42 (49.4)	16 (41.2)	>0,05
	Detected by GPs -screening of HRG	13 (15.2)	7 (17.9)	>0,05
Ambulatory specialized level	Detected by SP-symptomatic	16 (18.9)	8 (20.5)	>0,05
	Detected by SP-screening of HRG	8 (9.4)	5 (12.8)	>0,05
Hospital	Direct addressing	6 (7.1)	3 (7.7)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple *T* – test, *P* – probability; PHC – public health care, GPs – general practitioners, HRG – high-risk group.

Table 7
Radiological characteristics of patients

Parameters	Types	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
		N= 85 (P%)	N=39 (P %)	
Pulmonary TB forms	PIT	71 (83,5)	33 (85.5)	>0,05
	PDT	12 (14.1)	4 (10.2)	>0,05
	FCVT	2 (2.3)	2 (5.2)	>0,05
Localization	Single lung	49 (57.8)	22 (56.4)	>0,05
	Both lungs	36 (42.3)	17 (43.6)	>0,05
Features	Infiltration	49 (83.6)	28 (71.8)	>0,05
	Lung destruction	14 (16.4)	11 (28.2)	>0,05
	Extensive forms	24 (28.2)	8 (20.5)	>0,05

Note: Applied statistical test: paired simple *T* – test, *P* – probability; PIT – pulmonary infiltrative tuberculosis, PDT – pulmonary disseminated tuberculosis, FCVT – pulmonary fibro-cavernous tuberculosis.

All patients from the 1st group were treated immediately after the detection till the availability of the results of the drug susceptibility testing with the standard regimen for established/presumed drug-susceptible TB, then was replaced with an individualized regimen according to the drug-resistance profile. Identifying the clinical radiological forms of pulmonary tuberculosis, it was established that pulmonary infiltrative tuberculosis was diagnosed in the most of patients from both groups. Other radiological forms, such as disseminated tuberculosis, slightly predominated in the 1st group and fibro-cavernous tuberculosis in the 2nd group. Distributing patients according to the number of the affected lungs it was established that one lung was involved in one-half of both groups, and both lungs were affected in 36 (42.3%) patients from the 1st group and 17 (43.6%) cases in the 2nd group. Destructive forms of pulmonary tuberculosis

predominated in the 2nd group 11 (28.2%) compared with 14 (16.4%) in the 1st group, but extensive forms of pulmonary tuberculosis predominated in the 1st group. It can be explained by the fact the molecular genetic test GeneXpert MTB/Rif contributed to earlier detection of the patients from the 2nd group with more localized and less severe forms of pulmonary tuberculosis than those from the 1st group (table 7).

Distributing patients according to the outcome it was established a similar success rate in both groups. Patients died more frequently in the 2nd group. It is important to note that 2 (5.1%) from the 2nd group enhanced the poly-resistance to multidrug-resistance. Were lost to follow-up a limited number of patients from both groups. A higher number of patients from the 1st group failed the treatment, 6 (7.1) compared with only 1 (2.5) case in the 2nd group. Only 1 (1.1) patient in the 1st group was continuing the treatment.

Table 8
Treatment outcome of drug-resistant patients

Results	1 st group (MonoR-TB)	2 nd group (PR-TB)	P-value
	N= 85 (P%)	N=39 (P%)	
Total number of successfully treated including	66 (77.6)	31 (79.5)	>0,05
Cured	63 (74.2)	29 (74.4)	>0,05
Died	10 (11.8)	6 (15.4)	>0,05
Treatment failure	6 (7.1)	1 (2.5)	>0,05
Lost to follow-up	2 (2.3)	1 (2.5)	>0,05
Ongoing	1 (1.1)	0	>0,05

Discussion

Our study established that most of the patients with anti-tuberculosis drug resistance were confirmed with the resistance to one anti-TB drug. The mono-resistance to STR predominated, followed by the resistance to INH. The WHO guidelines in the treatment of tuberculosis recommended reducing the use of STR, as many studies reported a high rate of STR-resistant cases [26, 27, 28]. Our study confirmed that among the mono-resistant cases 81,2% of patients were resistant against STR and among poly-resistant cases predominated the combination of STR and INH in 82,0% cases. WHO reported that INH-resistant TB accounts for approximately 8% of all TB cases worldwide [26]. Our research identified that the resistance to INH accounted for 17,5% of cases. A lower rate of INH and EMB-resistant cases was also reported by international studies [5]. No mono-resistance against EMB was identified in our study, but a low number of patients (15%) with poly-resistance included the resistance to EMB cases. Similar data confirmed a lower rate of the cases with EMB resistance compared with the resistance to STR and INH cases [5]. The results of some clinical studies report that INH-resistant tuberculosis is associated with a higher successful treatment outcome (80-95%) compared with other mono-resistant cases [29, 30,

31]. Other clinical studies denoted suboptimal outcomes of INH-resistant tuberculosis with a high failure rate, between 18% and 44%, under the treatment with first-line anti-TB drugs [32, 33, 34]. Our research demonstrated a low rate of treatment success in mono-resistant TB, however, we should emphasize that most of our patients were resistant to STR. Some authors analyzed the obtained data from the patients with mono-resistance to INH and concluded that a better treatment success, a lower rate of therapeutic failure, relapse, and acquired drug resistance were associated with a longer duration of the treatment with rifampicin [33, 35, 36]. The patients from our study were treated individualized according to the drug susceptibility test with a duration from 9 to 12 months, which contributed to the successful outcome in 66 (77.6%) cases with mono-resistant TB and 31 (79.5%) cases with poly-resistant TB. As concluded by other authors, special attention should be granted to mono- and poly-resistant TB, because the treatment with the 1st line anti-TB drugs, especially with inadequate treatment regimens, can lead to treatment failure. Thus, standard therapy with first-line anti-TB drugs in mono- and poly-resistant tuberculosis is not always effective, in consequence, many cases will amplify their resistance to other anti-tuberculosis drugs into multidrug resistance [3, 35-38]. Thus, the standard treatment

with 1st line anti-TB drugs is a great challenge for obtaining a high rate of treatment success [3, 36-42]. The analysis of the peculiarities of the patients diagnosed with mono- and poly-resistant TB did not show statistical differences in terms of the men/female affected ratio and the most affected age group, which was between 35 and 54 years old. In most of the patients, the social and economic status was vulnerable, associated with low educational levels and increased rate of high-risk factors: close contact with TB patients, migration, and co-morbidities. Patients were more frequently detected through the passive case-finding. Data about the general characteristics of the patients selected in our study were similar to those published by other studies [4, 11]. International practical recommendations for strengthening the anti-TB program emphasized that access to the rapid drug susceptibility testing to 1st line and 2nd line anti-TB drugs and individualized treatment according to the results of the drug susceptibility test, would reduce mortality and improve treatment outcomes, which could be also applied in our study.

Conclusions

- Patients with mono-resistance to STR or INH predo-

minated among patients with mono-resistant TB.

- Poly-resistance, which included the resistance to STR and INH was established in most of the patients with poly-resistant TB.
- Peculiarities of the patients diagnosed with mono- and poly-resistant TB did not show significant statistical differences in terms of the men/female affected rate, distribution in age groups, low social and economic, low educational levels, an increased rate of high-risk factors: close contact with TB patients, migration, and co-morbidities.
- Patients with both, mono- and poly-resistant TB were more frequently detected through the passive case-finding, which ensures the diagnosis of the symptomatic cases.
- The suboptimal treatment success rate was associated with a high rate of death in both, mono- and poly-resistant TB.
- Mono- and poly-resistant TB represent the background for treatment failure and represents one of the main causes for the development of MDR-TB. Early microbiological detection of resistant strains of Mycobacteria will contribute to the onset of an adequate treatment according to its susceptibility and will ensure an optimal treatment outcome.

Bibliography

1. Mase SR, Chorba T. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019;40(4):775-795. doi:10.1016/j.ccm.2019.08.002
2. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global Tuberculosis Report 2020 - Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis.* 2021;113 Suppl 1(Suppl 1):S7-S12. doi:10.1016/j.ijid.2021.02.107
3. Gupta-Wright A, Tomlinson GS, Rangaka MX, Fletcher HA. World TB Day 2018: The Challenge of Drug Resistant Tuberculosis. *F1000Res.* 2018;7:217. Published 2018 Feb 22. doi:10.12688/f1000research.14088.1
4. Sharma SK, Dheda K. What is new in the WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment?. *Indian J Med Res.* 2019;149(3):309-312. doi:10.4103/ijmr.IJMR_579_19
5. Popescu GG, Arghir OC, Fildan AP, et al. Antibiotic resistance of Mycobacterium tuberculosis; mechanism and specific therapeutic response. *FARMACIA.* 2020;68(2):197-205.
6. Mendelson M, Matsoso MP. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. *S Afr Med J.* 2015;105(5):325. Published 2015 Apr 6. doi:10.7196/samj.9644
7. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care, and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014.
10. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Geneva: World Health Organization; 2017.
11. Crudu V, Romancenco E. DIAGNOSTICUL MICROBIOLOGIC AL TUBERCULOZEI; 2012.
12. Nguyen TNA, Anton-Le Berre V, Bañuls AL, Nguyen TVA. Molecular Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis; A Literature Review. *Front Microbiol.* 2019;10:794. Published 2019 Apr 16. doi:10.3389/fmicb.2019.00794
13. Kendall EA, Sahu S, Pai M, et al. What will it take to eliminate drug-resistant tuberculosis?. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019;23(5):535-546. doi:10.5588/ijtld.18.0217
14. Liu L, Jiang F, Chen L, et al. The impact of combined gene mutations in inhA and ahpC genes on high levels of isoniazid resistance amongst katG non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):183. Published 2018 Nov 16. doi:10.1038/s41426-018-0184-0
15. Tseng ST, Tai CH, Li CR, Lin CF, Shi ZY. The mutations of katG and inhA genes of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(3):249-255. doi:10.1016/j.jmii.2013.08.018
16. Isakova J, Sovkhozova N, Vinnikov D, et al. Mutations of rpoB, katG, inhA and ahp genes in rifampicin and isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyz Republic. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):22. Published 2018 Mar 22. doi:10.1186/s12866-018-1168-x
17. Alvarez-Uria G, Reddy R. Differences in rpoB, katG and inhA mutations between new and previously treated tuberculosis cases using the GenoType MTBDRplus assay. *Infect Genet Evol.* 2018;59:48-50. doi:10.1016/j.meegid.2018.01.022
18. Sun Q, Xiao TY, Liu HC, et al. Mutations within embCAB Are Associated with Variable Level of Ethambutol Resistance in Mycobacterium tuberculosis Isolates from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01279-17. Published 2017 Dec 21. doi:10.1128/AAC.01279-17
19. Mohammadi B, Ramazanzadeh R, Rouhi S, Mohajeri P, Nouri B. Point-Mutations in embB306 Gene and Their Association with Resistance to Ethambutol in

- Mycobacterium tuberculosis in Clinical Isolates. *J Adv Med Biomed Res.* 2019;27(125):43-48.
20. Karmakar M, Globan M, Fyfe JAM, et al. Analysis of a Novel *pncA* Mutation for Susceptibility to Pyrazinamide Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):541-544. doi:10.1164/rccm.201712-2572LE
 21. Ruesen C, Riza AL, Florescu A, et al. Linking minimum inhibitory concentrations to whole genome sequence-predicted drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains from Romania. *Sci Rep.* 2018;8(1):9676. Published 2018 Jun 26. doi:10.1038/s41598-018-27962-5
 22. Shrestha D, Maharjan B, Thida Oo NA, Isoda N, Nakajima C, Suzuki Y. Molecular analysis of streptomycin-resistance associating genes in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Nepal. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;125:101985. doi:10.1016/j.tube.2020.101985
 23. Palomino JC, Martin A. Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics (Basel).* 2014;3(3):317-340. Published 2014 Jul 2. doi:10.3390/antibiotics3030317
 24. Perdigão J, Macedo R, Machado D, et al. *GidB* mutation as a phylogenetic marker for Q1 cluster *Mycobacterium tuberculosis* isolates and intermediate-level streptomycin resistance determinant in Lisbon, Portugal. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(5):0278-0284. doi:10.1111/1469-0691.12392
 25. Protocolul clinic național "Tuberculoza la adult". Chișinău, 2020.
 26. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018.
 27. Cohen KA, Stott KE, Munsamy V, Manson AL, Earl AM, Pym AS. Evidence for Expanding the Role of Streptomycin in the Management of Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e00860-20. Published 2020 Aug 20. doi:10.1128/AAC.00860-20
 28. Islam MM, Tan Y, Hameed HMA, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Streptomycin-Resistant Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates in Southern China. *Microb Drug Resist.* 2020;26(7):766-775. doi:10.1089/mdr.2019.0245
 29. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):604. Published 2017 Sep 4. doi:10.1186/s12879-017-2706-0
 30. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):59-68. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.008
 31. Bang D, Andersen PH, Andersen AB, Thomsen VØ. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect.* 2010;60(6):452-457. doi:10.1016/j.jinf.2010.03.017
 32. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):223-234. doi:10.1016/S1473-3099(16)30407-8
 33. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):e1000150. doi:10.1371/journal.pmed.1000150
 34. Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(2):179-185. doi:10.1086/595689
 35. Jacobson KR, Theron D, Victor TC, Streicher EM, Warren RM, Murray MB. Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):369-372. doi:10.1093/cid/cir406
 36. Андреевская СН, Смирнова ТГ, Ларионова ЕЕ, Андриевская ИЮ, Черноусова ЛН, Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020;(1;2020):22-28. (In Russ.) doi:10.24075/vrgmu.2020.001 [Andreevskaja SN, Smirnova TG, Larionova EE, Andrievskaia IJU, Chernousova LN, Ergeshov A. Isoniazid-rezistentnye *Mycobacterium tuberculosis*: chastota byavleniia, spektry rezistentnosti i geneticheskie determinanty ustoichivosti. Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2020;(1;2020):22-28. (In Russ.)]
 37. Laniado-Laborín R. Clinical challenges in the era of multiple and extensively drug-resistant tuberculosis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e167. Published 2017 Dec 26. doi:10.26633/RPSP.2017.167
 38. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Feb 15;201(4):500-501]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(10):e93-e142. doi:10.1164/rccm.201909-1874ST
 39. Reid MJA, Goosby E. Improving quality is necessary to building a TB-free world: Lancet Commission on Tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2020;19:100156. Published 2020 Feb 27. doi:10.1016/j.jctube.2020.100156
 40. Reid MJA, Arinaminpathy N, Bloom A, et al. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10178):1331-1384. doi:10.1016/S0140-6736(19)30024-8
 41. Sulis G, Pai M. Isoniazid-resistant tuberculosis: A problem we can no longer ignore. *PLoS Med.* 2020;17(1):e1003023. Published 2020 Jan 21. doi:10.1371/journal.pmed.1003023
 42. Vesga JF, Hallett TB, Reid MJA, et al. Assessing tuberculosis control priorities in high-burden settings: a modelling approach [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2019 Sep;7(9):e1179]. *Lancet Glob Health.* 2019;7(5):e585-e595. doi:10.1016/S2214-109X(19)30037-3

Received – 16.12.2021, accepted for publication – 29.12.2021

Corresponding author: Evelina Lesnic, e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Conflict of interest Statement: The authors reports no conflicts of interest in this work.

Funding Statement: The authors reports no financial support.

Citation: Lesnic E, Niguleanu A. The peculiarities of the patients with mono-resistant and poly-resistant tuberculosis. *Arta Medica.* 2021;81(4):4-11.



DOI: 10.5281/zenodo.5856850

UDC: 616.24-002.5(478-25)

IMPACTUL FACTORILOR DE RISC ASUPRA INCIDENȚEI TUBERCULOZEI ÎN MUNICIPIUL CHIȘINĂU

THE IMPACT OF THE RISK FACTORS ON THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN CHIȘINĂU

Evelina Lesnic¹, Alina Malic¹, Tatiana Osipov¹, Adriana Niguleanu¹, Sofia Procopi¹, Diana Foiu¹, Constantin Iavorschi¹

¹ Catedra de pneumoftiziologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Controlul tuberculozei reprezintă o prioritate a sistemului de sănătate a Republicii Moldova, iar Programul Național de Control al Tuberculozei a inclus obiectivele strategiei „End TB”. Scopul studiului a fost evaluarea impactului factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, care a evaluat particularitățile a 380 pacienți, cazuri noi de tuberculoză, diagnosticați în perioada anului 2020, în municipiul Chișinău.

Rezultate. Din grupul factorilor socio-economici a predominat vulnerabilitatea socială la două treimi din pacienți și nivelul foarte redus de educație școlară la fiecare al zecelea. Din factorii de risc epidemiologici au predominat pacienții dificil de accesat (persoanele fără loc de trai și persoanele migrante), cât și contactii cu bolnavi de tuberculoză. Din categoria factorilor medico-biologici au predominat pacienții co-infecțiați HIV și cu deprinderi nocive (alcoolism și narcomanie). Pozitivi la examenele microbiologice au fost fiecare al cincilea, cu destrucții parenchimotoase în ambii plămâni fiecare al doilea și cu ambii plămâni afectați fiecare al treilea. Tratamentul a fost administrat standardizat, etapizat, pentru tipul de caz nou și s-a soldat cu succes terapeutic în 71,1%, cu deces la 12,1% cazuri, iar pierderea din supraveghere sau eșecul terapeutic la 10,8% din cazuri.

Concluzii. Au demonstrat impactul asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău factorii de risc socio-economici, grupurile pacienților dificil de accesat, prezența deprinderilor nocive, care s-au reflectat asupra ponderii înalte a formelor destructive și rezultatului terapeutic suboptimal. Se recomandă: a fortifica depistarea activă, luând în considerație structura grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire ce predomină în municipiul Chișinău; a utiliza pe larg metodele centrate pe pacient și implementarea tehnologiilor videoasistate pentru asigurarea nivelului înalt al complianței terapeutice.

Cuvinte cheie: tuberculoză, factori de risc, management

Summary

Objectives. Tuberculosis control is a priority of the healthcare system of the Republic of Moldova and the National Tuberculosis Control Program has transposed the objectives of the End TB strategy. The purpose of the study was to assess the impact of risk factors on the incidence of tuberculosis in Chișinău.

Material and methods. A retrospective, descriptive, study was conducted that evaluated the particularities of 380 patients with new cases of tuberculosis, diagnosed during 2020 in Chișinău.

Results. Within the group of the socio-economic factors, predominated social vulnerability in two thirds of patients and the very low level of school education in every tenth case. Epidemiological risk factors were dominated by hard-to-reach characteristics (homelessness and migrants) as well as contact with patients with tuberculosis. From the category of medical-biological factors, co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus, harmful habits (alcoholism and drug addiction) predominated. Positive at microbiological examinations was every fifth patient, parenchymal destruction in both lungs was established in every second patient and with both lungs affected in every third case. The administered treatment was standardized, in two phases, for the new case type and resulted in therapeutic success in 71.1%, death in 12.1% and lost to follow-up or failed the treatment 10.8% of cases.

Conclusions. The impact on the incidence of tuberculosis in Chișinău was caused by socio-economic risk factors, the particularities of the hard-to-reach groups, harmful habits, which were reflected on the high rate of the destructive forms and the suboptimal therapeutic outcome. It is recommended: to organize active detection, taking into account the structure of the groups with high risk for tuberculosis that predominates in Chișinău; to widely use the patient-centered methods and to implement the multimedia technologies to ensure the therapeutic compliance.

Keywords: tuberculosis, risk factors, management

Introducere

Tuberculoza reprezintă una din prioritățile sistemului de sănătate a oricărui stat, iar prevenirea și combaterea bolii sunt obiective strategice naționale [1]. Global au

fost estimate 10 milioane de cazuri noi de tuberculoză în 2019 și 1,2 milioane de decese prin tuberculoză în 2019. Aproximativ o jumătate de milion de cazuri au fost diagnosticate cu tuberculoză rifampicin rezistentă, din care

78% au fost confirmate cu tuberculoză multidrog-rezistentă (TB-MDR). Regiunea Europeană a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) include 5% din cazurile de tuberculoză, iar Republica Moldova face parte din țările în cadrul căreia controlul tuberculozei este prioritar și din lista celor 30 de țări ale lumii cu cea mai mare povară a TB-MDR [2]. Cel mai relevant indicator al situației epidemiologice a tuberculozei constituie incidența cazurilor noi. Incidența este reprezentată de raportul numărului absolut al cazurilor noi depistate într-un teritoriu raportat la 100.000 populație pentru o perioadă calendaristică definită [3]. În perioada pandemiei COVID-19 s-a constatat o reducere cu 38,7% a notificării cazurilor noi, comparativ cu anul 2019 [4]. Incidența cazurilor noi și recidive privind tuberculoza în anul 2020 a constituit 43,9 la 100.000 populație (1762 cazuri); pentru anul 2019 a constituit 71,6 la 100.000 populație (2877 cazuri); pentru 2018 – 75,1 (3016 cazuri); pentru 2017 – 83,3 (3352 cazuri); pentru 2016 – 88,5 (3569 cazuri). Ponderea co-infecției cu micobacteria tuberculozei (*M. tuberculosis*) și virusului imunodeficienței umane (HIV) - TB/HIV printre cazurile noi și recidive, în anul 2020 a fost de 12,4% (219 cazuri), în comparație cu anul 2019 – 10,2% (295 cazuri). Mortalitatea prin tuberculoză pentru anul 2020 a scăzut și a constituit 5,2 la 100.000 populație (208 cazuri), comparativ cu anul 2019 – 6,2 la 100.000 populație (248 cazuri). Rata succesului tratamentului pentru cohorta anului 2019 a cazurilor noi de tuberculoză pulmonară sensibilă, bacteriologic confirmată a fost de 83,3%. Pentru anul 2018 rata de succes a constituit 84,1%. Rata succesului tratamentului cazurilor noi TB-MDR pentru cohorta 2018 a constituit 72,6%, iar pentru cohorta TB-MDR din anul 2017 – 72,7% [4].

Activitățile de combatere a tuberculozei sunt incluse în programele naționale de control a bolii și sunt aprobate la fiecare 5 ani prin hotărârile Guvernului. Prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1160 din 20/10/2016, publicat în Monitorul oficial nr.3690378 [5], a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei (Programul) pentru anii 2016-2020, care a integrat obiectivele strategiei End TB [6, 7]. Scopul Programului a constat în reducerea poverii tuberculozei în Republica Moldova (RM) prin asigurarea accesului universal al populației la serviciile de prevenire, diagnostic și tratament, cu aplicarea intervențiilor centrate pe pacient. Obiectivele, până în 2020, au constituit: 1) asigurarea accesului universal la depistarea precoce a tuberculozei; 2) asigurarea accesului universal la tratament prin abordarea centrată pe pacient și obținerea unei rate de succes terapeutic la cel puțin 85% din cazurile noi de tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic și 75% din cazurile de tuberculoză drog-rezistentă; 3) reducerea poverii co-infecției TB/HIV până la 5%; 4) asigurarea profilaxiei bolii prin menținerea ratei de vaccinare de 95%; 5) consolidarea capacităților sistemului de sănătate în scopul asigurării controlului eficient; 6) consolidarea implicării comunității și societății civile în controlul tuberculozei prin abordarea centrată pe pacient [6]. Depistarea precoce a tuberculozei este o provocare pentru nivelul asistenței medicale primare și constituie un indicator fiabil al controlului tuberculozei la nivel național [8]. Depistarea persoanelor suspecte la

tuberculoză constă în aplicarea măsurilor medico-sanitare, care ar identifica bolnavul de tuberculoză, pentru inițierea promptă a tratamentului antituberculos și întreruperea lanțului epidemiologic. În dependență de modul de realizare, deosebim calea pasivă de depistare și calea activă de depistare [8-10]. Depistarea pasivă reprezintă examinarea pacienților cu simptome sugestive pentru tuberculoză: tuse persistentă mai mult de 2-3 săptămâni, expectorațiile mucoase sau mucopurulente, hemoptizie, dispnee progresivă, dureri toracice și a pacienților cu semne clinice ale sindromului de intoxicație: astenie, scădere în greutate, inapetență, febră sau subfebrilitate vesperală, transpirațiile nocturne. Medicul de familie efectuează evaluarea primară, apoi direcționează pacientul la serviciul specializat în pneumoftiziologie pentru investigare și stabilire a diagnosticului de tuberculoză. La persoanele simptomatice se efectuează obligatoriu examenul obiectiv, hemoleucograma, testarea la marcherii HIV, examenul microscopic al sputei pentru identificarea bacililor acido-alcoolo-rezistenți și testul molecular genetic cu identificarea mutației genei *rpoB* a *M. tuberculosis* responsabile de rezistența la rifampicină, cunoscut ca GeneXpert cu MTB/RIF, examenul bacteriologic cu testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase de linia întâi, examenul radiologic al cutiei toracice în două incidente și examinările paraclinice pentru alte organe și sisteme. Examinările suplimentare recomandate individual sunt fibrobronhoscopie, testul cutanat la tuberculină la copii (vârsta 0-18 ani), tomografia computerizată de înaltă rezoluție, rezonanța magnetică nucleară, explorări funcționale respiratorii și altele, conform indicațiilor medicale [8].

Depistarea activă este examinarea anuală a anumitor grupuri ale populației cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză și este condiția de bază ce asigură depistarea precoce a formelor limitate de tuberculoză pulmonară [9]. În condițiile epidemiologice actuale eficiența redusă a examenului radiologic în grupurile cu risc nu justifică cheltuielile financiare și eforturile logistice acordate pentru programele de screening activ, atât la nivel național, cât și municipal. În 2020 au fost programate pentru examinarea radiologică a cutiei toracice 185.384 pacienți din grupurile cu risc de îmbolnăvire și vigilență sporită, dintre care au fost examinați 80,4% [4]. Ponderea cazurilor noi depistate la examinarea radiologică a grupurilor cu risc de îmbolnăvire este foarte mică și nu depășește 1% [4]. Cercetările confirmă că cazurile de tuberculoză sunt diagnosticate mai frecvent în grupurile persoanelor cu condiții social-economice vulnerabile comparativ cu grupurile celor cu factori medico-biologici [11, 12]. Incidența tuberculozei în municipiul Chișinău depășește considerabil valoarea înregistrată la nivel național datorită complexității factorilor de risc sociali și epidemiologici identificați în mediul urban [12]. Ipoteza cercetării: identificarea factorilor de risc în contextul epidemiologic actual al tuberculozei, în municipiul Chișinău, permite stabilirea măsurilor de screening în grupurile de risc.

Scopul studiului a fost evaluarea impactului factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău.

Obiectivele studiului au fost:

- Studiarea particularităților generale, sociale și economice, epidemiologice și medico-biologice ale pacienților primar depistați (cazuri noi) și diagnosticați cu tuberculoză în municipiul Chișinău.
- Evaluarea managementului cazurilor și a particularităților rezultatelor examenelor de laborator ale pacienților primar depistați (cazurilor noi) și diagnosticați cu tuberculoză în municipiul Chișinău.
- Analiza tipului tratamentului antituberculos și rezultatele terapeutice finale.

Material și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, analitic, pe o serie cazuri, care a evaluat particularitățile biologice, sociale, economice și epidemiologice ale 380 pacienți cazuri noi cu tuberculoză, diagnosticați în perioada anului 2020 în municipiul Chișinău. Criteriile de includere în studiu au fost: pacient diagnosticat cu tuberculoză, caz nou (caz primar depistat), înregistrat în municipiul Chișinău, în perioada anului 01.01.2020 - 31.12.2020 la nivelul Asistenței Medicale Primare din municipiul Chișinău, investigat și tratat în subdiviziunile clinice ale Spitalului Municipal de Ftiziopneumologie a municipiului Chișinău și consimțământul informat semnat.

Criteriile de excludere: pacient diagnosticat cu tuberculoză, caz inclus în retratament, înregistrat în alte localități decât municipiul Chișinău, înregistrat în altă perioadă calendaristică decât a anului 2020 și în alte instituții medico-sanitare decât cele ale Asistenței Medicale Primare din municipiul Chișinău (sectoarele urbane și localitățile suburbane) și absența acordului informat semnat.

Ancheta studiului a inclus informații despre sex: (masculin/feminin), vârstă (distribuție în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), caracteristicile demografice (urban/rural), originea pacientului (cetățean al RM), statutul educațional (ultimul nivel al studiilor), statutul economic (angajat, neangajat, pensionat, invalid, student), asigurare medicală (prezența/absența), factorii de risc (vulnerabilitatea socială, contactul tuberculos, istoricul

de migrație și detenție, comorbiditățile), caracteristicile focarului tuberculos (statutul microscopic al pacientului), calea de depistare a pacientului, personalul medical implicat în managementul pacientului, caracteristicile imagistice: localizare, extensibilitate, destrucții parenchimotoase, localizări extrapulmonare, rezultatele examenului microbiologic (microscopia sputei, cultura pe mediile de cultură convenționale, testul molecular genetic de stabilire a rezistenței (GeneXpert MTB/Rifampicină), rezultatele testului de sensibilitate la medicamentele antituberculoase), regimul terapeutic, rata reacțiilor adverse, rezultatul final al tratamentului. Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național – 123 ”Tuberculoza la adulți” [7]. Diagnosticul tuberculozei a fost confirmat clinic, radiologic și microbiologic. Rezultatele au fost colectate din fișele de observație a pacientului și din sistemul de monitorizare SIMETB. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul Microsoft Excel XP. Sursele bibliografice au fost selectate în dependență de relevanța lor asupra temei de cercetare și anului publicației.

Rezultate

Distribuind pacienții în dependență de sex, a fost stabilită predominarea pacienților de sex masculin față de cei de sex feminin: 245 (64,5%) vs 135 (35,5%). Distribuind pacienții în grupuri conform vârstei am stabilit predominarea adulților față de copiii afectați: 361 (95%) vs 19 (5%) cazuri. Copii până la 1 an au fost 3 (0,8%) cazuri, adolescenți cu vârstă de 10-14 ani au fost 11 (2,9%) cazuri și cei cu vârstă de 15-18 ani – 5 (1,3%) cazuri. Deci, au predominat adulții – 361 (95,0%) cazuri comparativ cu copiii – 19 (5,0%) cazuri. Distribuind adulții în grupuri de vârstă am stabilit predominarea pacienților din grupul de vârstă 35-44 de ani – 90 (23,7%) cazuri, urmat de grupul de vârstă 25-34 de ani – 84 (22,1%) cazuri și de grupul de vârstă 45-54 de ani – 52 (13,7%) cazuri, 55-64 de ani – 51 (13,4%) cazuri și 18-24 de ani – 27 (7,1%) cazuri și peste 65 de ani – 57 (15,0%) cazuri. Sumând totalitatea pacienților adulți, a fost stabilită predominarea nesemnificativă a pacienților cu vârsta până la 44 de ani – 201 (52,9%) cazuri, comparativ cu 179 (47,1%)

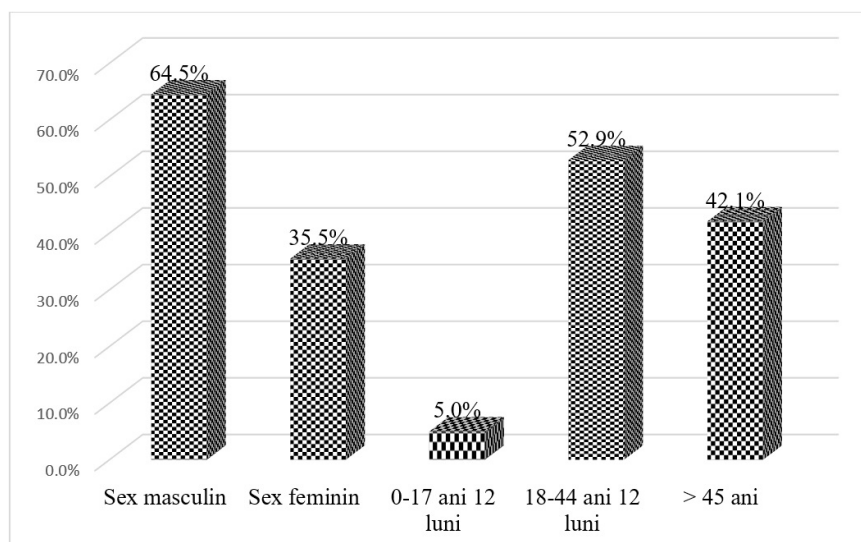


Figura 1. Distribuția în dependență de sex și vârstă

pacienți cu vârstă de peste 44 de ani. Copiii cu vârstă de până la 18 ani au constituit 19 (5%) cazuri. Adulții cu vârstă 18-44 ani au constituit 201 (55,7%) pacienți, comparativ cu 160 (44,3%) cazuri cu vârstă de peste 45 de ani din numărul total de pacienți adulți, și 52,9% vs 42,1% din numărul total de pacienți integrați în studiu, respectiv (Figura 1).

Evaluând statutul economic al pacienților selectați a fost stabilită o predominare a persoanelor angajate – 115 (30,3%) cazuri, urmate de 139 (36,6%) pacienți șomeri, urmate de 41 (10,8%) persoane pensionate. Studenții sau elevii au

constituit 34 (8,9%) cazuri, persoanele cu dizabilități au constituit 23 (6,1%) cazuri. Luând în considerație prezența asigurării medicale am stabilit predominarea pacienților asigurați – 241 (63,4%) cazuri față de cei neasigurați – 139 (36,6%) cazuri. Persoanele fără loc de trai (FLT), viză de reședință și, respectiv, fără acces la asistența medicală primară au constituit 59 (15,5%) cazuri. Pacienții reveniți de peste hotare și diagnosticați cu tuberculoză au constituit 36 (9,5%) cazuri (Figura 2).

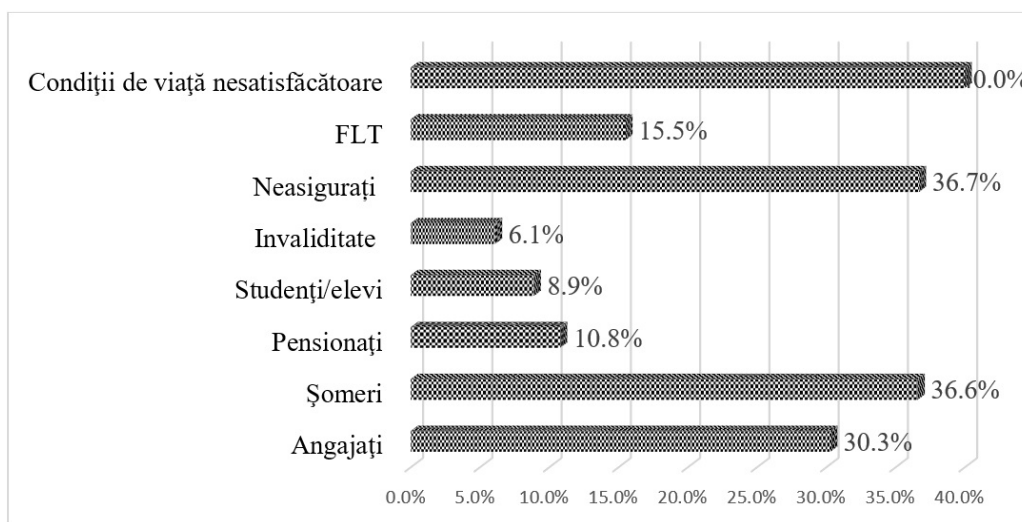


Figura 2. Distribuția în dependență de statutul social și economic.
Notă: FLT- fără loc de trai.

Grupurile sociale cu risc epidemiologic au fost formate din cei care au contactat cu bolnavii de tuberculoză – 86 (22,6%) cazuri, urmate de pacienții co-infecție HIV – 56 (14,7%) cazuri, urmate de pacienți cu diabet zaharat – 3 (0,8%) cazuri. Pacienții cu patologii psihice au constitui 27

(7,1%) cazuri. Alte patologii, decât cele incluse în grupurile cu risc de îmbolnăvire, au constituit 84 (22,1%). Pacienții cu deprinderi nocive cu impact morbid precum alcoolismul cronic au fost 23 (6,1%) și utilizatori de droguri intravenoase – 18 (4,7%) cazuri (Figura 3).

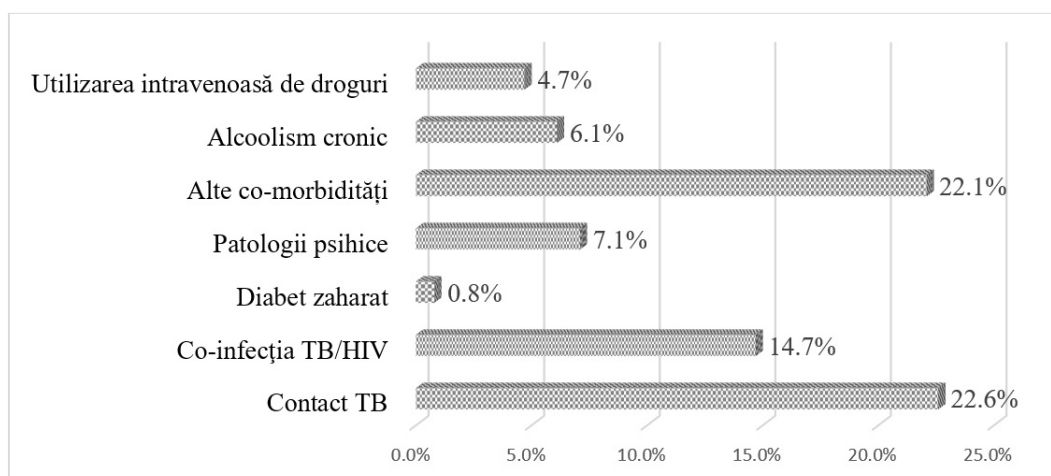


Figura 3. Distribuția în dependență de prezența comorbidităților

Evaluând nivelul de școlarizare, am constatat că studiile medii incomplete au fost identificate la 87 (22,9%) cazuri, urmate de 127 (33,4%) cazuri – cu studii medii complete, 93 (24,5%) cazuri – cu studii medii de specialitate (colegiu) și 45 (11,8%) cazuri – cu studii superioare.

Evaluând managementul cazului până la stabilirea diagnosticului de tuberculoză, am determinat că, pe cale pasivă, realizată de medicul de familie prin screening-ul persoanelor simptomatice, au fost depistate 117 (30,8%) cazuri, iar prin examinarea grupurilor cu risc de îmbolnăvire – 92 (24,2%)

cazuri. Pe cale pasivă realizată de specialist au fost depistați 57 (15,0%) pacienți și prin screening-ul activ a grupurilor cu risc de îmbolnăvire – 74 (19,5%) pacienți. S-au adresat direct la instituția specializată fiecare al zecelea caz – 40 (10,5%) pacienți. Rezultatul pozitiv al examenului microscopic prin colorația Ziehl-Neelsen a fost identificat la 66 (17,4%) și cultura pe mediile convenționale a fost pozitivă la 78 (20,5%)

cazuri. Testul molecular genetic GeneXpert MTB/RIF a fost pozitiv la 82 (21,6%) cazuri, inclusiv sensibil la rifampicină la 58 (15,3%) cazuri și rezistent la 24 (6,3%) cazuri din numărul total de pacienți, 70,7% și 29,3% cazuri, respectiv, din numărul total de pacienți cu rezultat pozitiv. Tuberculoza rifampicin rezistentă sau multidrog-rezistentă (TB RR/MDR) a fost confirmată la 33 (8,7%) cazuri (Figura 4).

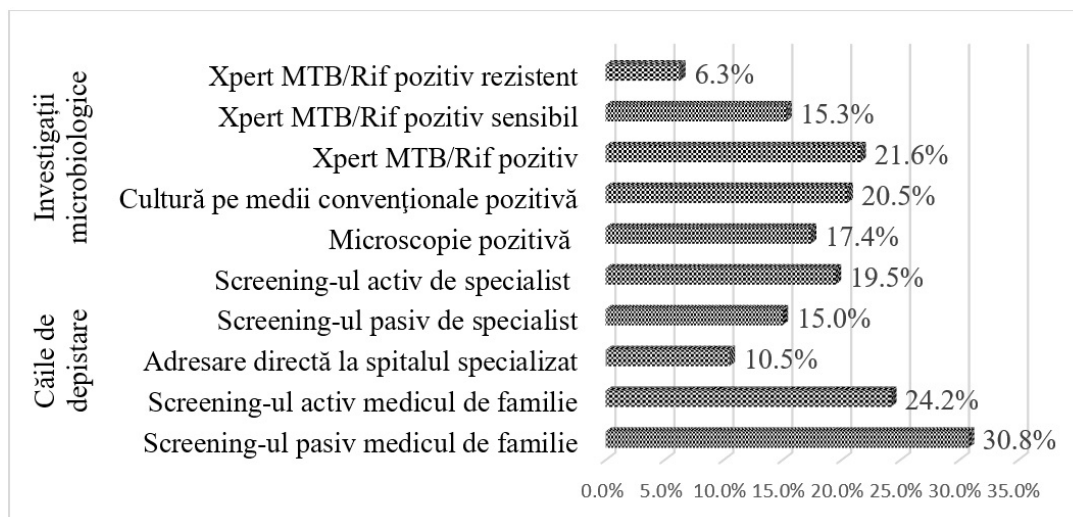


Figura 4. Distribuția în dependență de managementul cazului și rezultatele examenelor microbiologice

Evaluând particularitățile radiologice ale pacienților selectați și formele clinice diagnosticate, am stabilit că localizarea pulmonară a tuberculozei a fost constatată în 308 (81,1%) cazuri și extrapulmonară – în 72 (18,9%) cazuri. Din cadrul formelor pulmonare, tuberculoza pulmonară infiltrativă a fost diagnosticată la 279 (73,4%) bolnavi, tuberculoza diseminată – la 15 (3,9%) pacienți, tuberculoza fibrocavitară – la 4 (1,1%) cazuri, tuberculoza generalizată, inclusiv cu localizate pulmonară – la 5 (1,3%) cazuri și complexul tuberculos primar – la 5 (1,3%) copii. Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici a fost diagnosticată la 32 (8,4%) cazuri. Tuberculoza cailor aeriene a fost stabilită la 2 (0,5%) cazuri, inclusiv 1 caz la nivelul laringelui și 1 caz la nivelul bronhiilor. Pleurezia a fost diagnosticată în 15 (3,9%)

cazuri, tuberculoza pielii și a țesutului subcutanat – la 1 caz (0,3%), tuberculoza oculară – la 1 (0,3%) caz, tuberculoza intestinului – la 2 (0,5%) cazuri, localizări osoase sau la nivelul coloanei vertebrale – la 7 (1,8%) cazuri, tuberculoza ganglionilor limfatici periferici – la 6 (1,6%) cazuri și 6 (1,6%) cazuri au avut alte localizări. Destrucțiile parenchimotoase la nivelul unui singur plămân au fost stabilite la 154 (50,0%) cazuri și în ambii plămâni – la 87 (22,9%) cazuri, din numărul total de cazuri cu localizare pulmonară.

Tratamentul antituberculos a contribuit la finalizarea cu succes a tratamentului la 277 (71,1%) cazuri, au decedat 37 (12,1%) cazuri, au fost pierduți din supraveghere 33 (8,7%) pacienți, au evoluat cu eșec terapeutic 8 (2,1%) pacienți și continuă tratamentul 25 (6,6%) pacienți. Reacții adverse au

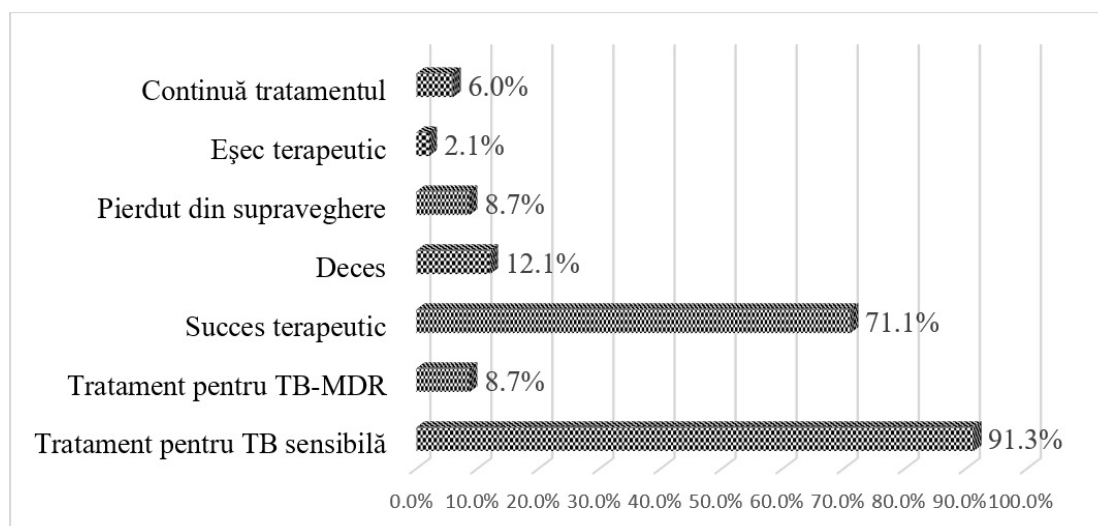


Figura 5. Distribuția în dependență de tipul tratamentului antituberculos și rezultatul terapeutic final

fost stabilite la 22 (7,1%) pacienți. Tratamentul video-asistat a fost aplicat la 16 (5,2%) pacienți. Rezultatele sunt expuse în figura 5.

Discuții

Considerând rezultatele expuse, am stabilit că, în pofida reducerii continue a indicatorilor tuberculozei în municipiul Chișinău, situația epidemiologică rămâne alarmantă. Rezultatele denotă că printre pacienții, cazuri noi, diagnosticați cu tuberculoză în anul 2000 în municipiul Chișinău, au predominat bolnavii de vârstă adultă (95% cazuri). Copii au fost diagnosticați în număr de 19 (5%) cazuri. Grupul de vârstă cel mai afectat a fost cel al adulților cu vârstă de până la 44 de ani (52,9% cazuri).

Pacienții cu statut socio-economic vulnerabil au constituit 69,7% cazuri, inclusiv șomerii – 30,3% cazuri și persoanele pensionate – 10,8% cazuri. Ponderea pacienților fără asigurare medicală a fost importantă – 36,6% cazuri, a nivelului demonstrând prezența barierelor financiare de acces în depistarea precoce a tuberculozei.

Absența studiilor sau redus de școlarizare a fost stabilit la fiecare al treilea pacient, fapt ce demonstrează necesitatea menținerii campaniilor de informare și de educare cu privire la promovarea sănătății în grupurile persoanelor social-vulnerabile, cu nivel scăzut de școlarizare.

Pacienții cu risc mixt, social și epidemiologic, au format o proporție mare: fiecare al șaptelea a fost fără loc stabil de trai sau boschetar și fiecare al zecelea a fost migrant revenit de peste hotare. Datele obținute reflectă impactul inaccesibilității la serviciile medicale ale pacienților, care fac parte din grupurile cu risc de îmbolnăvire.

Totalitatea pacienților care fac parte din grupurile cu risc de îmbolnăvire desemnate pentru screening-ul activ anual a constituit 43,7% cazuri, fapt ce denotă necesitatea fortificării screening-ului activ.

Rezultatele obținute demonstrează aportul negativ ai factorilor comorbizi: fiecare al șaptelea pacient a avut co-infecție HIV (14,7%), ceea ce depășește media pe republică (10% cazuri) și o pondere mică au constituit bolnavii cu patologii psihice și diabet zaharat.

Au predominat pacienții cu deprinderi nocive: cu alcoolism cronic – 6,1% cazuri și utilizatorii de droguri – 4,7% cazuri. Acest rezultat demonstrează necesitatea conlucrării mai intense cu serviciul narcologic pentru examinarea radiologică anuală a tuturor pacienților cu alcoolism cronic și narcomanie.

Examinarea suspectilor de către medicii de familie a fost realizată în proporție de 55% din cazuri. Specialiștii au fost implicați în depistarea a 34,5% din cazuri de tuberculoză. Rezultatele confirmă necesitatea îmbunătățirii depistării cazurilor pe cale activă prin intensificarea screening-ului grupurilor de risc.

Fiecare al cincilea pacient a fost microbiologic pozitiv, constituind, prin acest criteriu, focar epidemiologic cu risc înalt. De asemenea, fiecare al șaptelea a fost confirmat cu TB RR/MDR. Ambele criterii microbiologice: statutul de pacient bacilifer și TB RR/MDR confirmată indică necesitatea tratamentului în condiții de staționar.

Fiecare al zecelea caz s-a adresat la instituția specializată în ftziopneumologie, evitând alte instituții medico-sanitare. Datele denotă impactul prezenței barierelor administrative, financiare și logistice asupra accesibilității serviciilor de Asistență Medicală Primară a acestor pacienți.

Deși ponderea tuberculozei pulmonare a fost covârșitoare, fiecare al cincilea pacient a fost depistat cu tuberculoză cu localizare extrapulmonară.

Destrucții parenchimotoase la nivelul unui singur plămân au fost stabilite la fiecare al doilea pacient, iar la fiecare al treilea bolnav – în ambii plămâni. Acest rezultat demonstrează veridic depistarea tardivă a formelor de tuberculoză cu evoluție severă.

În consecință a condițiilor nefavorabile, succesul terapeutic a fost atins într-o proporție suboptimală (71,1% cazuri), fiind umbrat de o rată a mortalității de două ori mai mare (12,1% cazuri) față de media pe țară. De asemenea, înaltă a fost și rata pacienților pierduți din supraveghere și cu eșec terapeutic (10,8% cazuri).

Metoda contemporană de tratament video-asistat a fost implimentată într-o proporție redusă (5,2% cazuri) în pofida nivelului înalt de implementare a tehnologiilor informaționale multimedia în populația generală.

Limitele cercetării au fost determinate de suprapunerea acestuia cu evoluția pandemiei COVID-19.

Concluzii

1. Analiza dinamicii indicatorilor epidemiologici demonstrează o îmbunătățire apreciabilă a situației epidemiologice a tuberculozei.

2. Din categoria factorilor de risc socio-economici au predominat vulnerabilitatea social-economică la două treimi din pacienți și nivelul foarte redus de educație școlară la fiecare al zecelea pacient, care s-au reflectat asupra ponderii înalte a formelor severe și asupra rezultatului terapeutic nesatisfăcător.

3. Din categoria factorilor de risc epidemiologici au fost evidențiate grupurile pacienților dificil de accesat (persoanele fără loc de trai și persoanele migrante) serviciile medicale.

4. Din categoria factorilor de risc medico-biologici au predominat pacienții care trăiesc cu infecția HIV și cei cu deprinderi nocive cu impact morbid de tuberculoză (alcoolism și narcomanie), demonstrând complexitatea asocierii factorilor de risc și cauza ponderii înalte a pacienților cu rezultate nesatisfăcătoare la tratament.

5. Pacienții baciliferi la examenele microbiologice au fost fiecare al cincilea, cu destrucții parenchimotoase în ambii plămâni – fiecare al doilea și cu ambii plămâni afectați – fiecare al treilea și a demonstrat pericolul rezervorului de infecție tuberculoasă în populația generală.

6. A fost obținută o rată suboptimală de succes terapeutic (71,1% din cazuri), fiind mult sub 85,5% recomandată și rata de deces înaltă (12,1% din cazuri).

7. Impactul factorilor de risc enumerați la cazurile noi de tuberculoză, diagnosticate în municipiul Chișinău, s-a perceput asupra ponderii înalte a pacienților diagnosticați tardiv, cu evoluție severă a procesului tuberculos și rezultatelor reduse ale succesului terapeutic.

Recomandări practice

1. Pentru colaboratorii Asistenței Medicale Primare din municipiul Chișinău se recomandă a organiza depistarea precoce a suspecților la tuberculoză, luând în considerație structura grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire, ce predomină: persoanele contacte ale bolnavilor de tuberculoză, persoanele cu factori de risc sociali (șomeri, pensionați, studenți/elevi), fără loc de trai, migranți și pacienții cu factori de risc medico-biologici (boli asociate).

2. Pentru instituțiile medico-sanitare publice se recomandă investigarea radiologică sistematică (anuală sau mai frecvent, conform indicațiilor pacienților co-infecțați HIV,

pacienților cu patologii psihice, pacienților cu tulburări mentale asociate consumului de alcool sau droguri, diabet și persoanelor cu sechele post-tuberculoase.

3. A crește rata pacienților confirmați microbiologic, dat fiind faptul că rezistența medicamentoasă necesită obligator confirmarea pentru testul de sensibilitate cu scop de administrare a unui tratament adecvat conform spectrului de sensibilitate a *M. tuberculosis*.

4. A individualiza tratamentul antituberculos cu utilizarea metodelor centrate pe pacient și implementarea tehnologiilor multimedia pentru asigurarea complianței terapeutice.

Bibliografie

1. Ministerul Sănătății. Raport privind realizarea Hotărârii Guvernului nr. 886 din 06.08.2007 „Cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate”.
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Analiza strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 în Republica Moldova.; 2018.
4. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău; 2020.
5. Hotărârea Guvernului RM NR. 1160 din 20.10.2016, privind aprobarea Programul Național de Control al Tuberculozei pentru anii 2016-2020
6. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care, and control after 2015. Geneva: World Health Organization; 2014
7. Protocolul clinic național "Tuberculoza la adult". Chișinău, 2020.
8. Ghid "Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare", Chișinău, 2015.
9. Systematic screening for active tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013.
10. Malic A, Batir D, Lesnic E, Osipov T. Eficacitatea măsurilor anti-epidemice în focarele de tuberculoză în municipiul Chișinău. Sănătate publică, Economie și Management în Medicină. 2021;89(2):40-44.
11. Lesnic E, Tihon A, Tafuni O, et al. Tuberculosis characteristics and risk factors in urban compared with rural patients. The Moldovan Medical Journal. 2019;62(1):17-24.
12. Iavorschi C., Bolotnicova V. Brumaru A., et al. Utilizarea cartografierii și clasamentului localităților în aprecierea rezervorului infecției tuberculoase și abordarea sistemică în conduita și controlul situației epidemiologice a tuberculozei. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019; 3(63) 64-69

Recepționat – 14.12.2021, acceptat pentru publicare – 29.12.2021

Autor corespondent: Evelina Lesnic, e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Lesnic E, Malic A, Osipov T, Niguleanu A, Procopi S, Foiu D, Iavorschi C. Impactul factorilor de risc asupra incidenței tuberculozei în municipiul Chișinău [The impact of the risk factors on the incidence of tuberculosis in Chișinău]. *Arta Medica*. 2021;81(4):12-18.

REFERATE GENERALE



DOI: 10.5281/zenodo.5856927

UDC: 616.344-007.64-036.22-089

COMPLICAȚIILE DIVERTICULULUI MECKEL. REVISTA LITERATURII COMPLICATIONS OF MECKEL'S DIVERTICULUM. A REVIEW

Iurii Bazeliuc¹, d.ș.m., asistent universitar, **Alin Bour**¹, d.h.ș.m., profesor universitar

¹ Catedra Chirurgie nr.5, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul articolului a fost de a analiza datele din sursele existente de literatură, referitor la complicațiile diverticulului Meckel.

Material și metode. Au fost studiate un număr de publicații științifice ce prezintă informații referitoare la epidemiologie, anatomia diverticulului Meckel, complicații, inclusiv cele rare, tactica de tratament chirurgical al diverticulului Meckel, cu sau fără asocierea complicațiilor. În calitate de surse au fost utilizate publicații internaționale prin intermediul platformelor online Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite la căutare au fost: "Meckel diverticulum", "complications of Meckel's diverticulum", "treatment of Meckel's diverticulum".

Rezultate. Au fost identificate 30 publicații științifice ce relevă informații actuale referitor la tactica de tratament chirurgical al diverticulului Meckel necomplicat și însoțit de complicații.

Concluzii. Diverticulul Meckel se manifestă clinic la copii prin hemoragii gastro-intestinale, iar la adulți se manifestă prin semne clinice de inflamație sau ocluzie intestinală. Revizia porțiunii distale a ileonului este o manevră intraoperatorie obligatorie în cazurile când schimbările morfologice ale apendicelui nu corespund cu tabloul clinic de apendicită acută. Dacă în apendicele inflammat persistă schimbări morfologice certe, atunci diverticulul Meckel descoperit incidental, dar fără schimbări morfologice, nu trebuie înlăturat. Dacă schimbările morfologice în apendicele vermicular inflammat stârnesc dubii, diverticulul Meckel incidental depistat trebuie înlăturat obligator. Volumul tratamentului chirurgical al diverticulului Meckel este în raport direct cu particularitățile anatomice și a schimbărilor patofiziologice ale diverticulului Meckel: diverticuclectomia, este indicată când există o bază îngustă a diverticulului, și se efectuează similar apendicectomie; rezecția în clin se va efectua în cazul bazei largi a diverticulului și în absența mucoasei gastrice ectopice în această zonă; rezecția ileonului în bloc cu diverticulul se va efectua în cazurile de ectopie a mucoasei la baza diverticulului Meckel sau cu trecere a zonei de ectopie pe mucoasa ileonului.

Cuvinte cheie: diverticulul Meckel, complicațiile diverticulului Meckel, tratamentul diverticulului Meckel

Summary

Objectives. The purpose of the article was to analyze data from existing literature sources on the complications of the Meckel diverticulum.

Material and methods. A number of scientific publications have been studied that present information on the epidemiology, anatomy of the Meckel's diverticulum, its complications, including the rare ones, the tactical treatment of complicated and uncomplicated Meckel's diverticulum. International data bases have been used such as online sources Google Scholar and PubMed. Keywords used in the search were: "Meckel diverticulum", "complication of Meckel's diverticulum", "treatment of Meckel's diverticulum".

Results. 30 scientific publications show current information on surgical treatment tactics of complicated and uncomplicated Meckel's diverticulum.

Conclusions. Meckel's diverticulum is clinically manifested in children by gastrointestinal bleeding, and in adults by clinical signs of inflammation or intestinal obstruction. If certain morphological changes persist in the inflamed appendix, but absent inside Meckel's diverticulum discovered incidentally, the Meckel's diverticulum should not be removed. If the morphological changes in the inflamed vermicular appendix raise doubts, the incidental detected Meckel's diverticulum must be removed. The volume of surgical treatment of Meckel's diverticulum is directly related to the anatomical features and pathophysiological changes of Meckel's diverticulum: diverticuclectomy is indicated when there is a narrow base of the diverticulum, and is performed similarly to appendicectomy; the resection in the wedge will be performed in the case of the broad base of the diverticulum and in the absence of the ectopic gastric mucosa in this area; resection of the ileum in a block with the diverticulum will be performed in cases of ectopy of the mucosa at the base of the Meckel's diverticulum or passage of the ectopy area on the ileum mucosa.

Keywords: Meckel's diverticulum, complications of Meckel's diverticulum, treatment of Meckel's diverticulum

Introducere

Diverticulul Meckel este o anomalie congenitală, și reprezintă o prelungire tubulară, cu origine din peretele intestinului subțire, în apropiere de unghiul ileocecal. În absența complicațiilor, diverticulul Meckel nu prezintă manifestări clinice, fiind o raritate clinică, și poate fi depistat întâmplător pe parcursul unei laparotomii efectuate cu ocazia unei alte patologii a organelor cavității peritoneale sau fiind depistată incidental în timpul unor examinări instrumentale

ale cavității peritoneale. [1, 2] Importanța practică a acestei anomalii este în potențialul ei de fi sursa unor complicații, care se pot manifesta clinic. [3]. Particularitățile tabloului clinic și a tacticii de tratament a acestor complicații relativ rare este scopul prezentului studiu.

Material și metode

Au fost studiate 30 de surse științifice, care ne oferă informație despre epidemiologia, anatomia diverticulului



Figura 1. Diverticulul Meckel situat la o distanță de 40 cm de la unghiul ileocecal.

Meckel, tabloul clinic și principiile de tratament ale complicațiilor acestei patologii. În calitate de surse au fost utilizate bazele de date internaționale Google Scholar și PubMed. Cuvintele cheie folosite în căutare au fost: “Meckel’s diverticulum”, “complications of Meckel’s diverticulum”, “treatment of Meckel’s diverticulum”.

Rezultate

Date generale

Diverticulul Meckel a fost descris pentru prima dată de către Fabricus Hildanus, în anul 1650. Denumirea patologiei poartă numele anatomistului german Johann Friedrich Meckel (1781-1833), care a stabilit originea embriologică a acestuia [1, 4]. Din 1808 până în 1820, Meckel a publicat mai multe lucrări în care a descris această anomalie în detaliu și a demonstrat că acest diverticul apare ca urmare a dezvoltării anormale a embrionului. Aproape cu 100 de ani mai târziu, Salzer descoperă prezența mucoasei gastrice ectopice în diverticulul Meckel, iar Deetz demonstrează ulcerarea ileonului asociată prezenței diverticulului Meckel [1, 5]. Diverticulul Meckel este cea mai frecventă anomalie congenitală a tractului gastrointestinal și se întâlnește la aproximativ 2-3% de nou-născuți, atât la sexul feminin, cât și masculin. [1, 4, 6].

Diverticulul Meckel este un defect în formă de sac, al intestinului subțire, consecință a închiderii incomplete, doar în segmentul ombilical, a ductului omfalomezenteric (vitellin) și este situat la o distanță de 70-100 cm proximal de unghiul ileocecal, pe partea antimezenterică a ileonului (figura 1). În cazuri unice, diverticulul Meckel se poate afla pe partea mezenterică a ileonului, dar, în aceste cazuri rare, acesta poate fi mimat de chistul intestinal de dublicație [4]. Diverticulul Meckel se consideră a fi la o distanță nu mai mare de 2 metri de la valvula Baugine, în caz contrar acesta



Figura 2. Diverticulul Meckel cu lungimea de 10 cm, baza căruiă este situată pe partea antimezenterică, cu lățimea de 1,2 cm, vârful lui are formă sferică.

nu se include în definiția de diverticul Meckel (figura 2). Nouăzeci la sută din diverticuli Meckel se află la aproximativ 90 cm distanță de la valva ileocecală [5] și este considerat diverticul adevărat, dat fiind că include toate straturile peretelui intestinal [5, 7].

Diverticulul poate avea o formă conică sau cilindrică. Uneori capătul liber al acestuia poate avea formă clavată (figura 2). Lungimea diverticulului Meckel variază între 4-10 cm. Din punct de vedere anatomic, putem diferenția două tipuri: o formă ce presupune fixarea vârfului diverticulului la ombilic sau la baza mezoului ileonului cu o bandă de țesut conjunctiv, iar a doua formă – extremitatea liberă a diverticulului se află în cavitatea peritoneală [5, 6, 7]. Ocluzia intestinală este o complicație specifică formei fixate a diverticulului [8].

Din punct de vedere histologic, diverticulul Meckel repetă structura peretelui intestinal. În unele cazuri, în structura histologică a acestuia pot fi depistate insulițe de țesut ectopic: mucoasă gastrică (50%), duodenală, jejunală, colonică, hepatobiliară, pancreatică, tumori neuroendocrine secretante de hormoni (ACTH) sau endometriu [8]. Țesutul ectopic este situat preponderent la nivelul corpului și vârfului diverticulului lung, cu bază îngustă, și în orice regiune a diverticulului, inclusiv la baza acestuia, în cazul unui diverticul scurt cu baza lată [9].

Alimentarea sanguină a diverticulului este asigurată de o ramură a arterei mezenterice superioare, care poate fi solitară sau sub formă de mezou [9].

Există o corelație între prezența diverticulului Meckel și asocierea acestuia cu alte patologii congenitale. Se întâlnește de 6 ori mai des în atrezia esofagiană, de 5 ori mai des pe fundalul unor anomalii congenitale anorectale. La pacienții cu boala Crohn, diverticulul Meckel este depistat de 3 ori mai frecvent [10].

În medicina americană există așa numita lege a cifrei 2, cu referire la diverticulul Meckel, care reflectă următoarele: lungimea diverticulului de 2 inch, se află la o distanță de 2 picioare de la unghiul ileocecal, 2% din populație este purtătoare de diverticul, mai frecvent se observă la vârsta de 2 ani și este de 2 ori mai frecvent la bărbați [6].

Tabloul clinic al diverticulului Meckel necomplicat

Diverticulul Meckel necomplicat nu prezintă simptome clinice specifice și se poate manifesta clinic atunci când apar diverse complicații. Forma necomplicată a diverticulului Meckel poate fi depistată întâmplător în timpul unei laparotomii, care a fost efectuată cu o altă ocazie. Cu toate că simptomele clinice ale diverticulului Meckel se pot manifesta la orice vârstă, simptomele apar mai frecvent în copilărie [6].

Principii de tratament ale diverticulului Meckel necomplicat

Există unele controverse cu privire la tratamentul unui diverticul Meckel descoperit accidental în timpul intervenției chirurgicale. Unii chirurghi preferă să efectueze rezecția diverticuliilor la copii și adulți, deși patologia este asimptomatică, alți autori recomandă de a nu înlătura diverticulul Meckel care nu manifestă simptome clinice. Conform opiniei lui P. Stone și coaut., nu este necesar de rezecat diverticulul Meckel neschimat, dacă a fost descoperit accidental [7]. Diverticulul este rezecat obligator la pacienții vârstnici, asimptomatici, dacă palpator se determină o îngroșare a celui din urmă, deoarece un astfel de diverticul îngroșat poate avea o membrană mucoasă ectopică și, prin urmare, prezintă un risc mare de complicații. Prin urmare, diverticulul depistat incidental va fi înlăturat în următoarele cazuri: pacientul are peste 40 de ani; lungimea diverticulului este mai mare de 2 cm; diverticulul este inflamă; peretele său este îngroșat; există cordoane fibroase spre ombilic; diverticulul are o bază îngustă [7].

În formele destructive ale apendicitei acute, diverticulul Meckel descoperit incidental nu trebuie înlăturat, iar în formele nedestructive de apendicita acută, diverticulul Meckel trebuie înlăturat [11]. Alți autori recomandă înlăturarea diverticulului în toate cazurile când este depistat [12].

Complicațiile diverticulului Meckel

Complicațiile diverticulului Meckel se dezvoltă mai frecvent la copiii cu vârsta de 10 ani și adulții peste 30 de ani [13]. Diverticulul Meckel poate fi cauza următoarelor complicații: ulcer diverticular, hemoragie intestinală, diverticulită, ocluzie intestinală, hernii (herniile Littre), tumori, inclusiv și neoplastice. Genul masculin are un risc de 2-3 ori mai mare de a prezenta complicații. Cea mai frecventă complicație la copii este hemoragia (40%), urmată de ocluzia intestinală (30%), diverticulita (20%) și perforația diverticulară (10%) [13]. Adulții prezintă, de obicei, 2 complicații principale: diverticulită (20%) și ocluzie intestinală (40%) [13].

A. Johnston și T. Moore [3] menționează următoarea structură a complicațiilor diverticulului Meckel: hemoragii

– 20-30%; ocluzie intestinală – 20-25%; diverticulită – 10-20%; anomalii ale cordonului ombilical – mai puțin de 10%; neoplasme – 0,5-2,0%.

Influență asupra dezvoltării complicațiilor au următorii factori de risc: vârsta de până la 50 de ani, sexul masculin, lungimea diverticulului mai mare de 2 inch, tipul de mucoasă ectopică. Riscul de complicații crește semnificativ atunci când mai mulți factori sunt prezenți la o singură persoană [14].

Hemoragia provocată de ectopia mucoasei diverticulare este cea mai frecventă complicație la copii, dar se întâlnește destul de rar la adulți. La aproximativ 1/3 din pacienți epiteliul diverticulului Meckel aparține tipului glandular și este capabil să producă acid clorhidric, prin urmare, se pot dezvolta ulcere cronice, complicate cu perforație sau hemoragie. Unii autori menționează rolul patogenetic al bacteriei *Helicobacter pylori* în declanșarea hemoragiei din țesutul ectopic ce conține mucoasă de tip gastric [15]. Hemoragiile intestinale apar relativ rar și se stopează spontan.

Hemoragia cu punct de plecare din diverticulul Meckel reprezintă o hemoragie digestivă inferioară și se manifestă prin melenă când este de intensitate moderată sau rectoragie când hemoragia este de intensitate mare [15].

Scintigrafia cu izotopi (Technetium (Tc) 99m pertechnetate) este considerată „etalonul de aur” în diagnosticul diverticulului Meckel complicat cu hemoragie. Sensibilitatea diagnostică avansată a acestei metode se bazează pe faptul că, la 95% dintre pacienți, diverticulul conține mucoasă gastrică ectopică capabilă să acumuleze izotopul de Technetium. În normă, o concentrație mare de izotop este determinată în stomac și vezica urinară. Acumularea izotopului radioactiv în diverticul se observă în cadranul inferior drept al abdomenului. Precizia diagnosticului scintigrafic crește prin utilizarea pentagastrinei, care mărește capacitatea de absorbție a mucoasei gastrice sau a glucagonului pentru a inhiba motilitatea intestinală și a reține izotopul în diverticul [3, 15].

Angiografia ajută la determinarea localizării și intensității hemoragiei intestinale, ultrasonografia arată rămășițele ductului vitellin sau ale chisturilor sale [16], la examenul de tomografie computerizată (CT) este posibil de identificat o formațiune care se sfârșește orb la nivelul regiunii mezogastrice a abdomenului. Radiografia și ultrasonografia abdomenului sunt puțin informative în caz de hemoragie cu punct de reper din diverticulul Meckel.

Următorul pas în diagnosticul unui diverticul complicat cu hemoragie este laparoscopia, în special atunci când rezultate scintigrafice sunt negative și hemoragia continuă [17].

Tratamentul hemoragiei cu punct de origine din diverticulul Meckel nu se va limita doar la rezecția sectorală la baza lui, dar va include în zona de rezecție și porțiunea de ileon ce conține țesut gastric ectopic sau zone pe ulcerații [18].

Diverticulita

Una dintre cele mai frecvente complicații este diverticulita

(inflamația diverticulului), care apare la aproximativ 20% dintre pacienții cu diverticul Meckel. De regulă, acești pacienți sunt persoane în vârstă. Complicația se dezvoltă în principal în diverticuli cu baza îngustă. În astfel de diverticule se acumulează resturi alimentare, iar mai târziu se alătură o infecție bacteriană. Diverticulita se poate dezvolta și ca urmare a torsionii diverticulului și a întreruperii alimentării sanguine. Inflamația poate fi localizată numai în diverticul sau se poate răspândi în alte organe ale cavității abdominale [2, 13].

Diverticulita Meckel este, de regulă, imposibil de diferențiat clinic de apendicita acută, în special la pacienții adulți. Diverticulul Meckel nu prezintă semne clinice specifice. De regulă, diverticulita reprezintă o constatare incidentală intraoperatorie la un pacient operat cu diagnosticul de apendicită acută. Atunci când schimbările morfologice ale apendicelui nu corespund tabloului clinic de apendicită acută, este necesar de efectuat revizia la 1 metru de ileon, începând cu unghiul ileocecal, pentru a exclude un proces inflamator al unui posibil diverticul Meckel [2, 11].

CT este o metodă eficientă pentru evaluarea durerii abdominale. Scanarea CT este utilă pentru depistarea inflamației acute a diverticulului. De obicei, se identică o pungă oarbă cu punct de plecare din partea distală a ileonului, îngroșarea peretelui intestinal, prezența fistulelor enterocolice și enterovezicale [2].

Pacientul cu diverticulită acută Meckel necesită tratament chirurgical de urgență. Volumul operației poate varia de la o rezecție segmentară în formă de V, la baza diverticulului, sau o rezecție sectorală, în bloc cu diverticulul inflamă, cu anastomoză ileoileală. Rezecția ileonului cu anastomoză ileoileală este indicată atunci când procesul inflamator depășește limitele diverticulului, răspândindu-se pe peretele ileonului, sau când regiunea de țesut ectopic și ulcerațiile se răspândesc de pe mucoasa diverticulului pe mucoasa ileonului. În cazul când diverticulul Meckel are o bază îngustă, se poate recurge la o diverticulectomie simplă, cu invaginarea bontului diverticular în peretele ileonului, cu suturi în formă de pungă și zet [2, 14].

Ocluzia intestinală

Obstrucția intestinală este cea mai frecventă și gravă complicație a diverticulului Meckel la copii [19]. Factorii patogenetici ce pot declanșa ocluzia intestinală, la un pacient cu diverticul Meckel sunt următorii: invaginarea prin prolabarea diverticulului în lumenul ileonului; torsionarea intestinului subțire în jurul cordonului fibros care leagă diverticulul și ombilicul; prezența herniei Littre; formarea unui nodul între intestinul subțire și diverticulul Meckel; strangularea intestinului subțire în ligamentul mezodiverticular; obturare cu fecaliți, tumori sau bezoar [18]. Cea mai frecventă cauză a ocluziei intestinale la copiii, ce sunt purtători de diverticul Meckel, este invaginarea intestinală, fiind urmată de volvulusul intestinal și torsionarea diverticulului Meckel în jurul axei sale. Hernia strangulată Littre este o cauză rară de ocluzie intestinală la copii [20].

Tabloul clinic al ocluziei intestinale cu implicarea diverticulului Meckel, nu are semne clinice de ocluzie

intestinală specifice anume acestei patologii [19].

Ocluzia intestinală cu implicarea diverticulului Meckel necesită o intervenție chirurgicală urgentă. Volumul operației constă în eliminarea cauzei ocluziei intestinale (dezinvaginare, transecția cordonului fibros mezodiverticular sau diverticuloombilical, detorsionare) sau rezecția ileonului în bloc cu diverticulul Meckel [19].

Tumorile diverticulului Meckel

Majoritatea tumorilor diverticulului Meckel sunt descoperite întâmplător, sunt benigne, malignizarea este rară, cu o incidență de 0,5-3,2% [21, 22]. De regulă, sunt detectate tumori benigne (lipom, hamartom), rareori maligne (carcinoma, adenocarcinomă), care se manifestă clinic prin ocluzie intestinală, perforație sau hemoragie [23]. Carcinoidul este cea mai frecventă tumoare malignă a diverticulului Meckel cu o incidență de 33-44% din toate neoplazmele diverticulare, fiind urmată de leiomiom (18-25%), adenocarcinom (12-16%). Neoplazmele diverticulare rare: carcinom pancreatic, neoplasme mucinoase papilare intraductale, limfoamele și melanoamele. Adenocarcinomul diverticulului Meckel se dezvoltă din țesut heterotopic situat în diverticul, incluzând țesut pancreatic, duodenal, jejunal, colonic și mucoasa gastrică. Factorii ce contribuie la transformarea malignă a mucoasei gastrice ectopice nu sunt bine definiți, dar se cunoaște că mucoasa ectopica gastrică și intestinală are un potențial mai mare de malignizare decât mucoasa normală intestinală. Rolul bacteriei *Helicobacter pylori* în dezvoltarea proceselor maligne primare a diverticulului Meckel rămâne discutabil. Reiber și coaut. [24] au raportat un caz de adenocarcinom gastric asociat cu un alt focar primar în diverticulul Meckel. Ei au identificat multe bacterii *H. pylori* în adenocarcinomul joncțiunii gastro-esofagiene, dar nici o bacterie în țesutul neoplasic al diverticulului Meckel.

Simptomele tumorilor carcinoide intestinale se manifestă prin dureri abdominale periodice, hemoragii digestive, ocluzii intestinale sau prin așa-zisul sindrom carcinoide tipic. Sindromul carcinoide tipic se manifestă prin episoade de hiperemie ale tegumentelor, diaree, accese astmatice, hepatomegalie, dereglări ale sistemului cardiovascular. Prezența acestui sindrom este determinat de secreția excesivă de serotonină [25].

Este dificil de determinat o tactică standard în neoplazmele diverticulare, deoarece tumora malignă a diverticulului Meckel este o entitate rară, care, spre regret, este descoperită într-un stadiu avansat. În asemenea cazuri se încearcă rezecția intestinală în bloc cu diverticulul sau proceduri paliative, cum ar fi efectuarea unor anastomoze de ocolire a procesului malign sau o ileostomie urmată de chimioterapie paliativă și radioterapie. Prognosticul de supraviețuire în asemenea cazuri fiind rezervat [25].

Hernia Littre

În 1700, A. Littre a descris implicarea diverticulului Meckel în cazul unei hernii inghinale strangulate. Hernia Littre constituie 0,5% din numărul total de hernii strangulate. Mai frecvent se întâlnește în herniile strangulate inghinale

și femurale. Ischemia și necroza diverticulului Meckel apare mai repede decât a peretelui intestinal, din cauza alimentării sanguine mai dificile a diverticulului. În cazul unei hernii Littre strangulate, diverticulul Meckel trebuie rezecat în orice caz, indiferent dacă este viabil sau nu. Necesitatea rezecției diverticulului este motivată prin faptul că acest rudiment este lipsit, de obicei, de mezenter propriu, ia naștere de la marginea liberă a intestinului subțire și este slab alimentat cu sânge. Din această cauză, strangularea chiar pe termen scurt a diverticulului Meckel prezintă pericol de necroză. Înlăturarea diverticulului se poate efectua similar apendicectomiei sau prin rezecție sub formă de V la baza lui [26].

Alte complicații ale diverticulului Meckel

Diverticulul Meckel poate provoca patologii ombilicale (aproximativ 12%) – chisturi, fistule, corzi fibroase între diverticul și ombilic. În cazul unei fistule, mucusul intestinal este secretat pe pielea din jurul ombilicului, provocând iritații. Sunt descrise și fistule interne rare dintre diverticulul Meckel și apendice [27], și între diverticulul Meckel și vezica urinară [28]. În asemenea cazuri diverticulul inflammat aderă la organ, iar apoi procesul inflamator penetrează prin perete în lumenul organului cavitat.

Printre complicațiile extrem de rare ale diverticulului Meckel este descrisă în literatură medicală și un caz de formare a unei fistule enterourahocutanate la un pacient adult [29]. Grație diverticulitei și perforației diverticulului Meckel în chistul urachus, la pacientul adult au apărut eliminări fecaloide din fistula regiunii ombilicale.

Diagnosticul diferențial al diverticulului Meckel trebuie

efectuat cu: apendicită acută, boala Crohn, mesadenită și enterită, diverticulita cecului, chistul intestinal de dublicație. Chistul intestinal de dublicație poate fi situat în orice regiune a tractului digestiv, de la limbă până la anus, rareori comunică cu lumenul intestinal, dar poate avea în interior mucoasă ectopică [30].

Concluzii

1. Diverticulul Meckel se manifestă clinic la copii prin hemoragii gastro-intestinale, iar la adulți se manifestă prin semne clinice de inflamație sau ocluzie intestinală.

2. Revizia porțiunii distale a ileonului este o manevră intraoperatorie obligatorie în cazurile când schimbările morfologice ale apendicelui nu corespund cu tabloul clinic de apendicită acută.

3. Dacă în apendicele inflammat persistă schimbări morfologice certe, atunci diverticulul Meckel descoperit incidental, dar fără schimbări morfologice, nu trebuie înlăturat. Dacă schimbările morfologice în apendicele vermicular inflammat stârnesc dubii, diverticulul Meckel incidental depistat trebuie înlăturat obligator.

4. Volumul tratamentului chirurgical al diverticulului Meckel este în raport direct cu particularitățile anatomice și a schimbărilor patofiziologice ale diverticulului Meckel: diverticulectomia, este indicată când există o bază îngustă a diverticulului, și se efectuează similar apendicectomiei; rezecția în clin se va efectua în cazul bazei largi al diverticulului și în absența mucoasei gastrice ectopice în această zonă; rezecția ileonului în bloc cu diverticulul se va efectua în cazurile de ectopie a mucoasei la baza diverticolului Meckel sau cu trecere a zonei de ectopie pe mucoasa ileonului.

Bibliografie

1. Choi SY, Hong SS, Park HJ, Lee HK, Shin HC, Choi GC. The many faces of Meckel's diverticulum and its complications. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(2):225-231. doi:10.1111/1754-9485.12505
2. Lequet J, Menahem B, Alves A, Fohlen A, Mulliri A. Meckel's diverticulum in the adult. *J Visc Surg.* (2017) 154:253–9. doi: 10.1016/j.jvisurg.2017.06.006
3. Moore T, Johnston AO. Complications of Meckel's diverticulum. *Br J Surg.* 1976;63(6):453-454. doi:10.1002/bjs.1800630612.
4. Keese D, Rolle U, Gfroerer S, Fiegel H. Symptomatic Meckel's Diverticulum in Pediatric Patients—Case Reports and Systematic Review of the Literature. *Front Pediatr.* 2019;7:267. Published 2019 Jun 26. doi:10.3389/fped.2019.00267
5. Williams RS. Management of Meckel's diverticulum. *Br J Surg.* 1981;68(7):477-480. doi:10.1002/bjs.1800680712
6. Yahchouchy EK, Marano AF, Etienne JC, Fingerhut AL. Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg.* 2001;192(5):658-662. doi:10.1016/s1072-7515(01)00817-1
7. Stone PA, Hofeldt MJ, Campbell JE, Vedula G, DeLuca JA, Flaherty SK. Meckel diverticulum: ten-year experience in adults. *South Med J.* 2004;97(11):1038-1041. doi:10.1097/01.SMJ.0000125222.90696.038
8. Sharma RK, Jain VK. Emergency surgery for Meckel's diverticulum. *World J Emerg Surg.* 2008;3:27. Published 2008 Aug 13. doi:10.1186/1749-7922-3-27
9. Varcoe RL, Wong SW, Taylor CF, Newstead GL. Diverticulectomy is inadequate treatment for short Meckel's diverticulum with heterotopic mucosa. *ANZ J Surg.* 2004;74(10):869-872. doi:10.1111/j.1445-1433.2004.03191.x
10. Andreyev HJ, Owen RA, Thompson I, Forbes A. Association between Meckel's diverticulum and Crohn's disease: a retrospective review. *Gut.* 1994;35(6):788-790. doi:10.1136/gut.35.6.788
11. Ueberrueck T, Meyer L, Koch A, Hinkel M, Kube R, Gastinger I. The significance of Meckel's diverticulum in appendicitis—a retrospective analysis of 233 cases. *World J Surg.* 2005;29(4):455-458. doi:10.1007/s00268-004-7615-x
12. Cullen JJ, Kelly KA, Moir CR, Hodge DO, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Surgical management of Meckel's diverticulum. An epidemiologic, population-based study. *Ann Surg.* 1994;220(4):564-569. doi:10.1097/00000658-199410000-00014
13. Gandy J, Byrne P, Lees G. Neonatal Meckel's diverticular inflammation with perforation. *J Pediatr Surg.* 1997;32(5):750-751. doi:10.1016/s0022-3468(97)90024-5
14. García-Quijada García J, Bustamante Recuenco C, Carabias Hernández A, Valle Rubio A. Case report: Diverticulitis complicating a giant Meckel's diverticulum. *Int J Surg Case Rep.* 2019;65:209-212. doi:10.1016/j.ijscr.2019.10.074

15. Fich A, Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF. Does *Helicobacter pylori* colonize the gastric mucosa of Meckel's diverticulum?. *Mayo Clin Proc.* 1990;65(2):187-191. doi:10.1016/s0025-6196(12)65013-7
16. Samain J, Maeyaert S, Geusens E, Mussen E. Sonographic findings of Meckel's diverticulitis. *JBR-BTR.* 2012;95(2):103.
17. Lee KH, Yeung CK, Tam YH, Ng WT, Yip KF. Laparoscopy for definitive diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding of obscure origin in children. *J Pediatr Surg.* 2000;35(9):1291-1293. doi:10.1053/jpsu.2000.9299
18. Коровин СА, Дзядчик АВ, Аллахвердиев ИС, Зыкин АП, Соколов ЮЮ. Эффективность лапароскопических технологий у детей с дивертикулумом Меккеля. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016;6(4):28-36. (In Russ.) [Korovin SA, Dziadchik AV, Allahverdiev IS, Zykin AP, Sokolov Iulu. Effektivnost' laparoskopicheskikh tekhnologii u detei s divertikulom Mekkelia. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2016;6(4):28-36. (In Russ.)]
19. Шидиков ИХ. Острая кишечная непроходимость при дивертикуле Меккеля. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(1):38-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-38-41> [Shidakov IKh. Ostraia kishechnaia neprokhodimost' pri divertikule Mekkelia. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020;30(1):38-41. (In Russ.)]
20. Omole PW, Mujinga DT, Lubosha NA, Mujinga IMW, Ntanga DI. Occlusion intestinale sur diverticule de Meckel: à propos d'un cas [Intestinal occlusion due to Meckel's diverticulum: a case study]. *Pan Afr Med J.* 2019;32:117. Published 2019 Mar 13. doi:10.11604/pamj.2019.32.117.16523 (French)
21. Lorusso R., Forte A., Urbano V, et al. I tumori stromali del tenue a localizzazione meckeliana. A proposito di un'osservazione clinica [Small bowel stromal tumors in a "meckelian" location. About a clinical observation]. *Ann. Ital. Chir.* 2003;74(6):707-711. (Italian)
22. Morcillo Rodenas MA, Planells Roig M, García Espinosa R, et al. Neoplasias del divertículo de Meckel. A propósito de dos nuevos casos [Neoplasms of the Meckel diverticulum. Apropos of 2 new cases]. *Rev Esp Enferm Dig.* 1990;77(2):143-146. (Spanish)
23. Кургузов ОП, Надарая ВМ. Осложненные формы дивертикула Меккеля. *Хирургия.* 2009;4:27-32. (In Russ.) [Kurguzov OP, Nadaraia VM. Oslozhnennyye formy divertikula Mekkelia. Khirurgiia. 2009;4:27-32. (In Russ.)].
24. Rieber JM, Weinschel EH, Nguyen T, Sidhu GS, Bini EJ. Synchronous gastric adenocarcinomas in a patient with Meckel's diverticulum. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(1):78-80. doi:10.1097/00004836-200107000-00020
25. Grossmann I, Akkersdijk GJ. Carcinoid tumor in a Meckel's diverticulum: hypothesis on mutual embryological origin. *Int Surg.* 2003;88(1):41-46.
26. Lauschke H, Kaminski M, Stratmann H, Hirner A. Geschichte und Klinik der Littre-Hernie [Littre's hernia--clinical aspects and review of the history]. *Chirurg.* 1999;70(8):953-956. doi:10.1007/s001040050751 (German)
27. Yang PF, Chen CY, Yu FJ, et al. A rare complication of Meckel's diverticulum: a fistula between Meckel's diverticulum and the appendix. *Asian J Surg.* 2012;35(4):163-165. doi:10.1016/j.asjsur.2012.04.018
28. Hudson HM 2nd, Millham FH, Dennis R. Vesico-diverticular fistula: a rare complication of Meckel's diverticulum. *Am Surg.* 1992;58(12):784-786.
29. Hatipoglu S, Abdullayev R, Benioglu C, et al. Enterocutaneous Fistula Formation of Meckel's Diverticulum via the Urachal Cyst in an Adult Patient: A Case Report and Literature Review. *International Journal of Case Reports in Medicine.* 2014. doi: 10.5171/2014.419399
30. Sarioglu-Buke A, Corduk N, Koltuksuz U, Karabul M, Savran B, Bagci S. An uncommon variant of Meckel's diverticulum. *Can J Surg.* 2008;51(2):E46-E47.

Recepționat – 06.12.2021, acceptat pentru publicare – 30.12.2021

Autor corespondent: Iurii Bazeliuc, e-mail: iurii.bazeliuc@usmf.md

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Bazeliuc I, Bour A. Complicațiile diverticulului Meckel. *Revista literaturii* [Complications of Meckel's diverticulum. A review]. *Arta Medica.* 2021;81(4):19-24.



DOI: 10.5281/zenodo.5856940

UDC: 616.329-002.44-005.1-089-072.1

HEMORAGIILE DIGESTIVE SUPERIOARE DIN ULCERE ACUTE POSTLIGATURARE: IMPORTANȚA CLINICĂ ȘI OPORTUNITĂȚILE DE TRATAMENT ENDOSCOPIC (REVIUL LITERATURII)

ESOPHAGEAL BLEEDING FROM ACUTE POSTBANDING ULCERS: CLINICAL IMPORTANCE AND ENDOSCOPIC TREATMENT OPPORTUNITIES (LITERATURE REVIEW)

Andrei Șcureac, student-doctorand, asistent universitar

*Catedra Chirurgie generală-semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Chișinău, Republica Moldova*

Rezumat

Obiective. Hemoragia digestivă superioară din ulcerile esofagiene acute postligaturare este o complicație rară a bandării endoscopice, dar cu morbiditate și mortalitate crescută. Incidența acestui eveniment, raportată în literatură, variază mult: între 2,3% și 18%.

Factorii de risc pentru hemoragia digestivă superioară din ulcerile esofagiene sunt insuficient studiați. Aceasta ar putea fi cauzată de refluxul acidului gastric în esofagul inferior, ducând la expunerea la acid a ulcerului (ulcerelor) și a venei (venelor) subiacente. Explicațiile alternative includ alunecarea benzilor, infectarea ulcerelor și coagulopatia.

Până în prezent nu a fost formulată o clasificare bazată pe criterii clinice, endoscopice, sau care să asocieze aspectul endoscopic cu manifestările clinice. Recomandările de management terapeutic sunt sporadice sau chiar absente. Deci, obiectivul acestui reviu constituie analiza și sinteza literaturii disponibile privind etiologia, patogenia, clasificarea și tratamentul endoscopic al ulcerelor esofagiene acute postligaturare hemoragice.

Materiale și metode. S-a efectuat o căutare structurată în baza de date electronică, ținând cont de articole relevante, publicate în ultimii 10 ani. Literatura de profil a fost studiată pe platformele "PubMed", "NCBI", "HINARI", "Cochrane Library". A fost aplicat modul de căutare avansată, folosind cuvinte cheie în limba engleză ("postbanding upper digestive hemorrhage", "endoscopic bandage", "esophageal stenting", "postbanding ulcers", "severe liver disease").

Rezultate. Au fost evidențiate mai multe modalități de tratament endoscopic precum: obturarea cu adeziv tisular (cianoacrilat) sau complex fibrinic, injectarea de agenți sclerozanți (etoxisclerol), rebandare, montarea sondei Sengstaken-Blakemore, folosirea de *hemospay*, aplicarea endoclipselor (cele simple sau de tip OVESCO), montarea stentului de tip Danis. Nu au fost evidențiate revii sistematice sau meta-analize la acest subiect. Clasificarea cea mai potrivită a ulcerelor hemoragice acute postligaturare pare a fi cea a lui Jamwal-Sarin, bazată pe aspectul endoscopic al acestora și include 4 categorii: A, B, C și D. Fiecare tip a inclus ulcere cu sau fără benzi in situ. Tipul A a fost descris ca hemoragie activă din ulcer. Tipul B a fost caracterizat ca prelingere a sângelui din baza ulcerului/de sub cheag. Tipurile C și D sunt caracterizate prin baza pigmentată/cheag și respectiv baza curată.

Concluzii. Conduita minim invazivă a hemoragiei digestive superioare din ulcere acute postligaturare este controversată și nu este bine elucidată. Sunt necesare studii suplimentare pentru a standardiza abordarea endoscopică a acestei complicații. Stratificarea pacienților pe baza clasificării Jamwal – Sarin poate ajuta la precizarea rezultatelor tratamentului, independent de scorurile non-endoscopice (MELD, Child). Clasificarea ulcerelor hemoragice acute postligaturare după morfologia endoscopică poate direcționa strategiile de tratament și necesită validare suplimentară.

Cuvinte cheie: hemoragie digestivă superioară postligaturare, bandare endoscopică, stentare esofagiană, ulcere acute postligaturare

Summary

Objectives. Upper digestive hemorrhage from acute esophageal postbanding ulcers is a rare complication of endoscopic banding, but with high morbidity and mortality. The incidence of this event reported in the literature varies widely between 2.3% and 18%.

Risk factors are not well studied. They may be caused by reflux of gastric acid into the lower esophagus, leading to exposure of ulcer(s) and underlying vein(s) to the acid. Alternate explanations include slippage of bands, infection of ulcers, and coagulopathy that leads to increased bleeding.

Remarkably, there is no clinical or endoscopic classification based on the morphology of these lesions (ulcers), or which associates endoscopic appearance with clinical outcomes. Therapeutic management recommendations are absent or sporadic. So, the given objectives include a study of the available literature and data analyses pointed to the etiology, pathogenesis, practical classification and endoscopic treatment of the acute esophageal postbanding ulcers.

Materials and methods. A structured search was performed in the electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 10 years. The profile literature has been studied on "PubMed", "NCBI", "HINARI", "Cochrane Library" platforms. Advanced search mod was applied, using keywords in english ("postbanding upper digestive hemorrhage", "endoscopic bandage", "esophageal stenting", "postbanding ulcers", "severe liver disease").

Results. Several ways of endoscopic treatment were highlighted such as: filling with adhesive tissue (cyanoacrylate) or fibrin complex, injection of sclerosing agents (aethoxisclerol), rebanding, mounting the Sengstaken-Blakemore tube, heamospray usage, endoclips application (simple ones or OVESCO type), Danis type stent insertion. No systematic reviews or meta-analyses were found on this topic. The appropriate postbanding ulcers

classification seems to be the Jamwal-Sarin system, based on their endoscopic appearance in descending order as types A, B, C and D. Each type included ulcers with or without bands in situ. In type A, there was active spurting from the ulcer. Type B was characterized as active oozing from the ulcer. In type C, the ulcer appeared with a pigmented base or a visible clot. The type D ulcer had a clean base (white or yellow).

Conclusions. The minimally invasive conduit of acute postbanding ulcer bleeding is controversial and not well established. Further studies are required to standardize the endoscopic approach to this complication. Stratifying patients based on Jamwal-Sarin type can help predict outcomes, independent of the non-endoscopic (MELD, Child) scoring systems.

Classifying acute postbanding ulcers by endoscopic morphology may direct treatment strategies, and warrants further validation.

Keywords: postbanding upper digestive hemorrhage, endoscopic bandage, esophageal stenting, postbanding ulcers

Introducere

Boala hepatică cronică de orice etiologie poate duce la hipertensiune portală, evenimentul cheie care, la rândul său, se soldează cu formarea colateralelor portosistemice, inclusiv și a varicelor gastro-esofagiene. Creșterea presiunii portale este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea varicelor. Hemoragia digestivă superioară variceală este o complicație a hipertensiunii portale care pune viața în pericol. După datele studiului observațional, publicat de E. Cho și coaut. [1], la momentul diagnosticării cirozei hepatice, varicele sunt prezente la 30% din pacienții cu ciroză compensată și 60% dintre pacienții cu ciroză decompensată. La o treime dintre acești pacienți va surveni episod de hemoragie, cu o mortalitate intraspitalicească de aproximativ 50%. Din supraviețuitori, 70% vor prezenta hemoragie din nou în următorii 1-2 ani, cu o mortalitate de 20% pentru fiecare supraviețuitor care suportă hemoragie repetată [2-6].

Debutul hipertensiunii portale provoacă nu doar dezvoltarea varicelor gastro-esofagiene, dar și apariția altor complicații ale cirozei hepatice, cum ar fi ascita și encefalopatia. Terapia de reducere a hipertensiunii portale, tehnicile de resuscitare avansată, utilizarea terapiei antibacteriene în hemoragia variceală, au îmbunătățit evident rezultatele tratamentului hemoragiilor variceale. Însă bandarea endoscopică (BE) a varicelor hemoragice rămâne a fi în continuare terapia de primă linie. BE este considerată sigură și relativ inofensivă. Într-adevăr, complicațiile cel mai frecvent raportate sunt minore și tranzitorii: disfagie sau durere postligatură. De asemenea, în 1.9% au fost raportate și stricturi esofagiene [1, 3, 7-9].

Secvența schimbărilor morfologice după BE este bine descrisă și cunoscută – după strangularea varicelui cu bandă de cauciuc survine tromboza variceală cu diferite grade de necroză ischemică, provocând desprinderea benzii. Se formează un ulcer de mică adâncime, care se vindecă în 2-3 săptămâni prin dezvoltarea fibrozei în stratul submucos. La unii pacienți cu insuficiență hepatică severă (reflectedă prin scorurile MELD și Child), ulcerele au fost depistate chiar și în a patra săptămână după BE [1, 3, 10].

În caz de desprindere prematură a benzii de cauciuc, înainte de producerea trombozei variceale, apare hemoragie digestivă acută din ulcere postligaturare, care este o complicație rară a bandării endoscopice, dar cu morbiditate și mortalitate crescută. Incidența acestui eveniment, raportată în literatură, variază mult: între 2,3% și 18% [2, 4, 7]. Este sugerat că hemoragiile din ulcerele acute postligaturare pot fi cauzate de refluxul gastric în esofagul inferior, ducând la expunerea ulcerului(elor) și venei(elor) subiacente la

acid clorhidric. Explicațiile alternative includ alunecarea spontană a benzilor, infectarea ulcerelor și coagulopatia. Se indică riscuri crescute asociate cu numărul de benzi aplicate, dimensiunile varicelor, severitatea insuficienței hepatice sau dacă bandarea a fost efectuată de urgență.

Studiul retrospectiv efectuat de J. Polski și coaut. [11] a constatat că, deși ulcerul începe să se dezvolte la a patra zi după BE, majoritatea episoadelor de hemoragie au fost observate în zilele 10-13 (fapt probabil cauzat de procesul neovascularizării). J. Grothaus și coaut. [12] confirmă că hemoragiile după bandare endoscopică au fost marcate în jurul zilei a zecea după BE și au fost asociate pozitiv cu severitatea bolii hepatice (reflectat de scorul Child-Pugh), hipoalbuminemie și hipoprotrombinemie. Tot în acest studiu a fost menționată asocierea pozitivă dintre infecțiile bacteriene și frecvența cardiacă crescută cu hemoragii după BE, dar analizele univariate sau multivariate au determinat că aceste variabile nu sunt statistic semnificative [8, 11].

Clinic acest eveniment se manifestă prin semnele de recidivă a hemoragiei digestive superioare masive. După datele a lui S. Kundumadam și coaut. [9], 50% din pacienți s-au prezentat cu hematemeză, 27% – cu melenă, 18% – cu hematochezie și 5% – cu agravarea anemiei. Șaizeci și șapte la sută din pacienți au suportat hemotransfuzii (6,4 unități), 41% au primit transfuzii de masă trombocitară (1,7 unități), 43% și 16% – plasma proaspăt congelată și, respectiv, crioprecipitat [5, 9].

Au fost raportate diverse strategii de management pentru hemoragiile din ulcere postligaturare, cum ar fi plasarea tubului Sengstaken-Blakemore, rebandarea, scleroterapia, obturarea cu cianoacrilat, cliparea, instalarea stentului tip Danis, TIPS (Șunt Portosistemic Transjugular Intrahepatic), transplantul hepatic.

Nu au fost depistate studii prospective privind incidența, factorii de risc, clasificările validate, tactica de tratament cu rezultatele satisfăcătoare ale hemoragiei digestive superioare din ulcere acute postligaturare. Acest incident rămâne o provocare dificilă și nerezolvată pentru medicii endoscopiști, chirurghi, reanimatologi [1, 2, 4, 7, 8, 13].

Materiale și metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate după anul 2010, în baza electronică de date MEDLINE, folosind motorul de căutare PubMed și HINARI – program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare (în limba engleză) utilizați au fost: "Postbanding upper digestive hemorrhage", "endoscopic bandage", "esophageal stenting",

"postbanding ulcers", "severe liver disease". Au fost selectate articole originale, meta-analize, serii de cazuri relevante temei cercetate. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Au fost incluse lucrările științifice care au abordat etiopatogenia și tratamentul medical al cirozei hepatice. Au fost excluse articolele ce vizau operațiile deschise pentru hipertensiune portală și rezultatele acestora.

Rezultate și Discuții

Ca rezultat al studierii surselor bibliografice, au fost selectați factorii de risc clinici, de laborator, anatomici și endoscopici predictivi. De asemenea, clasificări bazate pe concordanța dintre tabloul endoscopic și strategiile de tratament ale ulcerelor acute postligaturare, care ar avea un impact asupra rezultatelor tratamentului pacienților cu această complicație.

Factori de risc. În studiul lor mar caz-control, G. Vanbiervliet și coaut. [7] menționează patru factori de risc independenți și anume: hemoragia digestivă variceală în anamneză, prezența esofagitei peptice, indicele APRI (raportul dintre AST și trombocite) mărit și indicele de protrombină scăzut, care sunt predictive pentru această complicație. Cu concluziile date nu este de acord E. Cho, care, la rândul său, elucidează într-un studiu de cohortă rolul altor factori independenți, cum ar fi scorul MELD (*model end stage liver disease*) >10, prezența varicelor gastrice și detașarea precoce a benzilor [1]. Ambii menționează rolul insuficienței hepatice ca factor predictiv negativ.

Un nou factor de risc, care nu a fost evaluat în studiile anterioare, a fost menționat de E. Cho și coaut. și anume varice gastrice concomitente de gr. III. Când ficatul devine cirotic și se dezvoltă hipertensiunea portală, fluxul de sânge devine retrograd și este direcționat în venele gastrice scurte, provocând formarea varicelor gastrice. După BE, volumul și presiunea portală crescută se compensează de alte segmente ale colateralelor până când ulcerarea indusă de BE se vindecă. Cu toate acestea, atunci când există varice gastrice cu flux sanguin retrograd și presiune ridicată în vena splenică, compensarea nu poate avea loc în mod corespunzător, iar volumul sanguin și presiunea restantă în varicele esofagiene pot duce la hemoragie din ulcerarea acute postligaturare (HUP).

În studiul retrospectiv, M. Sinclair atestă că cele mai mari rate ale hemoragiei din ulcerarea acute postligaturare au fost observate după BE urgente, pentru care intervenția a fost inevitabilă, scorul MELD fiind factorul de risc predominant [14]. Esofagita de reflux, după părerea autorului, necesită investigații suplimentare, fiind factor de risc potențial modificabil.

O descoperire interesantă a fost descrisă de E. Duenas și coaut. în studiul lor retrospectiv, care a demonstrat asocierea HUP cu prezența adenocarcinomului hepatocelular. S-a estimat un risc de până la 8 ori mai mare de a dezvolta HUP în astfel de cazuri [4]. Există puține informații despre acești pacienți în literatură, deoarece aceștia sunt excluși din majoritatea studiilor. Tot în acest studiu se evidențiază rolul dozei totale de β -blocatori (propranolol), ca factor de risc

independent.

Tot E. Duenas menționează că un număr mai mare de benzi utilizate în prima sesiune de bandare a fost asociat cu un risc mai mare de HUP, ce este în concordanță cu studiile anterioare [4]. Petrasch și coaut. au raportat că pacienții cu HUP au fost tratați cu un număr mai mare de benzi în comparație cu pacienții fără această complicație [8]. Acest lucru este susținut de F. Ramirez și coaut., care arată că plasarea a mai mult de 6 benzi pe o ședință nu influențează la reducerea riscului de hemoragie repetată, recurență a varicelor sau mortalitate [15].

În mai multe studii, infecția bacteriană a fost raportată ca un factor de risc de hemoragie repetată după BE. În studiul lui G. Vanbiervliet cu coaut. [7] mortalitatea mai ridicată se explică prin rata scăzută de profilaxie cu antibacteriene, care este, de fapt, recomandată în BE. Antibioterapia a fost aplicată în timpul procedurii inițiale de BE în doar 62% de cazuri (în special la începutul studiului), deoarece șapte din unsprezece pacienți care au decedat nu au primit antibioterapie profilactică. Cu toate acestea, K. Jamwal și coaut. nu indică corelație pozitivă între infecția bacteriană și HUP [2].

Corelația dintre dimensiunile ulcerelor postligaturare și utilizarea gastroprotectoarelor și inhibitorilor de pompă protonică (IPP) a fost raportată în două studii randomizate [5, 9]. Utilizarea sucralfatului după BE este o practică obișnuită. M. Sakr și coaut. au demonstrat în studiul lor randomizat controlat că aportul de sucralfat a fost asociat cu ulcere de dimensiuni mai mici și risc mai mic de HUP [10]. Un alt studiu randomizat, realizat de N. Shaheen și coaut., a arătat că la pacienții cărora li s-a administrat IPP, la 2 săptămâni după BE, dimensiunea ulcerelor a fost mai mică decât la cei care nu au primit medicamentul IPP [5]. Cu toate acestea, ratele generale de complicații și rezultatele în cele două grupuri au fost identice. Deși aceste studii au concluzionat că aplicarea separată a gastroprotectoarelor (fie de sucralfat, fie inhibitori ai pompei protonice) pot scădea rata HUP, nu există nici un studiu privind utilizarea lor combinată.

Severitatea cirozei hepatice (clasa Child C, scorul MELD >10) este un factor important și unanim recunoscut în apariția acestei complicații hemoragice.

În studiul lui E. Cho, rata mortalității după hemoragiile din ulcerarea postligaturare acute a fost de 27,3%, ceea ce este semnificativ mai mare decât rata mortalității de 3,6% înregistrată la pacienții fără HUP [1]. Acest rezultat a fost similar cu cel obținut de M. Sinclair și coaut. [14] (28%), dar mai mic decât în alte rapoarte: 32,6% în studiul lui K. Jamwal cu coaut. [2] și 52% în raportul lui G. Vanbiervliet și coaut. [7] În studiul realizat de M. Sinclair și coaut., nu au fost utilizate antibiotice cu scop profilactic [1, 7, 14]. În același timp, în studiul realizat de G. Vanbiervliet și coaut., cauza decesului la majoritatea pacienților a fost sepsisul, iar acest lucru a fost explicat prin rata scăzută de utilizare profilactică a antibioticelor [4, 7, 8, 16].

Strategii de tratament. Au fost propuse diverse strategii de management pentru HUP, cum ar fi tratament farmacologic, plasarea sondei Sengstaken-Blakemore, rebandarea endoscopică, endocliparea, scleroterapia, injectarea

de trombină umană, aplicarea de *hemospay*, coagularea cu argonplasmă, obturarea cu cianoacrilat și adeziv fibrinic, instalarea stentului de tip Danis, TIPS, în unele cazuri și transplant hepatic [1, 2, 5, 13, 17]. K. Jamval, în studiul său retrospectiv, propune gestionarea hemoragiilor din ulcere acute postligaturare în funcție de clasificarea endoscopică elaborată, care conține 4 grupuri: A, B, C și D. Fiecare tip a inclus ulcere cu sau fără benzi in situ. Tipul A a fost descris ca hemoragie activă din ulcer. Tipul B a fost caracterizat ca prelingere a sângelui din baza ulcerului/de sub cheag. Tipurile C și D sunt caracterizate prin baza pigmentată/cheag și, respectiv, baza curată [2].

Tipurile de ordin superior (A și B) sunt asociate cu rata mai mare de mortalitate. În baza experienței sale, autorii K. Jamval și coaut. [2] propun un algoritm pentru managementul HUP, în care, atât datele endoscopice, cât și stadiul cirozei hepatice, ar trebui luat în considerare.

Dacă ulcerul se include în tipul endoscopic A sau B și boala hepatică este severă (MELD > 24 și scor Child > 8), atunci șansele de răspuns pozitiv la metodele convenționale (obturare, rebandare, stentare) la acești pacienți sunt scăzute. Probabilitatea rezultatelor pozitive la terapiile convenționale va fi mai mare la pacienții la care ciroza se include în clasa A sau B (după Child), chiar dacă stadiul endoscopic va fi A sau B [1, 8].

Este interesantă experiența lui O. Cahyadi și coaut, care raportează un caz clinic de tratament endoscopic prin aplicarea endoclipsei de tip OVESCO (over the scope) în hemoragia recidivantă din ulcer acut postligaturare, inițial tratată cu succes prin procedură TIPS [3].

În studiul retrospectiv cel mai recent, realizat de Z.

Zhang cu coaut. este analizată posibilitatea utilizării preparatelor de aluminiu în tratamentul standard după bandarea endoscopică, rezultatele fiind destul de convingătoare: incidența hemoragiilor acute postligaturare în grupul pacienților tratați cu preparatele de aluminiu fiind semnificativ mai mică decât cea din grupul standard (2,39% și 7,48% respectiv) [18].

Concluzii

Hemoragia digestivă superioară din ulcerele acute după bandare endoscopică este o complicație rară, dar potențial fatală. Pacienții cu funcție hepatică deficitară, carcinom hepatocelular și cu o doză mică de β-blocatori, prezintă un risc mai mare de HUP. Atât severitatea bolii hepatice, cât și aspectul morfologic al ulcerului, sunt asociate cu rezultatele tratamentului pe termen scurt și pe termen lung. Aspectul morfologic și endoscopic (clasificarea Jamval) al ulcerelor poate să determine eficacitatea tratamentului la acești pacienți, independent de scorul MELD și clasa Child. Prezența hemoragiei active sau a cheagului aderent este asociată cu eșecul tratamentului sau chiar deces. În aceste cazuri, ar trebui luat în considerare un tratament mai agresiv, cum ar fi plasarea TIPS. Este interesantă și promițătoare tactica de aplicare a endoclipselor de tip OVESCO.

La pacienții cu factori de risc și probabilitate mai mare de HUP, tratamentul farmacologic cu B-blocatori ca profilaxie primară poate fi o strategie mai inofensivă decât BE. Când BE este inevitabilă, pacienții trebuie observați pentru semne de HUP timp de 3 săptămâni.

Alte studii prospective sunt necesare pentru a standardiza abordarea endoscopică a acestei complicații.

Bibliografie

1. Cho E, Jun CH, Cho SB, et al. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: What are the risk factors and treatment strategies?. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e7157. doi:10.1097/MD.0000000000007157
2. Jamwal KD, Maiwall R, Sharma MK, Kumar G, Sarin SK. Case Control Study of Post-endoscopic Variceal Ligation Bleeding Ulcers in Severe Liver Disease: Outcomes and Management. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(1):32-39. doi:10.14218/JCTH.2018.00059
3. Cahyadi O, Caca K, Schmidt A. Over-the-scope clip is an effective therapy for postbanding ulcer bleeding after initially successful transjugular intrahepatic portosystemic shunt therapy. *Endoscopy*. 2017;49(10):E258-E259. doi:10.1055/s-0043-115890
4. Dueñas E, Cachero A, Amador A, et al. Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: Risk factors and prognosis. *Dig Liver Dis*. 2020;52(1):79-83. doi:10.1016/j.dld.2019.06.019
5. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2005;41(3):588-594. doi:10.1002/hep.20593
6. Mishin I, Dolghii A. Early spontaneous slippage of rubber bands with fatal bleeding: a rare complication of endoscopic variceal ligation. *Endoscopy*. 2005;37(3):275-276. doi:10.1055/s-2005-861000
7. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(2):225-232. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04331.x
8. Petrasch F, Grothaus J, Mössner J, Schiefke I, Hoffmeister A. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:5. Published 2010 Jan 15. doi:10.1186/1471-230X-10-5
9. Kundumadam S, Phatharacharukul P, Reinhart K, et al. Bleeding After Elective Interventional Endoscopic Procedures in a Large Cohort of Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(12):e00288. Published 2020 Dec 17. doi:10.14309/ctg
10. Sakr M, Hamed W, Gafaary ME, El-Folly R, El-Hamamsy M. Role of sucralfate in promoting healing of post band variceal ulcer. *Advances in Natural Science*. 2011;4:7-14. doi: 10.3968/j.ans.1715787020110402.125
11. Polski JM, Brunt EM, Saeed ZA. Chronology of histological changes after band ligation of esophageal varices in humans. *Endoscopy*. 2001;33(5):443-447. doi:10.1055/s-2001-14259
12. Grothaus J, Petrasch F, Zeynalova S, Mössner J, Schiefke I, Hoffmeister A. Risk factors for bleeding complications after endoscopic variceal ligation therapy. *Z*

- Gastroenterol. 2010;48(10):1200-1206. doi:10.1055/s-0029-1245435
13. Van Vlierberghe H, De Vos M, Hautekeete M, Elewaut A. Severe bleeding following endoscopic variceal ligation: should EVL be avoided in Child C patients?. *Acta Gastroenterol Belg.* 1999;62(2):175-177.
 14. Sinclair M, Vaughan R, Angus PW, et al. Risk factors for band-induced ulcer bleeding after prophylactic and therapeutic endoscopic variceal band ligation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(8):928-932. doi:10.1097/MEG.0000000000000387
 15. Ramirez FC, Colon VJ, Landan D, Grade AJ, Evanich E. The effects of the number of rubber bands placed at each endoscopic session upon variceal outcomes: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1372-1376. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01211.x.
 16. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut.* 2008;57(6):814-820. doi:10.1136/gut.2007.137489.
 17. Gutsu E, Dolghii A. Endoscopic injection of adrenaline and human thrombin for upper gastrointestinal hemorrhage. *Endoscopy.* New York. 1999;31(Suppl 1):31.
 18. Zhang ZL, Peng MS, Chen ZM, Long T, Wang LS, Xu ZL. Effect of aluminum phosphate gel on prevention of early rebleeding after ligation of esophageal variceal hemorrhage. *World J Gastrointest Surg* 2021;13(12):1651-1659. doi:10.4240/wjgs.v13.i12.1651

Recepționat – 27.12.2021, acceptat pentru publicare – 31.12.2021

Autor corespondent: Andrei Șcureac, e-mail: silicontree@mail.ru

Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Șcureac A. Hemoragiile digestive superioare din ulcere acute postligaturare: importanța clinică și oportunitățile de tratament endoscopic (reviul literaturii) [Esophageal bleeding from acute postbanding ulcers: clinical importance and endoscopic treatment opportunities (literature review)]. *Arta Medica.* 2021;81(4):25-29.

PROTOCOALE CLINICE**TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ LA ADULT****PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL****PCN-331**

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 20.06.2018, proces verbal nr.3

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.882 din 11.07.2018 cu privire la aprobarea Protocolului clinic Național „Tromboza venoasă profundă la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Eugen Guțu	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Dumitru Casian	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Vasile Culiuc	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Marcel Sochircă	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Florin Bzovii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ghenadii Curocichin	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Diana Grosu-Axenti	Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT****PREFAȚĂ****A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**

- A.1. Diagnosticul: Tromboza venoasă profundă (TVP)
- A.2. Codul bolii (CIM 10)
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului
- A.6. Data următoarei revizuirii
- A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului
- A.8. Definițiile folosite în document
- A.9. Informația epidemiologică
- A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

B. PARTEA GENERALĂ

- B.1. Nivel de asistență medicală primară
- B.2. Nivel de asistență medicală de urgență
- B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
- B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic al TVP a membrelor inferioare la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≥ 2 puncte (TVP probabilă)

C.1.2. Algoritm de diagnostic al TVP la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≤ 1 punct (TVP improbabilă)

C.1.3. Algoritm de tratament al TVP

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

C.2.2. Fiziopatologia

C.2.3. Conduita pacientului cu TVP

C.2.3.1. *Anamneza, acuzele, simptomatologia*

C.2.3.2. *Manifestările clinice*

C.2.3.3. *Investigațiile paraclinice*

C.2.3.4. *Criteriile de spitalizare*

C.2.3.5. *Tratamentul inițial al TVP*

C.2.3.5.1. *Tratamentul anticoagulant inițial*

C.2.3.5.2. *Tratamentul inițial endovascular (tromboliza farmacologică și farmacomecanică, plasarea de cava-filtru) și chirurgical al TVP*

C.2.3.5.3. *Tratamentul anticoagulant de durată și tratamentul anticoagulant extins*

C.2.4. Particularitățile tratamentului TVP la categorii speciale de pacienți

C.2.5. Profilaxia primară și secundară

C.2.6. Supravegherea pacienților cu TVP după finalizarea tratamentului anticoagulant

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară

D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de asistență medicală de urgență

D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator

D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Anexa 1. Ghidul pacientului cu TVP

Anexa 2. Fișa standardizată pentru auditul medical bazat pe criterii în tromboza venoasă profundă

BIBLIOGRAFIE

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ACI	Anticoagulante indirecte
ALT	Alanin aminotransferază
AMP	Asistență medicală primară
AMU	Asistența medicală de urgență
AST	Aspartat aminotransferază
AȘM	Academia de Științe a Moldovei
CIM	Clasificatorul Internațional al Maladiilor
CT	Tomografia computerizată
DASH	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>D - D-dimer, A - age, S - sex, H - hormone use, eng.</i>)
ECG	Electrocardiografie
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay, eng.</i>
EP	Embolismul pulmonar
HAS-BLED	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>H - hipertension, A - abnormal function, S - stroke, B - bleeding, L - labil INR, E - elderly, D - drugs, eng.</i>)
HERDOO	Abrevierea criteriilor utilizate în scor (<i>H - hyperpigmentation, E - edema, R - redness, D - D-dimer, O - old, O - obese, eng.</i>)
HIT	Trombocitopenia indusă de heparina (<i>Heparin induced thrombocytopenia, eng.</i>)
HMMM	Heparina cu masă moleculară mică
IMSP	Instituția medico-sanitară publică
INR	<i>International normalized ratio, eng.</i>
i/v	Intravenos
LEfT	<i>Left limb, edema, first trimester, eng.</i>
LET	<i>Lower extremity thrombosis, eng.</i>
MSMșiPS	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
MHz	Megahertz
NOS	Nespecificat / necalificat
O	Obligativ
OD	Obligativ dacă este disponibil
PCN	Protocolul clinic național
PERC	<i>Pulmonary Embolism Rule-out Criteria, eng.</i>
PESI	<i>Pulmonary Embolism Severity Index, eng.</i>
PESIs	<i>Pulmonary Embolism Severity Index - simplified, eng.</i>
PSA	<i>Prostate specific antigen, eng.</i>
R	Recomandabil
RAINS	Remediile antiinflamatorii non-steroidiene
RIETE	Registrul computerizat al bolilor tromboembolice (<i>Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica</i>)
RM	Republica Moldova
rtPA	<i>Recombinant tissue plasminogen activator, eng.</i>
SPT	Sindromul posttrombotic
s/c	Subcutanat
TTPA	Timpul de tromboplastină parțial activat
TVP	Tromboza venoasă profundă
UPU	Unitatea de primire urgentă
USG	Ultrasonografia
USG-C	Ultrasonografia compresională
USG-DD	Ultrasonografia Doppler-duplex
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Acest protocol a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMșiPS RM), constituit din specialiștii Catedrei Chirurgie Generală și Semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind diagnosticul și tratamentul trombozei venoase profunde la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale, reieșind din asigurarea tehnico-materială a fiecărei instituții. La recomandarea MSMșiPS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Tromboza venoasă profundă (TVP)

Exemple de diagnostic de lucru (la nivelul AMU, UPU):

1. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng.
2. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng. Șoc. Embolism pulmonar?
3. Tromboza venoasă profundă a membrului superior drept.

Exemple de diagnostic clinic:

1. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET II.
2. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET IV. Phlegmasia albastră.
3. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET III. Embolism pulmonar acut cu risc înalt.
4. Tromboza venoasă profundă a membrului inferior stâng, tip LET II. Tromb flotant în vena femurală comună. Trombofilie ereditară (deficit de antitrombina III).
5. Tromboza venoasă profundă a membrului superior stâng.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

Bolile venelor, vaselor limfatice și ganglionilor limfatici, neclasificate altundeva (I80-I89)

I80 Flebita și tromboflebita

- I80.1 Flebita și tromboflebita venei femurale
- I80.2 Flebita și tromboflebita altor vase profunde ale extremităților inferioare
 - Tromboza unei vene profunde NOS
- I80.3 Flebita și tromboflebita extremităților inferioare, nespecificată
 - Embolia sau tromboza extremităților inferioare NOS
- I80.8 Flebita și tromboflebita cu alte localizări
- I80.9 Flebita și tromboflebita cu localizare nespecificată

I82 Embolia și tromboza altor vene

- I82.2 Embolia și tromboza venei cave
- I82.3 Embolia și tromboza venei renale
- I82.8 Embolia și tromboza altor vene specificate
- I82.9 Embolia și tromboza unor vene nespecificate
 - Embolia venei NOS
 - Tromboza (vena) NOS

O22 Complicații venoase în sarcină

- O22.3 Flebotromboza profundă în sarcină
 - Tromboza venoasă profundă, antepartum
- O22.8 Alte complicații venoase în sarcină
- O22.9 Complicația venoasă în sarcină, nespecificată
De gestație:
 - flebita NOS
 - flebopatia NOS
 - tromboza NOS

O87 Complicații venoase în timpul lăuziei

- O87.1 Flebotromboza profundă în timpul lăuziei
 - Tromboza venoasă profundă, postpartum
 - Tromboflebita pelviană, postpartum
- O87.9 Complicația venoasă în timpul lăuziei, nespecificate
Puerperală:
 - flebita NOS
 - flebopatia NOS
 - tromboza NOS

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie).
- Asistența medicală urgentă (AMU).
- Centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie).
- Secțiile consultative raionale și municipale (chirurghi, asistente medicale).
- Asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, chirurghi, asistente medicale).
- Unități de primire urgențe (UPU)
- Secțiile de chirurgie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (chirurghi, medici rezidenți, asistente medicale).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de către alți specialiști.









A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea precoce a trombozei venoase profunde (TVP).
2. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP.
3. A reduce rata de complicații și de mortalitate prin TVP.

A.5. Data elaborării protocolului: 2018**A.6. Data următoarei revizuirii: 2023****A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului**

Numele	Funcția deținută
Dr. Eugen Guțu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	Șef Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”, președintele Comisiei de specialitate „Chirurgie” a MSMșiPS
Dr. Dumitru Casian, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Conferențiar universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Vasile Culiuc, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Conferențiar universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Marcel Sochircă	Asistent universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Florin Bzovii	Asistent universitar, Catedră Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat și aprobat de:

Denumirea	Persoana responsabilă – semnătura
Catedra Chirurgie Generală și Semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Seminarului Științific de Profil „Chirurgie”	
Asociația chirurghilor „N.Anestiadi” din RM	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor medicale	
Consiliul de experți al MSMșiPS al RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Tromboembolism venos – termen medical care cuprinde două entități nosologice ce se află într-o interconexiune etiopatogenetică strânsă: tromboza venoasă profundă (TVP) și embolismul pulmonar (EP).

Tromboza venoasă profundă (TVP) – formarea și prezența maselor trombotice în lumenul venelor profunde din sistemul venei cave inferioare (mai frecvent) sau venei cave superioare.

Embolismul pulmonar (EP) sau tromboembolismul pulmonar – este un blocaj total sau parțial al lumenului arterei pulmonare sau a uneia dintre ramurile acesteia de către un embol migrat în circuitul mic dinspre sistemul venos al circuitului mare.

Sindromul posttrombotic (SPT) – dereglarea cronică a circulației venoase la nivelul membrului/membrelor inferioare, cauzată de refluxul venos patologic și/sau obstrucția totală sau parțială a venelor profunde ca consecință a TVP suportate anterior. SPT se manifestă prin simptome subiective și semne clinice caracteristice insuficienței venoase cronice, ce variază de la senzații de greutate și edemul al membrului afectat până la dereglări trofice ale țesuturilor moi și apariția ulcerului venos.

Hipertensiunea pulmonară cronică trombembolică (HPCTE) – reprezintă stenoza de diferit grad sau obstrucția lumenului trunchiului principal și/sau a ramurilor arterei pulmonare apărută în urma EP și asociată cu creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea insuficienței cardiace drepte.

Trombofilia – stare patologică de hipercoagulabilitate, caracterizată prin tendința excesivă spre formarea trombului. Trombofilia apare ca urmare a unei predispoziții ereditare și/sau dobândite și are la bază modificări ale echilibrului sistemului de coagulare-anticoagulare.

Tromb flotant – un apex trombotic mobil, vizualizat în timpul examenului imagistic, care nu aderă la pereții venei, are un singur punct de atașare la masele trombotice ocluzive localizate mai distal și prezintă mișcări oscilatorii (pendulare) spontane și/sau provocate.

Tromboza venoasă idiopatică sau tromboza neprovocată – dezvoltarea trombozei în absența factorilor de risc permanenți (spre exemplu vârsta înaintată, trombofilie, paralizie etc.) și tranzitorii (trauma, intervenția chirurgicală, sarcina etc.).

Trombocitopenia indusă de heparină (HIT – heparin induced thrombocytopenia, eng.) – scăderea numărului trombocitelor mai jos de 100.000/mm³ sau reducerea numărului trombocitelor cu mai mult de 30% față de valoarea inițială la un pacient aflat la tratament cu heparină. HIT se dezvoltă în prima zi de tratament (HIT tip I) sau între ziua a 5-a și a 10-a (HIT tip II) și se asociază cu apariția unei tromboze noi arteriale/venoase, extinderea trombozei inițiale și/sau necroze cutanate.

Ultrasonografia compresională (USG-C) – metodă de examinare ecografică a sistemului venos profund la bolnavii cu suspjecție de TVP a membrelor inferioare, care constă în compresia cu transducerul a lumenului venelor profunde. În cazul incompresibilității se va concluziona despre prezența în lumenul venei a maselor trombotice.

Ultrasonografia Doppler-duplex (USG-DD) reprezintă standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Examinarea ecografică constă în vizualizarea structurii anatomice a vaselor sangvin e în regim B, concomitent cu evaluarea parametrilor fluxului sangvin prin metoda Doppler.

Tratamentul anticoagulant inițial – tratamentul cu preparate anticoagulante directe și indirecte utilizat în faza acută (de la debutul maladiei până la 3-4 săptămâni) a TVP.

Tratamentul anticoagulant de durată – tratamentul cu preparate anticoagulante directe sau indirecte administrat pe parcursul a 3-6 luni de la debutul TVP.

Tratamentul anticoagulant extins – tratamentul cu preparate anticoagulante directe sau indirecte administrat pe parcursul a mai mult de 6 luni de la debutul TVP (de la 12 luni până la infinit).

Tromboliza farmacologică – administrarea sistemică sau nemijlocit în masele trombotice intravasculare a preparatelor fibrinolitice capabile să producă liza trombului și restabilirea circulației prin vasul sangvin afectat.

Tromboliza farmacomecanică – metodă de tratament endovascular al trombozei vaselor magistrale care combină administrarea preparatelor fibrinolitice nemijlocit în masele trombotice cu acțiunea mecanică (aspirația, fragmentarea) sau fizică (ultrasunete) asupra trombului.

Cava-filtru - filtrele de venă cavă inferioară; reprezintă dispozitivele vasculare implantabile, utilizate în scopul prevenirii EP la pacienții cu TVP sau cu risc crescut de dezvoltare a TVP. Cava-filtrele au diferită formă (*Greenfield™*, *Bird's nest™*, *Günther tulip™*) și se clasifică în: permanente (nu se extrag), „recuperabile” (preconizate pentru a fi extrase, dar pot fi lăsate), temporare (trebuie să fie extrase) și convertibile (nu se extrag, dar se deschid pentru restabilirea completă a lumenului venei). Implantarea și extragerea cava-filtrelor se realizează cu utilizarea tehnicilor endovasculare prin abord jugular sau femural.

Sindrom de apertură toracică – o colecție de simptome determinate de compresia anormală a pachetului neurovascular de către structuri osoase, ligamentare sau musculare în spațiul îngust cuprins între claviculă și prima coastă – spațiu denumit defileu toracobrahial. Cuprinde un spectru de afecțiuni clinice diverse, care rezultă din compresia plexului brahial (sindromul neurogenic de apertură toracică), a arterei (sindromul arterial de apertură toracică) sau venei subclavie (sindromul venos de apertură toracică) ce trec prin defileul toracobrahial.

A.9. Informația epidemiologică

Tromboza venoasă profundă (TVP) și embolismul pulmonar (EP) reprezintă o problemă majoră de sănătate cu consecințe potențial grave sau chiar fatale. Numărul anual de decese cauzate de TVP în Europa este estimat la 544.000 cazuri, trei pătrimi

dintre acestea fiind dezvoltate în spital. Mortalitatea cauzată de tromboembolismul venos este mai mare decât cea cauzată de accidente rutiere, cancerul și infecția HIV, luate împreună. Se estimează că în fiecare an 25.000 de persoane din Marea Britanie decedează în spitale din cauza tromboembolismului venos. Fiecare an în lume se înregistrează aproximativ 10 milioane cazuri noi de tromboembolism venos. În America de Nord, incidența anuală pentru TVP este de aproximativ 160 de cazuri la 100.000, pentru EP simptomatic non-fatal – de 20 de cazuri la 100.000 și pentru EP fatal depistat la autopsie – de 5 cazuri la 100.000 de persoane. Potrivit rapoartelor statistice ale Ministerului Sănătății din Federația Rusă incidența anuală pentru TVP constituie cca 80.000 de cazuri noi. Incidența TVP crește la persoanele vârstnice și atinge circa 200 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. EP se înregistrează cu o frecvență de 35-40 cazuri la 100.000 de persoane.

O problemă importantă prezintă recurența TVP. Incidența cumulativă a trombozelor repetate constituie aproximativ 10% în primul an după stoparea tratamentului anticoagulant și atinge 30% la distanța de 5 ani. Pe de altă parte extinderea duratei tratamentului anticoagulant se asociază cu creșterea numărului complicațiilor hemoragice, inclusiv fatale.

Tromboembolismul venos non-fatal poate să rezulte cu dezvoltarea patologiei cronice invalidizante: sindromul posttrombotic (SPT) și hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HPCTE). SPT reprezintă cea mai frecventă complicație a TVP, care se dezvoltă în 20-50% dintre cazurile de TVP proximală și în 5-10% cazuri are un caracter sever. Prevalența SPT raportată în studii variază din cauza diversității populațiilor studiate, criteriilor folosite pentru stabilirea diagnosticului și intervalul de timp de la episodul primar de TVP acută. SPT include manifestări clinice variate de la modificări cutanate minore, durere sau edem până la ulcer venos la nivelul membrului inferior. Cei mai importanți predictorii ai SPT sunt: caracterul proximal al TVP și antecedentele de TVP ipsilaterală. Alți factori de risc includ: insuficiența venoasă pre-existentă, obezitatea, tratamentul anticoagulant suboptimal, vârsta înaintată și obstrucția venoasă reziduală. Prevalența ulcerului venos este de cel puțin 300 cazuri la 100.000 de persoane și aproximativ 25% dintre acestea se datorează unui istoric de TVP. Costurile anuale totale estimate pentru managementul pacienților cu insuficiență venoasă cronică variază între 600-900 milioane euro în țările din Europa de Vest, ce reprezintă 1-2% din bugetul total al sistemului de sănătate. HPCTE este diagnosticată mai rar în comparație cu SPT, dar în decurs de 5 ani duce la decesul a 10-15% dintre pacienții care au suferit episodul de EP masiv.

A.10. Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Recomandare slabă, sunt posibile abordări alternative

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară (medici de familie și asistentele medicilor de familie)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<p>1. Diagnosticul: suspectarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.4. Algoritmul C.1.1., C.1.2.</p>	<p>Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și acuzele (caseta 5). Simptomatologie (caseta 6). Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). Diagnosticul diferențial (caseta 7). Evaluarea stării generale. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> USG-DD / USG-C (caseta 8). Testarea D-dimerilor (caseta 8). <p>Notă: Dacă testele imagistice și de laborator specifice pentru TVP sunt disponibile la nivelul asistenței medicale primare acestea necesită a fi efectuate în regim de urgență.</p>
<p>2. Decizia: consultația specialiștilor și/sau spitalizarea. C.2.3.4.</p>	<p>Consultul medicului chirurg permite confirmarea diagnosticului de TVP și aprecierea tacticii curative.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspiciune de TVP necesită consultația chirurgului / chirurgului vascular (caseta 10). Pacienții cu diagnosticul de TVP necesită evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 11).
<p>3. Tratamentul: tratamentul anticoagulant de durată / tratamentul anticoagulant extins. C.2.3.5.3. Algoritmul C.1.3.</p>	<p>După externarea din staționar pacienții cu TVP continuă tratamentul de durată (sau tratamentul extins) în condiții de ambulator.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacienții cu TVP necesită tratament anticoagulant de durată și/sau tratament extins (caseta 17,19; tabele 10,11). După finisarea tratamentului anticoagulant de durată pacienții cu TVP necesită evaluare privind stabilirea necesității în urmare a tratamentului extins (tabele 14, 15, 16, 17, 18).
<p>4. Screening-ul oncologic. C.2.3.5.3.</p>	<p>TVP poate fi prima manifestare a unui cancer nedagnosticat anterior.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> La pacienții cu TVP trebuie evaluat riscul prezenței unui cancer nedagnosticat și necesitatea efectuării screening-ului oncologic (tabelul 13). Screening-ul oncologic trebuie să fie efectuat pe parcursul primei luni de tratament al TVP (caseta 18).
<p>5. Supravegherea. C.2.5., C2.6.</p>	<p>Supravegherea activă a pacienților contribuie la prevenirea cazurilor de TVP repetată și depistarea timpurie a complicațiilor.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dispensarizarea se va face în colaborare cu chirurgul, conform planului întocmit (caseta 43).

B.2. Nivel de asistență medicală de urgență (medici de urgență și asistenți/felceri de urgență)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<p>1. Diagnosticul: suspectarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.2.</p>	<p>Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și acuzele (caseta 5). Simptomatologie (caseta 6). Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). Diagnosticul diferențial (caseta 7). Evaluarea stării generale.

<p>2. Decizia: consultația specialiștilor și/sau spitalizarea în IMSP, care recepționează urgențele chirurgicale. C.2.3.4.</p>	<p>Consultul medicului chirurg permite confirmarea diagnosticului de TVP și aprecierea tacticii curative.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu suspiciune de TVP necesită consultația chirurgului / chirurgului vascular (<i>caseta 10</i>). • Pacienții cu diagnosticul de TVP necesită evaluarea criteriilor de spitalizare de către medicul chirurg (<i>caseta 11</i>).
<p>3. Tratamentul: la etapa prespitalicească se va efectua tratamentul doar la pacienții cu TVP complicată cu EP cu risc înalt. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”</p>	<p>Tratamentul permite stabilizarea / menținerea funcțiilor vitale.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapie. • Transport pe brancardă în decubit dorsal sau în poziție șezândă în fotoliu cu rotile. • Aplicarea compresiei elastice pe membrele inferioare. • Stabilizare hemodinamică.

B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic chirurg)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<p>1. Diagnosticul: 1.1. Suspectarea diagnosticului de TVP. 1.2. Confirmarea diagnosticului de TVP. C.2.3.1.- C.2.3.4. Algoritmul C.1.1., C.1.2.</p>	<p>Acuzele, anamneza și examenul obiectiv al pacientului permit suspectarea TVP.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și acuzele (<i>caseta 5</i>). • Simptomatologie (<i>caseta 6</i>). • Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (<i>tabele 1, 2, 4</i>). • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7</i>). • Evaluarea stării generale. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USG-DD / USG-C (<i>caseta 8, tabelul 3</i>). • Testarea D-dimerilor (<i>caseta 8, tabelul 3</i>). <p>Notă: Dacă testele imagistice și de laborator specifice TVP sunt disponibile la nivelul asistenței medicale primare acestea necesită a fi efectuate în regim de urgență.</p>
<p>2. Selectarea metodei de tratament: în staționar versus ambulatoriu. C.2.3.4.</p>	<p>Deși majoritatea pacienților cu TVP necesită spitalizarea, la unii bolnavi tratamentul anticoagulant inițial poate fi realizat în condiții de ambulator.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea posibilității tratamentului TVP în condiții de ambulator (<i>caseta 10, 11</i>). • Îndreptarea în regim de urgență spre instituția medicală cu secție de profil chirurgie generală / chirurgie vasculară (preferabil) a pacienților cu TVP ce nu corespund criteriilor pentru tratament ambulator (<i>caseta 10, 11</i>).
<p>3. Tratamentul. 3.1. Tratament anticoagulant inițial. 3.2. Tratamentul anticoagulant de durată / tratamentul anticoagulant extins. C. 2.3.5.1.-2.3.5.3., C2.4. Algoritmul C.1.3.</p>	<p>La unii bolnavi cu TVP tratamentul anticoagulant inițial poate fi realizat în condiții de ambulator.</p> <p>După externarea din staționar pacienții cu TVP continuă tratamentul de durată (sau tratamentul extins) în condiții de ambulator.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament anticoagulant inițial la pacienții cu TVP confirmată, cu utilizarea HMMM, fondaparinuxum sodium sau rivaroxabanum (<i>caseta 12, 13, 14; tabele 5, 6, 7, 10, 11</i>). • Tratament anticoagulant de durată și/sau tratament anticoagulant extins (<i>caseta 17, 19</i>). • Evaluarea riscului hemoragic și trombotic pentru precizarea duratei tratamentului anticoagulant (<i>tabele 14, 15, 16, 17, 18</i>).
<p>4. Screening-ul oncologic. C.2.3.5.3.</p>	<p>TVP poate fi prima manifestarea a unui cancer nedagnosticat anterior.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pacienții cu TVP trebuie să fie evaluat riscul prezenței unui cancer nedagnosticat și necesitatea

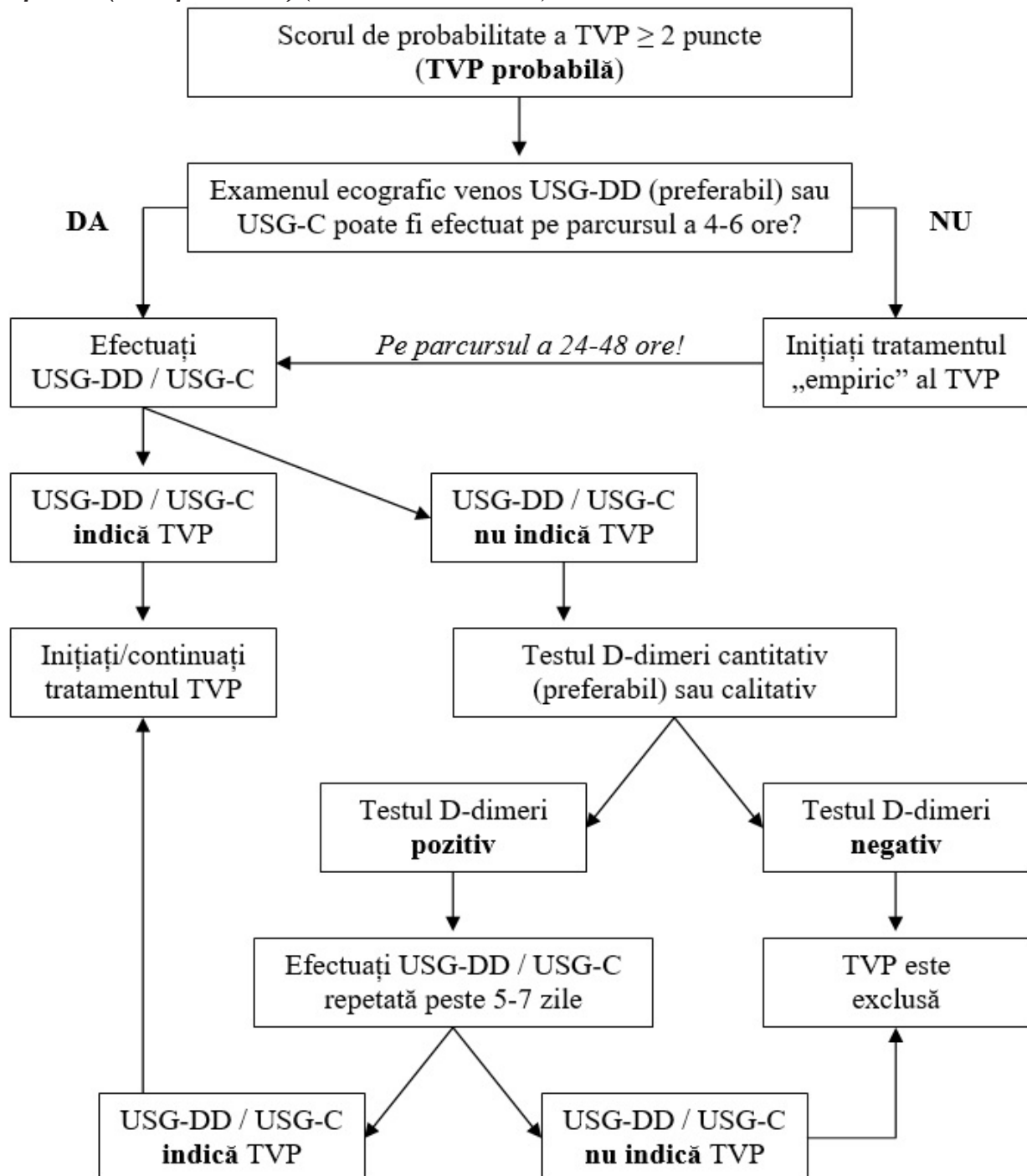
	Screening-ul se efectuează de către medicul de familie în colaborare cu chirurgul.	efectuării screening-ului oncologic (tebelul 13). • Screening-ul oncologic trebuie să fie efectuat pe parcursul primei luni de tratament al TVP (caseta 18).
5. Supravegherea. C.2.5., C2.6.	Supravegherea activă a pacienților contribuie la prevenirea cazurilor de TVP repetată și depistarea timpurie a complicațiilor.	Obligatoriu: • Dispensarizarea se va face în colaborare cu medicul de familie, conform planului întocmit (caseta 43).

B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească (spitale raionale, municipale, republicane)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Diagnosticul. 1.1. Confirmarea diagnosticului de TVP. Algoritmul C.1.1., C.1.2. C.2.3.1.- C.2.3.4.	Acuzele, anamneza, examenul obiectiv, examenul imagistic și testele de laborator permit confirmarea diagnosticului de TVP.	Obligatoriu: • Anamneza și acuzele (caseta 5). • Simptomatologie (caseta 6). • Scoruri de probabilitate clinică „pre-test” (tabele 1, 2, 4). • Diagnosticul diferențial (caseta 7). • USG-DD / USG-C (caseta 8, tabelul 3). • Testarea D-dimerilor (caseta 8, tabelul 3). • Analizele de laborator standard (tabelul 3). Recomandabil: • Radiografia cutiei toracice, ECG. • Examenul paraclinic preoperatoriu, la necesitate. • Consultația altor specialiști, la necesitate.
2. Tratamentul. 2.1. Tratamentul anticoagulant. 2.2. Tratamentul endovascular (trombolitic). 2.3. Tratamentul chirurgical. C. 2.3.5.1.-2.3.5.3., C2.4. Algoritmul C.1.3.	Componentul de bază al tratamentului TVP este administrarea anticoagulantelor. Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și realizarea corectă a acestuia reprezintă calea cea mai eficientă de prevenire a complicațiilor precoce și tardive ale TVP. Tratamentul endovascular sau chirurgical al TVP poate fi efectuat conform indicațiilor stricte la un grup de pacienți bine selectați și în cadrul instituțiilor medicale ce dispun de specialiști în domeniul chirurgiei vasculare și au dotarea tehnico-materială corespunzătoare.	Obligatoriu: • Inițierea tratamentului anticoagulant și simptomatic (casete 12, 13; tabele 5, 6, 7, 8, 9, 12). • Monitorizarea tratamentului anticoagulant cu ajustarea la necesitate a dozelor anticoagulantelor (caseta 13; tabele 8, 9, 10, 11). • Trecerea de la anticoagulante injectabile (Heparin natrium, HMMM, fondaparinuxum sodium) la preparate per-orale (ACI, Rivaroxabanum) (caseta 14; tabele 8, 9, 10, 11). Recomandabil: • Evaluarea indicațiilor și posibilității practicării tratamentului endovascular / chirurgical al TVP (casete 15, 16).
3. Conduita formelor particulare de TVP C.2.4.		• Tactica de tratament (casete 20, 21, 22, 23)
4. Externarea, supravegherea. C.2.5., C2.6.		Obligatoriu: • Controlul nivelului adecvat de anticoagulare a pacientului cu TVP la momentul externării. • Asigurarea continuității tratamentului anticoagulant în condiții de ambulator. • Explicarea pacientului a tuturor recomandărilor privind tratamentul ulterior al TVP. Extrasul va conține obligatoriu: • Diagnosticul exact detaliat.

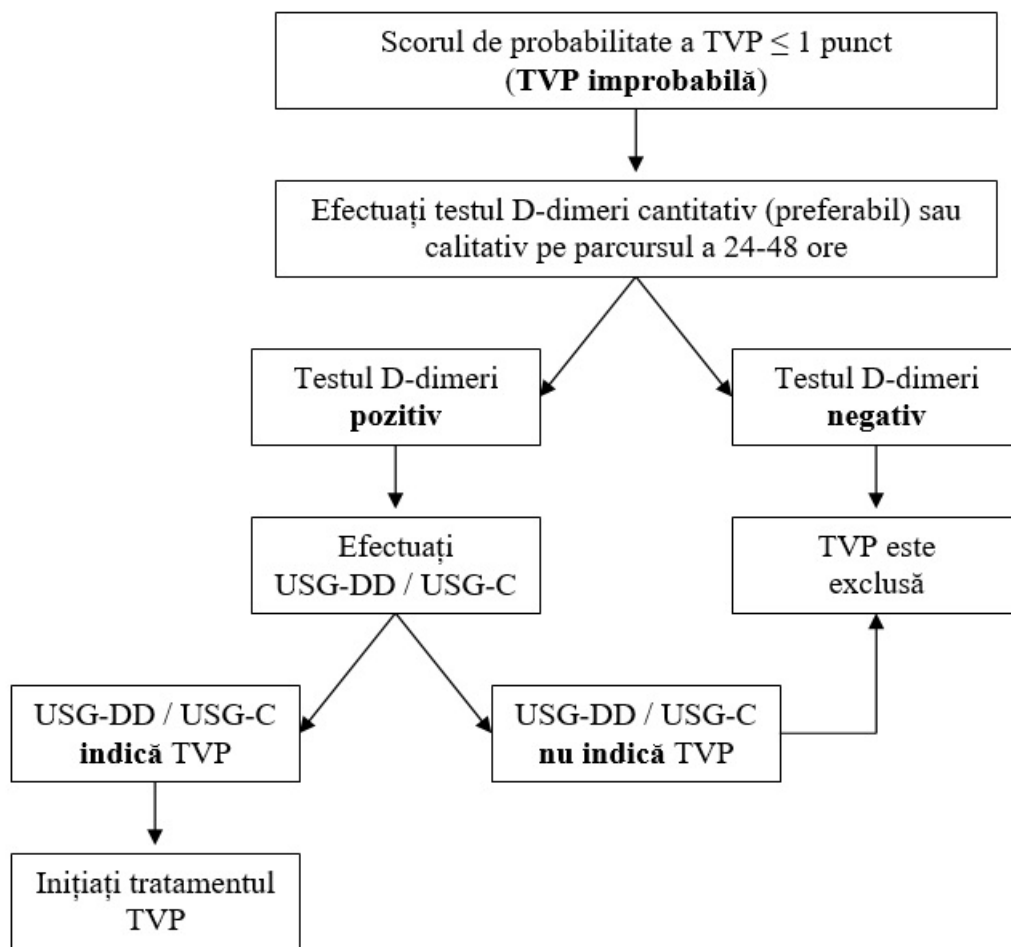
- Rezultatele investigațiilor efectuate.
- Tratamentul efectuat.
- Recomandări explicite pentru pacient.
- Recomandări pentru medicul de familie / medicul chirurg privind tipul și durata tratamentului anticoagulant.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

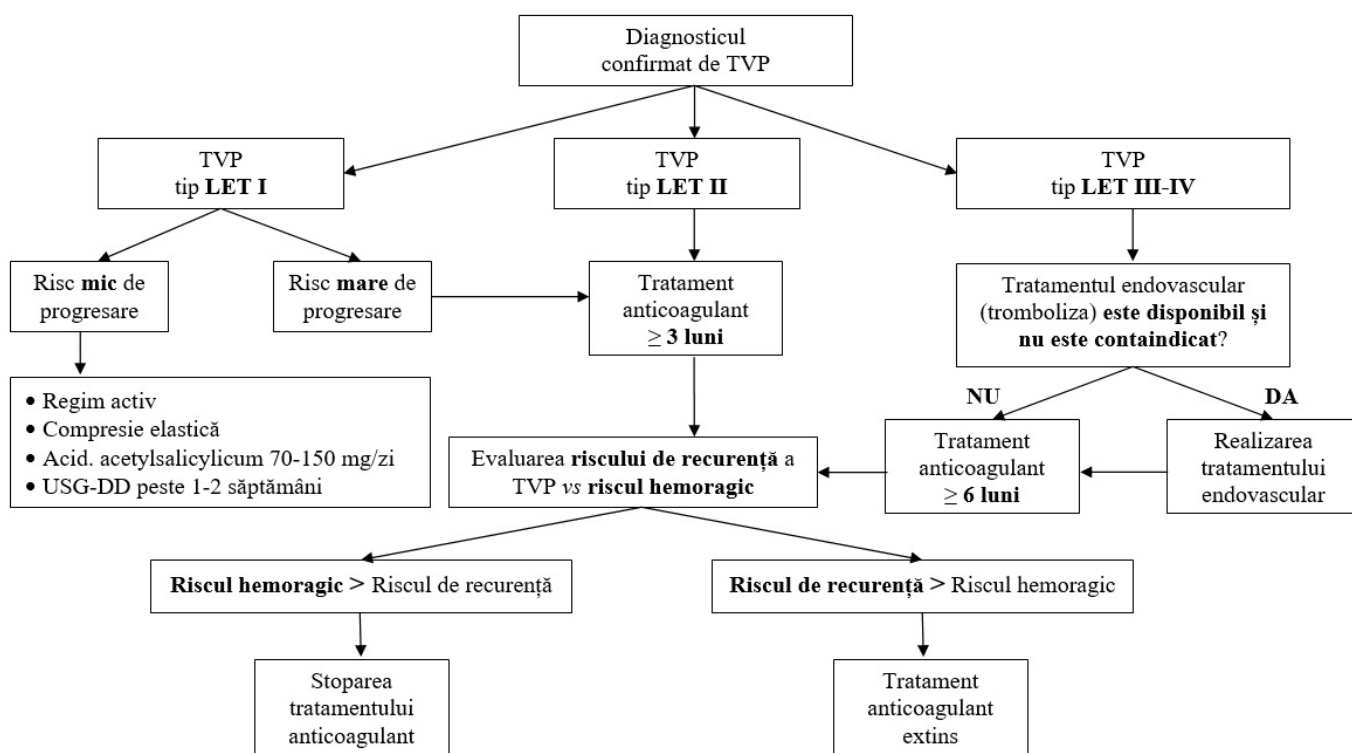
C.1.1. Algoritmul de diagnostic al TVP a membrelor inferioare la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≥ 2 puncte (TVP probabilă) (clasa de recomandare IA).



C.1.2. Algoritm de diagnostic al TVP la pacienții cu valoarea scorului pre-test ≤ 1 punct (TVP improbabilă) (clasa de recomandare IA).



C.1.3. Algoritm de tratament al TVP (clasa de recomandare IA).



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Clasificarea etiologică

În conformitate cu prezența sau absența factorilor evidenți, ce au contribuit la dezvoltarea trombozei, se deosebesc două tipuri ale TVP:

- TVP provocată (factorii de risc posibili sunt enumerați în **caseta 1**).
- TVP neprovocată (sau idiopatică, când în baza studierii anamnezei nu se evidențiază factori majori de risc pentru dezvoltarea trombozei).

Clasificare clinico-anatomică

Conform evoluției clinice se deosebesc trei forme de TVP:

- TVP acută (durata trombozei mai puțină de 2 săptămâni).
- TVP subacută (durata trombozei de 2-4 săptămâni).
- TVP cronică (durata trombozei mai mare de 4 săptămâni).

Clinic se deosebește forma particulară a TVP – *phlegmasia cerulea dolens* (*phlegmasia albastră*), care se caracterizează prin edem foarte exprimat și cianoza membrului afectat, apariția petelor tegumentare de culoarea violacee, tromboza difuză a sistemului venos profund și superficial și starea generală gravă a pacientului. *Phlegmasia cerulea dolens* frecvent duce la dezvoltarea gangrenei venoase și decesul bolnavului. Factorii de risc principali pentru dezvoltarea acestei forme foarte severe de TVP sunt maladiile oncologice și stările trombofilice.

Conform localizării anatomice a procesului trombotic TVP este divizată în:

- TVP a membrului inferior (în bazinul venei cave inferioare) – cca 95% cazuri.
- TVP a membrului superior (în bazinul venei cave superioare) – mai puțin de 5% cazuri. TVP a membrului superior poate fi provocată de inserția cateterului venos central, defibrilatorului implantabil, cancer/radioterapie (TVP secundară) sau de un efort fizic la pacienții cu forma venoasă a sindromului de apertură toracică (TVP primară sau sindromul Paget-Schroetter).

Clasificare imagistică

Conform gradului de extindere a procesului trombotic în sistemul venos profund, stabilit în baza rezultatelor investigațiilor imagistice, TVP a membrelor inferioare se clasifică în 4 clase LET (*Lower Extremity Thrombosis*, eng.):

- **Clasa LET I.** Se determină prezența maselor trombotice numai în venele profunde ale gambei (venele tibiale, venele musculare). Această clasă de tromboză mai este numită TVP distală izolată.
- **Clasa LET II.** Tromboza venei poplitee cu sau fără răspândire spre vena femurală (vena femurală superficială), dar fără implicarea venei femurale comune. Tromboza non-ocluzivă a venei femurale comune, cauzată de extinderea apexului trombului dinspre vena femurală se clasifică ca LET II, deoarece întoarcerea venoasă prin sistemul venei femurale profunde nu este deteriorată.
- **Clasa LET III.** Ocluzia trombotică a venei femurale comune cu sau fără extinderea maselor trombotice în venele iliace, dar fără implicarea venei cave inferioare. Tromboza venelor iliace externe și/sau comune fără implicarea venei femurale comune la fel se clasifică ca LET III, deoarece este blocată întoarcerea venoasă dinspre ambele vene femurale (profunda și superficială).
- **Clasa LET IV.** Tromboza la nivelul venei cave inferioare în segmentul infra- sau suprarenal, cu sau fără tromboza concomitentă a venelor membrelor inferioare.

Notă: Dacă apexul trombului are caracter flotant, se indică localizarea exactă a acestuia (vezi exemplul de diagnostic – A.1).

C.2.2. Fiziopatologia

Caseta 1. Factorii de risc de dezvoltare a TVP (nivelul de evidența A)

Factorii asociați cu riscul dezvoltării TVP sunt multipli și variabili. Cunoașterea acestora facilitează diagnosticul clinic al patologiei și contribuie la identificarea persoanelor cu probabilitatea înaltă de apariție a TVP primare și recidivante. Aproximativ în 1/3 din cazuri TVP se dezvoltă în lipsa oricărui factori de risc, reprezentând așa-numita tromboză idiopatică (neprovocată).

Cei mai importanți factori independenți de risc ai TVP sunt enumerați mai jos:

- Spitalizarea recentă, fără intervenție chirurgicală (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 8 ori).
- Spitalizarea recentă, cu intervenție chirurgicală (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 20 ori).
- Trauma (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 13-20 ori).
- Tromboembolismul venos în anamneză (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 15 ori).
- Trombofilie (probabilitatea TVP se mărește în dependența de tipul trombofiliei – vezi **caseta 2**).
- Tumori maligne fără chimioterapie (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 4-7 ori).

- Tumori maligne cu chimioterapie (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 6-10 ori).
- Instalarea recentă a cateterului sau a unui alt dispozitiv intravascular (pacemaker) în/prin venele centrale (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 5-10 ori).
- Sarcina și perioada *postpartum* (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 4-5 ori).
- Afecțiuni neurologice cu pareza/plegia extremităților (probabilitatea TVP se mărește aproximativ de 3 ori).

Alți factori de risc pentru TVP sunt considerați: vârsta, istoricul familial de tromboembolism venos, tratamentul de substituție cu estrogeni, administrarea contraceptivelor orale, călătoriile la distanță mare („sidromul clasei economice”), bolile inflamatorii intestinale, obezitatea, prezența venelor varicoase. Factorul de risc specific pentru sindromul Paget-Schroetter (tromboza venei subclaviculare) reprezintă efortul fizic major. Coexistența mai multor factori de risc se asociază cu probabilitatea maximă de dezvoltare a TVP.

Caseta 2. Tipuri de trombofilie (stări de hipercoagulabilitate)

Trombofiliile congenitale:

- Factorul V Leiden (rezistența la proteina C activată) – în urma mutației genetice factorul V de coagulare (proaccelerina) devine rezistent la inactivare prin interacțiune cu proteina C plasmatică activată. Forma heterozigotă a mutației mărește probabilitatea trombozei de 5-7 ori, iar cea homozigotă – de 50-80 ori. Prevalența factorului V Leiden (forma heterozigotă) în populația este de 2,5-5%, iar la pacienții cu TVP – 10-20%. Forma homozigotă se întâlnește rar.
- Deficiența factorilor anticoagulanți plasmatici – deficiența antitrombinei III, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S. La persoane cu deficiența factorilor anticoagulanți riscul TVP crește aproximativ de 10 ori. Prevalența acestor tipuri de trombofilie în populație generală este < 0,5%, iar la bolnavii cu TVP constituie aproximativ 4-5%.
- Polimorfismul protrombinei (G20210A) – în urma mutației genetice guanina în poziția 20210 este substituită de adenină. Forma heterozigotă a mutației mărește probabilitatea trombozei aproximativ de 2 ori, iar cea homozigotă – de 10 ori. Prevalența protrombinei G20210A în populația generală este de 1-3%, iar la bolnavii cu TVP – 5-10%.
- Hiperhomocisteinemia – nivelul elevat de homocisteină în plasmă duce la disfuncție endotelială, activarea plachetară, stimulează factorii V și VII de coagulare și inhibă activarea proteinei C. Impactul asupra riscului de dezvoltare a TVP nu este la moment precizat. Prevalența hiperhomocisteinemiei în populație variază de la 15 la 50%.

Trombofiliile dobândite:

- Sindromul antifosfolipidic primar sau secundar (pe fondalul maladiilor autoimune)
- Trombocitopenia indusă de heparină (HIT)
- *Policitemia vera*
- Hiperfibrinogenemia
- Trombocitoza
- Sindromul nefrotic
- Sindromul paraneoplazic
- Hemoglobinuria paroxismală nocturnă

Nota: Unele forme de trombofilii congenitale se pot dezvolta pe fondalul patologiilor cronice – spre exemplu, din cauza dereglării funcției de sinteză proteică deficitul proteinei C și S se observă la pacienții cu ciroza hepatică. Hiperhomocisteinemia poate fi cauzată de defectul enzimatic genetic determinat (forma congenitală) sau se dezvoltă pe fondalul deficienței de vitamină B6, B12 și al acidului folic (forma dobândită).

Caseta 3. Mecanismele patogenetice de bază în dezvoltarea și evoluția TVP (nivelul de evidență A)

- Mecanismul fundamental de formare a trombului intravascular reprezintă asocierea între trei fenomene patologice: staza sangvină, alterarea peretelui vascular și starea de hipercoagulabilitate (așa-numita „triada lui Virchow”).
- Progresarea și amplificarea trombozei este stimulată de activare continuă a căii extrinseci de coagulare sangvină (factorul tisular, factorul VII) cu formarea și depozitarea intravasculară a fibrinei. Rolul principal în activarea coagulării revine selectinelor P, E (molecule de glicoproteine) și microparticulelor fosfolipidice de pe suprafața celulelor endoteliale, trombocitelor și leucocitelor.
- Tromboza venoasă acută se asociază cu dezvoltarea unui răspuns inflamator la nivelul peretelui vascular și a maselor trombotice intraluminal. Reacția inflamatorie se realizează prin infiltrarea trombului și a peretelui venei cu leucocite (inițial neutrofile și mai târziu monocite) cu eliberarea interleukinelor, factorului de necroză tumorală, matrixmetaloproteinazelor și al activatorului de plasminogen. Astfel, inflamația cronică contribuie pe de o parte la rezoluția trombului și recanalizarea lumenului vascular, iar pe de altă parte – la fibroza peretelui venos și alterarea aparatului valvular.

C.2.3. Conduita pacientului cu TVP

Caseta 4. Etapele obligatorii în conduita pacientului cu TVP (clasa de recomandare I).

- Examenul clinic cu stabilirea probabilității clinice a TVP și a EP.

- Efectuarea testelor de laborator.
- Examinarea imagistică a sistemului venos.
- Stabilirea planului de tratament în faza acută al TVP.
- Efectuarea tratamentului în faza acută al TVP.
- Determinarea indicațiilor pentru *screening*-ul oncologic și realizarea acestuia.
- Stabilirea planului de tratament anticoagulant de lungă durată.
- Supravegherea pacientului cu TVP pe toată perioada tratamentului de lungă durată.
- Evaluarea riscului de TVP repetată și luarea deciziei privind extinderea tratamentului anticoagulant.

C.2.3.1. Anamneza, acuzele, simptomatologia

Caseta 5. Anamneza și acuzele (nivelul de evidență A).

- La pacienții cu TVP provocată, în anamneza se atestă prezența factorilor de risc congenitali sau dobândiți; tranzitorii sau permanenți (vezi **caseta 1**).
- Obligator se culeg datele anamnestiche privind evenimentele venoase tromboembolice anterioare personale sau familiare (părinți, frați, surori).
- La femei suplimentar se culege anamneza obstetricală sugestivă pentru sindromul antifosfolipidic (cazuri de pierdere a sarcinii, nașteri premature, preeclampsie) și informația privind utilizarea contraceptivelor orale sau a tratamentului hormonal. La pacientele cu TVP la nivelul membrului superior se culege anamneza referitoare la tratamentul pentru cancerul glandei mamare.
- Acuzele pacienților cu TVP au un caracter nespecific și sunt mai exprimate în cazul ocluziei trombotice extinse cu blocarea căilor de circulație venoasă colaterală (vena femurală profundă, vena iliaca internă). În majoritatea cazurilor pacienții acuză senzație de greutate sau durere de diferită severitatea la nivelul membrului afectat (gambă, coapsă) și edem, care poate implica doar planta, planta și gamba sau întreaga extremitatea. Uneori se atestă subfebrilitatea sau febră „inexplicabilă” și fatigabilitatea.

C.2.3.2. Manifestările clinice

Caseta 6. Simptomatologie (nivelul de evidență A).

- Simptomatologia TVP este variabilă în funcție de localizarea și extinderea trombozei. Manifestările clinice pot lipsi complet în cazul trombozei de tip LET I, sunt exprimate moderat – în tipul LET II și maximal – în LET III-IV.
- Simptomul de bază reprezintă edemul membrului inferior care se dezvoltă brusc. Edemul are caracterul tensionat, dur-elastic și în dependența de extinderea trombozei implica doar planta, planta și gamba sau întreaga extremitate.
- La inspecție se observă accentuarea rețelei venoase subcutanate în regiunea coapsei și gambei, uneori cianoza sau paliditatea tegumentelor. Cianoza marcată cu apariția flictenelor reprezintă un semn caracteristic phlegmaziei albastre sau gangrenei venoase.
- Palpator tegumentele sunt calde, cu un gradient termic pozitiv față de membrul contralateral (neafectat). În unele cazuri se deremină durerea la palpate în proiecția vaselor magistrale (fosa poplitee, canalul femural, plica inghinală). Pulsția arterială este păstrată la toate nivelele, dar poate fi greu perceptibilă din cauza edemului, în special – pe plantă.
- Semnele Homans (durerea în mușchii gastrocnemieni în momentul flexiei dorsale a plantei) și Mozes (durerea apărută la compresiunea antero-posterioară a mușchilor gambei) au importanță diagnostică minimă, fiind negative la 50-70% dintre pacienții cu TVP și pozitive la 50% din bolnavii fără TVP.
- Diagnosticul de TVP nu poate fi nici confirmat și nici infirmat numai în baza datelor clinice. Dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru TVP, pentru estimarea probabilității „pre-test” (adică până la efectuarea investigațiilor paraclinice) a diagnosticului trebuie să fie utilizat scorul Wells modificat, de 2 nivele (**Tabelul 1**). Pentru estimarea probabilității „pre-test” a diagnosticului de TVP al membrului superior se utilizează scorul Constans (**Tabelul 2**).
- Conduita diagnostică ulterioară se realizează în funcție de rezultatele obținute a scorurilor „pre-test” și se bazează pe ecografie vasculară (USG-C / USG-DD) și / sau determinarea nivelului D-dimerilor în sânge (vezi algoritmele C1.1., C1.2.)

Tabelul 1. Scorul Wells modificat, de 2-nivele pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP al membrului inferior (clasa de recomandare IA).

Datele clinice	Puncte
Cancer activ (tratat radical în ultimele 6 luni, tratament continuu, tratament paliativ)	+ 1
Pareza, paralizia sau imobilizarea gipsată recentă a membrului inferior	+ 1
Regim recent la pat (3 zile sau mai mult) sau intervenții chirurgicale cu anestezie generală / regională în ultimele 12 săptămâni	+ 1

Doloritatea localizată pe traiectul venelor profunde	+ 1
Edem al întregului membru inferior	+ 1
Circumferința gabei mai mare cu cel puțin 3 cm față de gamba contralaterală (măsurată la 10 cm sub tuberozitatea tibiei)	+ 1
Edem ce lasă godeu la membrul inferior simptomatic	+ 1
Rețea venoasă subcutanată vizibilă (însă nu maladie varicoasă)	+ 1
Antecedente documentate de TVP	+ 1
Diagnostic alternativ cel puțin la fel de probabil ca și TVP	- 2
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

Notă: Sensibilitatea scorului variază între 77-98% (media – 89%), specificitatea variază între 37-58% (media – 48%), valoarea predictivă negativă este de 81-98%, valoarea predictivă pozitivă este de 14-63%.

Tabelul 2. Scorul Constans de 2-nivele pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP a membrului superior (clasa de recomandare IIB).

Datele clinice	Puncte
Implantarea recentă a cateterului venos central sau a <i>pacemaker</i> -ului	+ 1
Durerea în membrul superior	+ 1
Edemul unilateral al membrului superior	+ 1
Diagnostic alternativ cel puțin la fel de probabil ca și TVP	- 1
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

Notă: Sensibilitatea scorului variază între 38-86% (media – 67%), specificitatea variază între 65-93% (media – 77%).

Caseta 7. Diagnosticul diferențial (nivelul de evidența B).

Diagnosticuri alternative care trebuie luate în considerație la examinarea pacientului cu TVP sunt următoarele:

- **Chist Baker erupt.** Ruptura chistului este însoțită de durere în musculatura gabei și edem. Semnul caracteristic pentru ruptură reprezintă apariția peste câteva zile a echimozelor din partea medială și laterală a tendonului lui Achile.
- **Ruptura musculară spontană.** În cazul rupturii muschilor membrului inferior în anamneză, de regulă, se atestă un episod de traumă sau de un efort fizic semnificativ. Durerea și tumefacția au caracter localizat, iar în cazul formării hematomului poate fi determinat semnul de fluctuație.
- **Patologia osteoarticulară (artropatii, artrite).** Durerea, edem și hiperemia sunt localizate preponderent în regiunea articulației afectate și implică numai țesuturile adiacente. Mișcările active și pasive în articulație sunt dureroase și deseori sunt limitate în volum. Radiografia relevă modificări patologice specifice.
- **Edem „cardiac”.** Edeemele periferice provocate de insuficiența cardiacă cronică se dezvoltă pe fondalul patologiei cardiace severe cu prezența datelor anamnestice și a manifestărilor clinice respective. Acești pacienți, de regulă, petrec majoritatea timpului în poziție așezată. Edeemele apar treptat și implică preponderent planta și regiunea gleznei bilateral. Palpator edemul este moale, păstos. Sindromul algic lipsește.
- **Infecția țesuturilor moi (flegmonul).** Simptomatologia locală la fel ca și în TVP include edemul, durerea și hiperemia dar este însoțită de semne generale exprimate: febră, frison, sete, inapetență, cefalee. Palpator se determină hipertermia localizată de asupra focarului de infecție, infiltratul dur la palpare, uneori fluctuația și crepitația.
- **Limfedemul.** Edemul limfatic în majoritatea absolută a cazurilor se dezvoltă treptat pe parcursul săptămânilor sau lunilor. Edemul este indolor, exprimat maximal pe partea dorsală a plantei. Tegumentele sunt palide, normo- sau ușor hipotermice. Este caracteristică prezența semnului Stemmer – imposibilitatea de a prinde în cută tegumentul la baza degetului doi din parte dorsală a plantei. În anamneză la acești pacienți deseori se atestă: episoade repetate de erizipel, limfadenita inghinală, limfodisecția chirurgicală sau radioterapie regională, procese neoplazice în cavitatea bazinului.
- **Stadii avansate de ischemie acută sau cronică.** În fazele avansate de ischemie se dezvoltă edem pronunțat al membrului afectat ce poate simula tabloul clinic al TVP. Sindromul algic sever, hipotermia cutanată și lipsa pulsației arterelor magistrale, sunt caracteristice sindromului ischemic și reprezintă repere pentru diagnosticul diferențial. În cazul ischemiei acute edemul este asociat cu dereglări motorii și senzoriale la nivelul plantei.

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice**Caseta 8. Diagnosticul instrumental și de laborator al TVP (nivelul de evidență A).**

- Diagnosticul paraclinic al TVP se bazează pe două metode: ecografie vasculară (USG-C, USG-DD) și determinarea nivelului D-dimerilor în sânge. Utilizarea acestor metode se realizează conform algoritmilor C1.1., C1.2. Alte investigații instrumentale (reovazografie, doppler vascular) și de laborator (nivelul protrombinei și fibrinogenului, timpul de coagulare, timpul de sângerare) nu au valoarea diagnostică și nu trebuie să fie utilizate cu acest scop.
- Ecografia vasculară la pacienții cu TVP poate fi realizată în două variante: USG-C și USG-DD. USG-C este mai accesibilă deoarece poate fi efectuată de către orice medic (chiar și fără specializare în imagistică) și cu ajutorul aparatului standard pentru ultrasonografie. Tehnica USG-C este simplă: (1) Cu transducerul linear (frecvența 5-10 MHz sau 3,5-5 MHz la persoane cu obezitate) în regimul B, în plan transvers se vizualizează lumenul venei femurale comune la nivelul plicii inghinale. Vena este situată medial de arteră, are diametrul mai mare și este apulsatilă. (2) Se realizează compresia moderată cu transducerul asupra venei femurale. (3) În urma compresiei vena normală colabează complet. În cazul incompresibilității totale sau parțiale se face concluzie despre prezența în lumenul venei a maselor trombotice. (4) Tehnica similară se aplică pentru evaluarea venei poplitee în regiunea fosei poplitee. La acest nivel vena este situată mai superficial și puțin mai lateral față de artera poplitee. Cu ajutorul USG-C se pot depista majoritatea cazurilor de TVP, cu excepția trombozelor izolate ale venelor iliace sau ale venelor gambei.
- USG-DD reprezintă standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Metoda se realizează de către medicul-specialist în ecografie vasculară cu ajutorul aparatului ultrasonografic special. Metoda permite investigarea întregului sistem venos cu stabilirea gradului de obstrucție al lumenului vascular, vechimii trombozei și caracterului maselor trombotice. Trebuie de ținut cont de faptul, că rezultatele USG-DD sunt înalt dependente de calificarea și experiența operatorului. Se recomandă validarea periodică externă a rezultatelor USG-DD prin repetarea investigației la o altă instituție medicală.
- Determinarea D-dimerilor nu necesită pregătirea specială a pacientului. Se recoltează sângele venos într-un vacutainer cu citrat de natriu. După centrifugare serul este supus analizei prin latex-aglutinare automată cu detecție fotometrică (test cantitativ). Valoarea D-dimerilor pozitivă pentru diagnosticul TVP este ≥ 500 ng/ml. La pacienții cu vârsta mai mare de 59 de ani valoarea pragală se calculează prin multiplicarea cu 10 a vârstei pacientului (60 ani - 600 ng/ml; 70 ani - 700 ng/ml etc).

Tabelul 3. Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la pacienții cu TVP suspectată sau confirmată (clasa de recomandare IB).

Investigațiile paraclinice	Rolul în diagnosticul și managementul TVP	Caracterul	
Teste de laborator			
Numărul leucocitelor sângelui, formula leucocitară.	TVP se poate dezvolta pe fondal de hemoblastoze (leucemia acută), uneori acestea fiind prima manifestare clinică a bolii.	O	
Numărul eritrocitelor, nivelul hemoglobinei, și hematocritul, timpul de coagulare.	Anemia poate sugera prezența unei hemoragii oculte sau a unui proces malign și, respectiv, caracterul secundar al TVP.	O	
Numărul trombocitelor în sângele periferic (la internare și la a 5-10-a zi de tratament cu heparine).	Trombocitoza poate fi o cauză a dezvoltării TVP. Trombocitopenia inițială ($< 50 \times 10^9/L$) se asociază cu risc crescut de complicații hemoragice în timpul tratamentului cu anticoagulante. Scăderea numărului de trombocite (cu 50% și mai mult față de valoarea inițială) la a 5-10-a zi de tratament cu heparine reprezintă un criteriu diagnostic pentru sindromul HIT.	O	
Analiza generală a urinei.	Denotă prezența unei eventuale patologii renale concomitente. Prezența hematuriei pe parcursul tratamentului cu anticoagulante poate indica supradozare.	O	
Grupa de sânge și factorul Rh.	Se indică în cazul planificării tratamentului cu risc elevat de hemoragie (tromboliză, intervenții chirurgicale).		R
Analiza calitativă sau (preferabil) cantitativă a D-dimerilor în sânge.	Prezența în sânge a D-dimerilor în valoare de 500 ng/ml și mai mult reprezintă cel mai sensibil test de laborator pentru TVP.	OD	
Indicele protrombinic, INR.	Valorile respective sunt utilizate pentru ajustarea dozelor de anticoagulante indirecte și monitorizarea efectului acestora.	O	
Nivelul fibrinogenului plasmatic.	Se utilizează pentru monitoring la pacienții supuși procedurii de tromboliză	O	
Timpul tromboplastinic parțial activat (TTPA).	Valorile TTPA, determinate în dinamică, sunt utilizate pentru ajustarea dozelor de Heparini natrium, pe perioada tratamentului inițial al TVP.	O	

Teste pentru funcția renală (urea, creatinina, clearance-ul creatininei*).	Utilizarea unor preparate anticoagulante nu este recomandată sau este chiar contraindicată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min.	O	
Probele hepatice (AST, ALT, fracțiile bilirubinei).	Pot fi evaluate la pacienții cu patologii concomitente ale ficatului, pentru evaluarea riscului tratamentului anticoagulant.		R
Determinarea gazelor și a echilibrului acido-bazic sangvin.	Se indică la pacienții cu suspecție sau diagnostic confirmat de EP sever (PESI \geq III sau PESIs \geq 1). Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Determinarea troponinelor cardiace, peptidului natriuretic de tip B.	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Testarea maselor fecale la sânge ocult	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului colorectal.		R
Testul Papanicolau	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului de col uterin.		R
Determinarea nivelului PSA	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului prostatei.		R
Investigații instrumentale			
USG-C a sistemului venos	Permite diagnosticare TVP cu sensibilitate și specificitate înalte (mai mare de 95%). Poate omite cazurile izolate de tromboză de tip LET I sau LET IV.	O	
USG-DD a sistemului venos	Standardul „de aur” în diagnosticul TVP. Permite diferențierea caracterului maselor trombotice (acute/subacute/cronice, parietale/ocluzive/flotante).	OD	
ECG	În 2-15% cazuri de TVP complicată cu EP se determină modificări specifice pe ECG (patternul S1Q3T3 sau semnul McGinn-White). Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”. Poate fi diagnosticată patologia concomitentă a sistemului cardiovascular.	O	
Radiografia toracelui	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”. Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului pulmonar.	O	R
USG cavității abdominale.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului.		R
Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN)	Poate fi utilizată la gravide cu suspecție la TVP a venelor iliace și rezultat neinformativ (neconcludent) al USG-DD.		R
Tomografia computerizată (CT) abdominală.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului.		R
Tomografia computerizată (CT) toracică.	Se recomandă ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului pulmonar.		R
Tomografia computerizată toracică cu contrastare (CT-angiopulmonografie).	Se indică la pacienții cu suspecție la EP. Pentru detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.		R
Mamografie	Se recomandă la femeile cu vârsta peste 45 de ani ca test <i>screening</i> pentru depistarea cancerului glandei mamare.		R

* - clearance-ul creatininei poate fi calculat după formula lui Cockcroft-Gault

Notă: O – obligatoriu, OD – obligator dacă este disponibil, R – recomandabil

Caseta 9. Particularitățile conduitei diagnostice la pacientele gravide (clasa de recomandare IIB).

- Pentru estimarea probabilității „pre-test” al diagnosticului de TVP al membrului inferior la gravide trebuie să fie utilizată regula LEft (Tabelul 4).
- Nivelul D-dimerilor este crescut în timpul sarcinei. La momentul actual valoarea pragală a D-dimerilor, necesară pentru diagnosticul TVP în timpul sarcinei, nu este cunoscută și, respectiv, utilizarea acestui test de laborator nu este recomandată.
- Din cauza ponderii elevate de tromboze izolate a venelor iliace la gravide, USG-C are valoarea diagnostică redusă. Metoda preferențială de diagnostic reprezintă USG-DD, cu examenarea întregului ax venos.
- Dacă examinarea venelor iliace și a venei cave cu ajutorul USG-DD nu este informativă (vizualizarea dificilă din cauza uterului gravid) sau datele nu corespund manifestărilor clinice, pentru diagnosticul TVP poate fi utilizată Rezonanța Magnetică Nucleară (fără administrarea gadoliniumului).

Tabelul 4. Regula LEFt pentru estimarea probabilității clinice a diagnosticului de TVP a membrului inferior la gravide (clasa de recomandare IIB).

Datele clinice	Puncte
Afectarea membrului inferior stâng	+ 1
Circumferința gambei mai mare cu cel puțin 2 cm față de gamba contralaterală (măsurată la 10 cm sub tuberositatea tibiei)	+ 1
Primul trimestru al sarcinii	+ 1
Probabilitatea clinică	
TVP probabilă	≥ 2
TVP improbabilă	≤ 1

C.2.3.4. Criteriile de spitalizare**Caseta 10. Criteriile de spitalizare a pacienților cu TVP (clasa de recomandare IIB).**

- La suspjecția de TVP pacientul trebuie să fie examinat în regim de urgență (în interval de maximum 12 ore) de către medic chirurg de profil general sau medic chirurg vascular.
- Medicul chirurg / chirurg vascular este obligat să realizeze examinarea clinică minuțioasă a pacientului și să evalueze probabilitatea *pre-test* a diagnosticului de TVP conform scorului Wells / Constans. Conduita diagnostică ulterioară se realizează conform algoritmului C1.1 sau C1.2.
- Pacienții cu diagnosticul confirmat (ecografic și/sau de laborator) de TVP necesită spitalizare în secție de chirurgie pentru efectuarea tratamentului. Pacienții non-chirurgicali care dezvoltă TVP pe parcursul aflării în staționar nu necesită în mod obligator transferul în secția de chirurgie pentru efectuarea tratamentului anticoagulant.
- Pacienții cu probabilitate clinică înaltă a TVP (scorul Wells sau Constans ≥ 2), la care examenul USG-C / USG-DD și testul calitativ / cantitativ la D-dimeri nu pot fi efectuate în următoarele 4-6 ore, necesită spitalizare în secție de chirurgie pentru inițierea tratamentului anticoagulant „empiric” și evaluarea în dinamică.
- Pacienții cu TVP și suspjecție la EP cu risc moderat sau înalt de mortalitate (PESI ≥ III, PESIs ≥ 1) trebuie să fie internați direct în secția de reanimare sau terapie intensivă. Pentru determinarea probabilității clinice a EP pot fi utilizate: scorul Wells pentru EP, regula PERC sau scorul Geneva. Pentru mai multe detalii vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”.
- Pacienții cu TVP confirmată de tip LET I-II pot fi tratați în condiții de ambulator dacă nu au contraindicații enumerate în **caseta 11**.

Caseta 11. Contraindicații pentru efectuarea tratamentului inițial al TVP de tip LET I-II în condiții de ambulator (clasa de recomandare IIB).

- Intervenții chirurgicale recente (7 zile).
- Instabilitate hemodinamică, insuficiență respiratorie.
- Simptomatică clinică exprimată de obstrucție venoasă (edem, dureri, claudicație).
- Suspjecție la EP.
- Caracterul flotant al trombozei conform datelor USG-DD.
- Trombocitopenie (< 50 x 10⁹/L).
- INR inițial ≥ 1,5.
- Dereglarea funcției renale sau hepatice.
- Prezența altor patologii ce necesită spitalizare.
- Compliantă redusă a pacientului.
- Accesul limitat la servicii medicale ambulatorii (pacienții cu dificultăți de deplasare, distanța mare de la domiciliu până la instituția medicală de circumscripție).
- Contigent social vulnerabil.

C.2.3.5. Tratamentul inițial al TVP.**Caseta 12. Componentele de bază ale tratamentului inițial la pacienții cu TVP (clasa de recomandare IB).**

- Dacă nu sunt alte contraindicații, pacientului i se recomandă regimul activ în cadrul secției (pe fondalul tratamentului anticoagulant adecvat). Regimul strict la pat nu este indicat, deoarece contribuie la progresarea trombozei. Gradul de mobilitate a pacientului se limitează doar de severitatea simptomatologiei TVP. Prezența trombului flotant nu trebuie să fie privită ca o contraindicație pentru regimul ambulant al pacientului.
- Poziția elevată a membrului inferior afectat nu este obligatorie.
- Compresia elastică a membrului afectat este recomandată din primele zile ale tratamentului, cu condiția că este bine tolerată de către pacient (reduce simptomele TVP). Luând în considerație modificarea în dinamică a volumului

membrului afectat din cauza micșorării edemului utilizarea bandajului elastic (cu extensibilitate medie) este mai rațională în comparație cu ciorapul elastic. La moment nu există dovezi științifice suficiente pentru a determina rolul compresiei elastice în prevenirea complicațiilor precoce și tardive ale TVP. Tratamentul compresiv este contraindicat la pacienții cu *phlegmasia cerulea dolens*.

- Componentul de bază al tratamentului TVP reprezintă administrarea anticoagulantelor. Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și realizarea corectă al acestuia reprezintă calea cea mai efektivă de prevenire a complicațiilor precoce și tardive ale TVP.
- Perfuzia intravenoasă a cristaloizilor, administrarea preparatelor reologice (pentoxifyllinum, dextranum-40) și antiplachetare (acidum acetylsalicylicum, clopidogrelum) concomitent cu tratamentul anticoagulant nu a demonstrat un beneficiu suplimentar din punct de vedere al medicinei bazate pe dovezi și, respectiv, nu este recomandată.
- Dacă nu există alte indicații terapeutice, administrarea preparatelor antibacteriene la pacienții cu TVP nu este recomandată (inclusiv la pacienții febrili).
- Pentru tratamentul simptomatic (jugularea durerii și febrei) pot fi utilizate remedii antiinflamatorii non-steroidiene (RAINS). Durata tratamentului cu RAINS trebuie să fie cât mai scurtă pentru a reduce riscul complicațiilor hemoragice (ulcere gastrice acute, gastrita hemoragică).

C.2.3.5.1. Tratamentul anticoagulant inițial

Caseta 13. Tratamentul inițial anticoagulant al TVP. Principii generale (clasa de recomandare IA).

- Inițierea cât mai precoce a tratamentului anticoagulant și atingerea rapidă (timp de 24-48 de ore) a nivelului terapeutic de anticoagulare reprezintă sarcina principală în managementul TVP.
- Pentru tratamentul anticoagulant inițial pot fi utilizate următoarele preparate medicamentoase: (1) heparini natrium, (2) heparinele cu masă moleculară mică (HMMM), (3) fondaparinuxum sodium, (4) anticoagulante orale noi (rivaroxabanum, dabigatranum, apixabanum etc). La momentul actual rivaroxabanul este unicul preparat din grupul anticoagulantelor orale noi înregistrat în RM. Alte preparate din acest grup nu sunt incluse în protocolul actual, administrarea acestora, la necesitate, urmînd a fi efectuată conform recomandărilor producătorului.
- Alegerea unui preparat anumit se bazează pe: disponibilitatea acestuia; evaluarea avantajelor și dezavantajelor fiecărui medicament (**Tabelul 5**); posibilitatea efectuării monitoringului parametrilor coagulogramei și situația clinică anumită (prezența contraindicațiilor, patologiilor concomitente etc – **Tabelul 6**). Utilizarea de rutină (ca preparat de elecție) a heparini natrium la pacienții cu TVP nu este recomandată.
- Preparatele se utilizează în doze recomandate de către producător pentru tratamentul TVP (**Tabelul 7**). Dozajul sub-terapeutic al anticoagulantelor trebuie evitat deoarece se asociază cu risc elevat de progresare a TVP și dezvoltare a complicațiilor (EP, SPT).
- Tratamentul anticoagulant cu heparini natrium trebuie să fie efectuat sub controlul TTPA cu corecția dozei în funcție de rezultatele testului (**Tabelul 8**). “Fereastra” terapeutică a valorilor TTPA este de 1,5-2,5 ori mai mare (46-70 sec) față de valorile de control (≈ 30 sec). La începutul tratamentului cu heparini natrium administrat i/v TTPA se determină la fiecare 6 ore. La atingerea valorilor „țintă” în 2 analize consecutive TTPA poate fi apreciat o dată pe zi. Monitoringul parametrilor coagulogramei, de regulă, nu este necesar dacă pentru tratamentul anticoagulant inițial sunt utilizate HMMM, fondaparinuxum sodium sau rivaroxabanum.
- La a 5-10-a zi de tratament cu heparini natrium sau HMMM se apreciază numărul trombocitelor în sângele periferic. Criteriile de diagnostic al sindromului HIT și acțiunile necesare în cazul dezvoltării acestuia sunt prezentate în **Tabelul 9**.
- Dacă pentru tratamentul anticoagulant de durată a TVP este planificată utilizarea ACI, trecerea de pe anticoagulante directe la respectivele preparate se va face strict în conformitate cu recomandările actualului PCN (vezi **caseta 14**). Inițierea tratamentului cu ACI fără administrarea concomitentă a anticoagulantelor directe poate duce la progresarea sau recurența TVP și este interzisă.

Tabelul 5. Avantajele și dezavantajele preparatelor medicamentoase, utilizate pentru tratamentul inițial al TVP.

Avantaje	Dezavantaje
Heparini natrium	
Costul mic	Necesită ajustarea dozei în fiecare caz individual
Disponibilitatea largă	Tratamentul anticoagulant necesită monitoring de laborator
Poate fi utilizat la pacienții cu funcția renală dereglată (clearance-ul <i>creatininei</i> < 30 ml/min)	Calea preferabilă de administrare este infuzia intravenoasă (i/v) continuă prin perfuzomat
Durata scurtă a efectului (conversia în caz de hemoragie sau intervenția chirurgicală urgentă, de regulă, nu este necesară)	Risc mare de dezvoltare a sindromului HIT
HMMM	
Dozajul standardizat	Dependența dozei de masa corporală a pacientului

Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu funcția renală dereglată (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
Calea subcutană (s/c) de administrare	Nu exclud definitiv riscul dezvoltării sindromului HIT
Riscul redus de dezvoltare a sindromului HIT	
Fondaparinuxum sodium	
Doză unică la pacienții cu masă corporală între 50 – 100 kg	Accesibilitate redusă
O singură administrare s/c pe zi	Cost semnificativ
Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Nu se recomandă la pacienții cu clearance-ul creatininei 50-30 ml/min
Poate fi administrat la pacienții cu sindromul HIT (sau HIT în anamneză)	Contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min
Rivaroxabanum	
Doză unică, independent de masa corporală	Cost semnificativ
Administrare pe calea orală	Contraindicat în perioada sarcinii și alptării
Lipsa necesității în monitoring de laborator pe parcursul tratamentului	Contraindicat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min
Poate fi administrat la pacienții cu sindromul HIT (sau HIT în anamneză)	Contraindicat la pacienții cu ciroză hepatică clasa Child B-C

Tabelul 6. Preparatele anticoagulante preferabile pentru tratamentul inițial al TVP în situații clinice particulare.

Specificul managementului pacientului cu TVP	Preparat anticoagulant preferabil
Pacienții cu funcția renală dereglată	Heparini natrium, HMMM (cu precauție)
Pacienții cu sindromul HIT în anamneză	Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Gravide, lăuze	Heparini natrium, HMMM, Fondaparinuxum sodium
Pacienții cu risc major de hemoragie	Heparini natrium
Pacienții cu probabilitate înaltă de necesitate în intervenție chirurgicală urgentă sau alte proceduri invazive (tromboliza prin cateter)	Heparini natrium
Pacienții cu obezitate (> 100 kg) sau subponderabilitate (< 50 kg)	Rivaroxabanum, Heparini natrium
Pacienții cu cancer	HMMM, Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Monitoringul TTPA 24/24 este indisponibil	HMMM, Rivaroxabanum, Fondaparinuxum sodium
Tratament în condiții de ambulator	Rivaroxabanum

Tabelul 7. Doze de preparate anticoagulante necesare pentru tratamentul inițial al TVP (clasa de recomandare IA).

Preparatul anticoagulant	Dozajul
Heparini natrium	Inițial se administrează i/v în bolus – 80 UA/kg (maximum 8000 UA). Ulterior se administrează în perfuzia i/v continuă – 18 UA/kg/oră (maximum 1800 UA/oră). Fiecare 4-6 ore se determină TTPA și se face corecția dozei (Tabelul 8). Alternativ poate fi utilizată administrarea s/c – 250 UA/kg x 2 ori pe zi. Corecția dozei se face în baza determinării TTPA înainte de fiecare administrare (Tabelul 8). La pacienții cu risc elevat de hemoragie (operații recente, vârsta peste 70 ani, numărul inițial de trombocite < 150 x 10 ⁹ /L) se recomandă micșorarea dozei cu ≈ 20-30%.
HMMM – Enoxaparini natrium	1 mg (0,01 ml)/kg x 2 ori pe zi (<i>preferabil</i>) sau 1,5 mg (0,015 ml)/kg o dată pe zi s/c în peretele abdominal anterolateral
HMMM – Nadroparini calcium	0,01 ml (95 UA antiXa)/kg x 2 ori pe zi (<i>preferabil</i>) sau 0,018 ml (171 UA antiXa)/kg o dată pe zi s/c în peretele abdominal anterolateral

Fondaparinuxum sodium	La masa corporală a pacientului între 50-100 kg – 7,5 mg o dată pe zi La masa corporală sub 50 kg – 5 mg o dată pe zi La masa corporală peste 100 kg – 10 mg o dată pe zi
Rivaroxabanum	15 mg x 2 ori pe zi per os timp de 3 săptămâni

Tabelul 8. Protocol de ajustare a dozei heparini natrium administrat pentru tratamentul inițial al TVP conform valorilor TTPA (clasa de recomandare IIB).

Valorile TTPA	Acțiuni de corecție a dozei
<i>Calea de administrare i/v</i>	
< 35 sec (< 1,2 față de control)	80 UA/kg bolus, măriți viteza infuziei cu 4 UA/kg/oră
35-45 sec (1,2-1,5 față de control)	40 UA/kg bolus, măriți viteza infuziei cu 2 UA/kg/oră
46-70 sec (1,5-2,5 față de control)	Corecția nu este necesară
71-90 sec (2,5-3,0 față de control)	Micșorați viteza infuziei cu 2 UA/kg/oră
> 90 sec (>3,0 față de control)	Stop infuzie pentru o oră. Apoi - micșorați viteza infuziei cu 3 UA/kg/oră
<i>Calea de administrare s/c</i>	
< 35 sec (< 1,2 față de control)	Măriți doza zilnică cu 5000 UA
35-45 sec (1,2-1,5 față de control)	Măriți doza zilnică cu 3000 UA
46-70 sec (1,5-2,5 față de control)	Corecția nu este necesară
71-90 sec (2,5-3,0 față de control)	Micșorați doza zilnică cu 3000 UA
> 90 sec (>3,0 față de control)	Micșorați doza zilnică cu 5000 UA

Notă: (1) Recomandările pentru realizarea monitoring-ului terapiei anticoagulante cu heparini natrium și ajustarea dozelor în baza valorilor TTPA au grad scăzut de evidență. Utilizarea heparini natrium pentru tratamentul TVP este întotdeauna asociată cu un risc semnificativ de supradozaj sau de dozaj insuficient! (2) Dacă valorile „țintă” ale TTPA nu pot fi atinse la administrarea heparini natrium în doză mai mare de 35.000 UA/zi pacientul trebuie considerat rezistent la heparină. În caz de rezistență la heparină pacientului i se indică transfuzia i/v a 500-750 ml de plasmă proaspăt congelată (pentru compensarea deficitului de antitrombina III) sau utilizarea pentru tratamentul TVP a Rivaroxabanum.

Tabelul 9. Criterii de diagnostic al sindromului HIT („4T”) și algoritmul de acțiuni (clasa de recomandare IB).

Categoria (4T)	2 puncte	1 punct	0 puncte
Trombocitopenia	Scăderea cu mai mult de 50% și numărul minimal $\geq 20 \times 10^9/L$	Scăderea cu 30-50% sau numărul minimal 10-19 $\times 10^9/L$	Scăderea cu mai puțin de 30% sau numărul minimal $< 10 \times 10^9/L$
Timpul scăderii	Între ziua a 5-a și a 10-a de tratament cu heparină	Nu este clar sau după ziua a 10-a	Până la ziua a 4-a la pacienții fără expunere la heparină în precedentele 100 de zile
Tromboza	Tromboza nou confirmată, necroza cutanată în locul injectării heparinei sau reacția sistemică după bolus i/v	Progresarea / recurența trombozei, eritema în locul injectării heparinei, tromboza nouă neconfirmată	Fenomenele enumerate în coloanele precedente lipsesc
Alte cauze ale Trombocitopeniei	Nu există	Posibil există	Există

- **Scorul 4T ≥ 4 :** Opriți toate administrările de heparină (inclusiv „spălarea” cateterelor i/v); administrați doze curative de Fondaparinuxum sodium sau Rivaroxabanum; nu administrați Warfarinum până la normalizarea numărului de trombocite; la posibilitate efectuați teste de laborator specifice pentru sindromul HIT (test de agregare plachetară, test de activare plachetară indusă de heparină, ELISA).
- **Scorul 4T < 4 :** Continuați heparinoterapia; considerați altă cauză a trombocitopeniei.

Caseta 14. Trecerea de la anticoagulante directe la ACI (clasa de recomandare IA).

- Trecerea de pe anticoagulante directe la ACI în perioada tratamentului inițial al TVP se face obligator în cazul utilizării heparini natrium și opțional în cazul utilizării HMMM sau a Fondaparinuxum sodium. Schema standard de tratament a TVP cu Rivaroxabanum nu prevede trecerea la ACI, deși aceasta nu este contraindicată.
- Warfarinum reprezintă preparatul din grupa ACI care este cel mai larg studiat și recomandat pentru tratamentul TVP.

Administrarea Warfarinum per os poate fi începută concomitent cu administrarea anticoagulantelor directe (în aceeași zi) dar nu mai târziu decât din ziua a 2-a.

- Doza inițială de Warfarinum constituie 5-7,5 mg. Doza de 5 mg este mai inofensivă pentru pacienții cu vârsta peste 60 de ani, patologia ficatului sau INR la internare 1,5-2,0. Preferabilă este administrarea dozei într-o singură priză, în a doua jumătate a zilei.
- Administrarea concomitentă a Warfarinum și anticoagulantelor directe se face minimum 5 zile. Începând cu a 2-a zi de tratament cu ACI zilnic se recoltează sânge venos pentru determinarea valorilor INR. La atingerea valorii INR > 2 administrarea anticoagulantelor directe se stopează.
- „Fereastra terapeutică” a valorilor INR la pacienții cu TVP constituie 2,0-3,0. După atingerea inițială a nivelului necesar al INR, analiza se repetă peste 24-48 de ore. Dacă valorile INR rămân în limitele „ferestrei terapeutice” – pacientul poate fi trecut la tratament anticoagulant în condiții de ambulator. Următoarele testări ale INR se fac săptămânal pe parcursul primei luni de tratament. Modificarea regimului de monitoring al INR în funcție de rezultatele testului sunt prezentate în **tabelul 9**.
- Corecția dozei de Warfarinum se face în cazul când valorile INR se află în afară „ferestrei terapeutice” sau în cazul dezvoltării complicațiilor hemoragice. Pentru administrarea dozelor necesare poate fi utilizată combinarea fragmentelor (1/4, 1/2, 3/4) de pastile de 3 mg și 5 mg. Spre exemplu, doza de 6,5 mg poate fi compusă dintr-o pastilă de 5 mg + 1/2 de pastilă de 3 mg. Algoritmul de corecție a dozelor este prezentat în **tabelul 10**. Acțiunile necesare a fi întreprinse în cazul supradozajului de Warfarinum (INR ≥ 5) sunt prezentate în **tabelul 11**.

Tabelul 10. Algoritmul de monitoring și corecția dozelor ACI în tratamentul TVP.

Valoarea INR	< 1,5	1,5-1,9	2,0-3,0	3,1-3,9	4,0-4,9
Modificarea dozei	↑ ≈ 20% (+ 1,25 mg)*	↑ ≈ 10% (+ 0,75 mg)**	Nu se modifică	↓ ≈ 10% (- 0,75 mg)**	Omiteți 1-2 doze, apoi ↓ ≈ 20% (- 1,25 mg)*
Următorul test INR	Peste 3 – 7 zile	Peste 7 – 14 zile	Vezi algoritmul de mai jos	Peste 7 – 14 zile	Peste 3 – 7 zile

* – 1/4 de pastilă de 5 mg de Warfarinum

** – 1/4 de pastilă de 3 mg de Warfarinum

Algoritmul de monitoring la pacienții cu valorile „țintă” ale INR

Numărul de analize consecutive în „fereastra terapeutică”	Interval de testare a INR
1 analiză	7 – 14 zile
2 analize	2 – 3 săptămâni
3 și mai multe analize	4 – 8 săptămâni

Notă: (1) La valorile „marginale” ale INR (1,8-1,9 sau 3,1-3,2) doza poate fi lăsată neschimbată cu testarea repetată a INR peste 7 zile.

Tabelul 11. Algoritmul de acțiuni în cazul supradozajului de ACI.

Valoarea INR	Acțiuni necesare
5-9 (fără hemoragie)	Oprii administrarea Warfarinum; testați INR zilnic; reinițiați administrarea în doză micșorată când INR < 4. Dacă există necesitatea în corecția INR timp de 24 ore (riscul hemoragiei, necesitatea în intervenție chirurgicală) – administrați Phytomenadionum 2,5-5 mg per os
> 9 (fără hemoragie)	Oprii administrarea Warfarinum; administrați Phytomenadionum 2,5-5 mg per os sau 1-2 mg în infuzia i/v lentă; testați INR zilnic; reinițiați administrarea în doză micșorată când INR < 4.
Hemoragie majoră	Oprii administrarea Warfarinum; administrați Phytomenadionum 5-10 mg în infuzia i/v lentă; transfuzați plasmă proaspăt congelată în doză ≈ 15 ml/kg sau crioprecipitat. În caz de hemoragie cu pericol imediat pentru viață (hemoragie intracraniană) este preferabilă administrarea concentratului complexului protrombinic. Doza concentratului complexului protrombinic depinde de valorile INR la momentul hemoragiei: 25UA/kg (maxim 2500 UA) la INR 2-4; 35UA/kg (maxim 3500 UA) la INR 4-6 și 50UA/kg (maxim 5000 UA) la INR > 6.

C.2.3.5.2. Tratamentul inițial endovascular (tromboliza farmacologică, tromboliza farmacomecanică, plasarea de cava-filtru) și chirurgical al TVP

Caseta 15. Tratamentul endovascular al TVP acute (clasa de recomandare IIB).

- Tratamentul endovascular în faza acută a TVP poate avea ca scop: (1) dezobstrucția lumenului venelor trombozate

- pentru restabilirea fluxului venos și prevenirea dezvoltării SPT; și (2) prevenirea dezvoltării EP prin plasarea cava-filtrului. Tratamentul endovascular poate fi efectuat în cadrul instituțiilor medicale ce dispun de serviciul de radiologie intervențională sau chirurgie endovasculară și personal antrenat.
- Pentru deobstrucția venelor profunde în bazinul venei cave inferioare pot fi utilizate două tipuri de tratament endovascular: tromboliza farmacologică cateter direcționată și tromboliza farmacomecanică. Tromboliza sistemică nu este recomandată pentru tratamentul TVP izolate, dar este rezervată pacienților cu EP și instabilitate hemodinamică (vezi PCN-148 „Tromboembolismul pulmonar”).
 - Tromboliza trebuie considerată ca metoda preferențială de tratament a TVP la pacienții care corespund următoarelor criterii: (1) TVP de tip LET III-IV; (2) durata trombozei până la 14 zile; (3) riscul mic de complicații hemoragice; (4) statutul funcțional bun al pacientului (lipsa comorbidităților importante); (5) durata prognozată a vieții mai mare de un an. Drept un argument suplimentar în favoarea tratamentului trombolitic poate servi circulația venoasă sever compromisă (*phlegmasia cerulea dolens*).
 - Contraindicații absolute pentru tromboliză sunt: (1) formațiuni de volum de origine vasculară (malformații, anevrisme) ale creierului; (2) tumori cerebrale; (3) accident vascular cerebral, intervenții neurochirurgicale sau traumatism cranio-cerebral în ultimele 3 luni; (4) hemoragii interne recente; (5) sindromul CID sau alte coagulopatii; (6) suspecție la disecția aortei.
 - Contraindicații relative pentru tromboliză sunt: (1) vârsta peste 75 ani; (2) sarcina și alăptarea; (3) resuscitarea cardio-pulmonară recentă; (4) puncția recentă a vaselor inaccesibile pentru compresie; (5) hemoragii interne în ultimele 3 luni; (6) intervenții chirurgicale majore sau traumatisme în ultimele 3-4 săptămâni; (7) pacienții cu hipertensiune arterială severă; (8) nivelul hemoglobinei mai mic de 90 g/L, INR > 1,6 sau numărul trombocitelor < 20 x 10⁹/L; (9) pacient necooperant.
 - Pentru realizarea trombolizei se utilizează preparatele recombinante (activatorul tisular de plasminogen – rtPA). Sub controlul ecografic se face puncția venelor profunde distal de zona trombozei (de regulă – vena poplitee) și după tehnica Seldinger se introduce cateterul pentru tromboliză în lumenul vascular. Se efectuează flebografie cu substanță de contrast pentru precizarea extinderii trombozei. Sub control radiologic vârful cateterului se plasează nemijlocit în masele trombotice și prin cateter se administrează preparatul trombolitic prin perfuzie continuă. Doza tromboliticului depinde de volumul, extinderea și vechimea maselor trombotice și constituie în mediu 0,01 mg/kg/oră (maximal 1 mg/oră și 20 mg/zi) pentru rtPA. Fiecare 6-12 ore se face controlul radiologic cu re-poziționarea cateterului. Dacă după primele 12 ore nu se determină liza semnificativă a maselor trombotice – tromboliza se stopează. Tromboliza se finalizează când se produce liza a cel puțin 90% din masele trombotice cu vizualizarea restabilirii fluxului sangvin prin vena magistrală la flebografia de control. Durata procedurii de tromboliză constituie în mediu 24 ore și nu trebuie să depășească 48 de ore.
 - Concomitent cu procedura de tromboliză pacientului i se administrează doze subterapeutice de heparini natrium (500-1000 UA/oră) pentru prevenirea trombozei în jurul cateterului și în locul puncției venoase.
 - Puncția venoasă, flebografie, plasarea și re-poziționarea cateterului se realizează în condițiile sălii de radiologie intervențională sau sala de operații „hibrid”. Pe parcursul administrării preparatelor trombolitice pacientul trebuie să se afle în blocul de terapie intensivă. La fiecare 4-6 ore se determină nivelul eritrocitelor, hemoglobina și hematocritul pentru excluderea unei eventuale hemoragii interne. Monitoring-ul parametrilor coagulogramei include determinarea TTPA și a nivelului fibrinogenului. Nu există teste de laborator specifice pentru evaluarea eficacității trombolizei. Din cauza riscului complicațiilor hemoragice tromboliza se sistează dacă TTPA depășește 100 sec sau nivelul fibrinogenului scade mai jos de 1,0 g/L.
 - Cateterul poate fi extras din lumenul venei nu mai devreme decât o oră după finisarea trombolizei. Pentru asigurarea hemostazei în locul accesului vascular se aplică compresia manuală. Peste 2 ore după obținerea hemostazei pacientului i se inițiază tratament anticoagulant pentru TVP conform recomandărilor prezentate în compartimentul C.2.3.5.1 al ghidului.
 - În cazul disponibilității dispozitivelor speciale (*AngioJet™, Trellis™, ECOS®*) tromboliza farmacologică poate fi combinată cu acțiunea mecanică asupra trombului: administrarea tromboliticului în jet pulsatil, aspirarea maselor trombotice, emiterea ultrasunetului. Efectuarea trombolizei farmaco-mecanice se face strict conform recomandărilor producătorului de sistem medical respectiv.
 - La finisarea trombolizei farmacologice sau farmaco-mecanice trebuie să fie evaluate indicațiile pentru angioplastia cu balon și stentarea venelor iliace. Stentarea poate fi considerată necesară în următoarele cazuri: stenoza reziduală ≥ 50% din diametrul venei; contrastarea abundentă a colateralelor venoase; gradient de presiune mai mare de 2 mm Hg.
 - Plasarea de rutină a cava-filtrului la pacienții cu TVP nu este recomandată. Implantarea cava-filtrului poate fi considerată la pacienții cu TVP de tip LET II – LET IV care au contraindicații absolute pentru tratamentul anticoagulant. O altă indicație pentru cava-filtru reprezintă EP repetat, dezvoltat pe fondalul tratamentului anticoagulant adecvat. În ultimul caz, ca alternativă implantării cava-filtrului poate fi utilizată creșterea dozei ACI până la valorile INR=3-4 sau trecerea de la ACI la HMMM.
 - Nu se recomandă plasarea cava-filtrelor permanente. Extragerea cava-filtrelor temporare se recomandă a fi efectuată în intervalul de 25-54 zile după implantare.

Caseta 16. Tratamentul chirurgical al TVP acute (clasa de recomandare IIIC).

- Tratamentul chirurgical al TVP nu este recomandat în calitate de abord curativ standard și trebuie să fie utilizat numai în situații clinice specifice, când metodele curative de bază (tratamentul anticoagulant sau trombolitic) nu pot fi aplicate sau nu sunt eficiente.
- Tratamentul chirurgical poate fi luat în considerație la elaborarea planului curativ la pacienții cu TVP care corespund următoarelor criterii: (1) TVP de tip LET III-IV asociată cu dereglări severe de circulație venoasă (*phlegmasia cerulea dolens* sau pericol de gangrenă venoasă); (2) durata trombozei până la 14 zile; (3) risc major de complicații hemoragice în timpul trombolizei sau inaccesibilitatea tratamentului endovascular; (4) statutul funcțional bun al pacientului (lipsa comorbidităților importante); (5) durata prognozată a vieții mai mare de un an.
- Intervenția chirurgicală se efectuează cu anestezie generală (cu intubație și ventilare în regim de presiune pozitivă la expir) și în poziția anti-Trendelenburg a pacientului pe masa de operație. Intervenția include următoarele etape de bază: (1) mobilizarea venei femurale comune și a confluențelor, clamparea acesteia și venotomie; (2) trombectomie din venele iliace cu ajutorul cateterului cu balon (cateter Fogarty) de 8-12 Fr; trombectomia din venele membrului inferior cu ajutorul compresiei manuale a mușchilor coapsei și gambei sau prin aplicarea bandajului compresiv steril din cauciuc; (3) efectuarea flebografiei de control pe masa de operație; (4) venorafie cu sau fără crearea fistulei arterio-venoase temporare. După intervenție pacientul este supus tratamentului anticoagulant conform recomandărilor prezentate în compartimentul C.2.3.5.1 al ghidului.
- La momentul de față nu există dovezi suficiente pentru recomandarea intervențiilor chirurgicale (trombectomia, pliciația sau ligaturarea venelor profunde) la pacienții cu forma flotantă a TVP. Indicațiile către aceste intervenții trebuie să fie evaluate cu mare precauție în fiecare caz individual, analizând potențialele riscuri și beneficii.
- Decizia de a interveni chirurgical pentru TVP trebuie să fie luată în consiliu, cu participarea obligatorie a chirurgului cu pregătire specială în domeniul chirurgiei vasculare. Orice intervenție pe venele profunde la pacienții cu TVP se realizează de către medicul chirurg cu pregătire specială în domeniul chirurgiei vasculare.

C.2.3.5.3. Tratamentul anticoagulant de durată și tratamentul anticoagulant extins**Caseta 17. Tratamentul de durată al TVP (clasa de recomandare IIA).**

- După finalizarea tratamentului inițial al TVP în faza acută, preparatele anticoagulante trebuie să fie administrate pacientului în regim continuu, pe o perioadă de cel puțin 3-6 luni, în funcție de tipul trombozei (vezi algoritmul C.2.3.5.1).
- Pentru tratament de durată pot fi utilizate trei opțiuni: (1) administrarea ACI în doze necesare pentru menținerea valorilor INR în limitele „ferestrei terapeutice” (2,0-3,0); (2) administrarea rivaroxabanum în doza de 20 mg/zi, începând cu ziua a 22-a de tratament; (3) administrarea continuă a HMMM sau a fondaparinuxului sodium în doză curativă (vezi tabelul 7). Alegerea opțiunii se bazează pe situația clinică (vezi compartimentele C.2.5.1., C.2.5.2), disponibilitatea preparatelor medicamentoase necesare, accesibilitatea monitoringului de laborator și preferințele bolnavului.
- Pe parcursul tratamentului de durată la necesitate poate fi efectuată trecerea de la un preparat anticoagulant la altul. Trecerea trebuie efectuată conform schemei prezentate în **Tabelul 12**.
- În cazul persistenței simptomelor clinice ale insuficienței venoase (dureri, edemul) la nivelul membrului afectat, tratamentul anticoagulant poate fi combinat cu tratament simptomatic: utilizarea compresiei elastice și administrarea preparatelor venoactive (diosminum). Pentru realizarea compresiei elastice pacientului i se recomandă purtarea ciorapului elastic de gradul II de compresie (≈ 30 mm Hg) pe parcursul zilei. La pacienții cu boală arterială periferică compresia se aplică cu precauție. Dacă lipsește pulsul palpabil la nivelul plantei este necesar de a determina indexul brahio-maleolar, cu ajutorul Doppler-ului portabil. Compresia este contraindicată la valorile indexului brahio-maleolar mai mici de 0,6.

Tabelul 12. Schema de trecere de pe un preparat anticoagulant pe altul pe parcursul tratamentului de durată al TVP.

Schimbarea anticoagulantelor	Schema de conversie
De la Warfarinum la Rivaroxabanum	Stopați Warfarinum. Controlați INR zilnic. La valorile INR $\leq 2,5$ începeți administrarea Rivaroxabanum 20 mg/zi.
De la Rivaroxabanum la Warfarinum	Începeți administrarea Warfarinum (în doza de 5-7,5 mg) concomitent cu administrarea continuă a Rivaroxabanum. Controlați INR zilnic. La valorile INR $\geq 2,0$ stopați administrarea Rivaroxabanum.
De la HMMM la Rivaroxabanum	Stopați administrarea HMMM. Administrați Rivaroxabanum 20 mg cu 0-2 ore înainte de momentul când ar fi fost administrată următoarea doză de HMMM.
De la Rivaroxabanum la HMMM	Stopați administrarea Rivaroxabanum. Administrați HMMM în momentul când ar fi fost administrată următoarea doză de Rivaroxabanum.
De la Warfarinum la HMMM	Stopați Warfarinum. Controlați INR zilnic. La valorile INR $< 2,0$ începeți administrarea HMMM.
De la HMMM la Warfarinum	Vezi recomandările din Caseta 14

Notă: Pentru Fondaparinuxum sodium sunt utilizate scheme de trecere identice cu cele pentru HMMM.

Caseta 18. Screening-ul pentru cancer la pacienții cu TVP (clasa de recomandare IIB).

- La momentul de față nu există date științifice suficiente privind impactul screening-ului pentru cancer la pacienții cu TVP asupra supraviețuirii bolnavilor. Cu toate acestea se recomandă de efectuat screening-ul la pacienții cu probabilitate înaltă de TVP dezvoltată pe fondul unui proce canceros. Pentru determinarea probabilității TVP asociate cu cancer poate fi utilizat un scor special (**Tabelul 13**).
- Screening-ul pentru cancer poate fi realizat în condiții de ambulator, pe parcursul primei luni de tratament al TVP.
- Metoda cea mai informativă de screening reprezintă CT a abdomenului și toracelui. În calitate de metode imagistice alternative poate fi utilizată USG abdominală, radiografia cutiei toracice. La pacientele de gen feminin cu vârsta mai mare de 45 de ani se recomandă de efectuat mamografie.
- Testele de laborator utilizate pentru screening-ul cancerului la pacienții cu TVP includ: analiza maselor fecale la prezența sângelui ocult, nivelul PSA (la bărbați), testul Papanicolau (la femei).

Tabelul 13. Scorul pentru estimarea probabilității TVP provocate de cancer nedagnosticat.

criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Sexul masculin	+1
Vârsta > 70 ani	+2
Patologia pulmonară cronică	+1
Anemia (hemoglobina < 120 g/L la femei sau < 130 g/L la bărbați)	+2
Numărul trombocitelor $\geq 350 \times 10^9/L$	+1
TVP postoperatorie	-2
TVP în anamneză	-1
Screening-ul pentru cancer este recomandat în cazul acumulării de către pacient a 3 sau mai multe puncte	

Caseta 19. Tratamentul extins al TVP (clasa de recomandare IIA).

- După finisarea tratamentului anticoagulant cu durata de 3-6 luni, pacientul cu TVP trebuie să fie evaluat privind necesitatea extinderii duratei tratamentului până la un an sau mai mult (vezi algoritmul C.2.3.5.1).
- Decizia privind necesitatea aplicării tratamentului anticoagulant extins se bazează pe evaluarea raportului între riscul complicațiilor hemoragice și riscul de recurență a TVP în fiecare caz individual. Pentru estimarea riscului hemoragic și riscului trombotic se recomandă utilizarea scorurilor speciale (vezi **Tabele 14, 15, 16, 17, 18**).
- Scorul RIETE poate fi utilizat independent de tipul preparatului anticoagulant administrat, iar scorul HAS-BLED – preponderent pentru pacienții ce administrează ACI. Scorul HAS-BLED trebuie să fie utilizat nu numai pentru estimarea riscului hemoragiei dar și pentru evidențierea factorilor ce pot fi corijați (tensiunea arterială, medicația concomitentă, consumul de alcool) în vederea micșorării riscului tratamentului cu anticoagulante.
- Principalii factori de risc pentru recurența TVP după finisarea tratamentului anticoagulant sunt: implicarea venelor iliace și a venei femurale comune; obezitatea; sexul masculin; vârsta înaintată; dezvoltarea precoce a SPT; recanalizarea neânsemnată a venelor la USG-DD de control; nivelul elevat al D-dimerilor după finisarea tratamentului.
- Scorurile DASH și HERDOO-2 se utilizează la pacienții cu primul episod de TVP neprovocată (HERDOO-2 fiind destinat numai pacientelor de gen feminin). Scorul SOX-PTS poate fi utilizat la pacienții cu orice tip de TVP.
- Dacă a fost luată decizia de a prelungi tratamentul anticoagulant – pacientul continuă administrarea anticoagulantelor. ACI sau HMMM se vor administra în continuare fără modificarea dozei. Rivaroxabanum de regulă este utilizat pentru tratamentul extins în doza de 10 mg/zi. Următoarea reevaluare poate fi efectuată peste 6-12 luni sau mai devreme în cazul modificărilor semnificative în starea pacientului (dezvoltarea maladiilor concomitente noi, compensarea sau decompensarea maladiilor preexistente etc).
- Dacă a fost luată decizia de a stopa tratamentul anticoagulant, administrarea preparatelor anticoagulante (Warfarinum, Rivaroxabanum, HMMM) se întrerupe unimomentan, fără reducerea treptată a dozei. După stoparea tratamentului cu anticoagulante se recomandă de prescris pacientului preparate antiplachetare (Acidum acetylsalicylicum 70-150 mg/zi sau Clopidogrelum 75 mg/zi) pe o perioadă nedefinită. Tratamentul antiplachetar dublu (Acidum acetylsalicylicum + Clopidogrelum) la pacienții cu TVP nu este recomandat.
- Testarea de rutină a pacienților cu TVP în vederea identificării prezenței stărilor trombofilice nu este recomandată. La pacienții tineri cu tromboză neprovocată sau cu istoricul familiar de tromboembolismul venos poate fi efectuată testarea pentru trombofilii în cazul când se ia decizia de stopare a tratamentului anticoagulant. Se recomandă testarea pentru următoarele tipuri de trombofilie: deficiența antitrombinei III, deficiența proteinei C, deficiența protrombinei S și sindromul antifosfolipidic (anticoagulant lupic, anticorpi anti- β_2 -glicoproteină, anticorpi anticardioliipinici). Testarea genetică pentru factorul V Leiden și polimorfismul protrombinei (G20210A) este opțională.
- Testarea la trombofilie se face numai după oprirea tratamentului anticoagulant pentru a evita obținerea rezultatelor false.

În cazul rezultatelor pozitive (confirmarea trombofiliei) este necesar de discutat cu pacientul necesitatea extinderii duratei tratamentului anticoagulant pe o perioadă nedefinită.

Tabelul 14. Scorul RIETE pentru estimarea riscului hemoragic la pacienții cu TVP tratați cu preparate anticoagulante.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Hemoragie recentă majoră* (< 15 zile în urmă)	2
Creatinina serică > 106 μmol/L	1,5
Nivelul hemoglobinei < 130 g/L (bărbați) sau 120 g/L (femei)	1,5
Cancerul activ sau în anamneză	1
TVP complicată cu manifestări clinice ale EP	1
Vârsta > 75 ani	1
<ul style="list-style-type: none"> • 0 puncte – risc mic de hemoragie (≈ 0,1%) • 1-4 puncte – risc mediu de hemoragie (≈ 3%) • > 4 puncte – risc major de hemoragie (≈ 10%) 	

Notă: * – în acest scor hemoragia majoră este definită ca hemoragia acută manifestată clinic și asociată cu: necesitatea în transfuzie a ≥ 2 doze de concentrat eritrocitar sau localizarea „critică” a sursei de hemoragie (intracraniană, retroperitoneală, spinală).

Tabelul 15. Scorul HAS-BLED pentru estimarea riscului hemoragic la pacienții cu TVP tratați cu preparate anticoagulante.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Hipertensiune necontrolată (tensiunea sistolică > 160 mm Hg)	1
Patologia renală (dializa, transplantul renal, creatinina serică ≥ 200 μmol/L)	1
Patologia hepatică (ciroza, bilirubina ↑ de 2 ori, ALAT/ASAT ↑ de 3 ori)	1
Accident vascular cerebral în anamneză	1
Hemoragie majoră în anamneză*	1
INR instabil (valori > 3 în mai mult de 40% din analize)	1
Vârsta > 65 ani	1
Utilizarea concomitentă a antiplachetarelor (Acidum acetylsalicylicum, Clopidogrelum) sau RAINS	1
Consumul cronic de alcool etilic	1
<ul style="list-style-type: none"> • < 3 puncte – risc scăzut de hemoragie (≈ 1,5%) • ≥ 3 puncte – risc înalt de hemoragie (≈ 10%) 	

Notă: * – în acest scor hemoragia majoră este definită ca hemoragia acută manifestată clinic, asociată cu necesitatea în spitalizare și scăderea hemoglobinei cu > 20 g/L sau necesitatea în transfuzie a concentratului eritrocitar.

Tabelul 16. Scorul DASH pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Valoarea D-dimerilor mai mare decât în normă*	+ 2
Vârsta ≤ 50 ani	+ 1
Sexul masculin	+ 1
Utilizarea preparatelor hormonale la momentul dezvoltării TVP**	- 2
<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 punct – poate fi considerată <u>stoparea</u> tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP ≈ 3%) • ≥ 2 puncte – poate fi considerată <u>extinderea</u> tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP ≈ 10%) 	

Notă: * – determinat la 3-5 luni după finisarea tratamentului anticoagulant; ** – preparate ce conțin estrogen / progesteron.

Tabelul 17. Scorul HERDOO-2 pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Prezența la momentul evaluării a cel puțin unui semn de SPT*	1
Valoarea D-dimerilor ≥ 250 ng/ml	1
Indicele masei corporale ≥ 30 kg/m ²	1

Vârsta ≥ 65 ani	1
<ul style="list-style-type: none"> ≤ 1 punct – poate fi considerată stoparea tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP $\approx 1,5\%$) ≥ 2 puncte – poate fi considerată extinderea tratamentului anticoagulant (riscul anual de recurență a TVP $\approx 7,5\%$) 	

Notă: * – hiperpigmentarea sau hiperemia tegumentelor la nivelul gambei, edem al membrului afectat.

Tabelul 18. Scorul SOX-PTS pentru estimarea riscului de recurență a TVP după finalizarea tratamentului anticoagulant.*

Criteriu clinic / demografic / de laborator	Puncte
Afectarea venelor iliace	1
Indicele masei corporale ≥ 35 kg/m ²	2
Scorul Villalta > 14 la momentul evaluării**	2
Scorul Villalta 10-14 la momentul evaluării**	1
<ul style="list-style-type: none"> Scorul de ≥ 4 puncte indică asupra necesității utilizării tratamentului anticoagulant extins (riscul recurenței TVP este de 6 ori mai mare în comparație cu 0 puncte) 	

Notă: * – spre deosebire de scorurile descrise mai sus scorul SOX-PTS încă nu a fost supus procedurii de validare externă; * – scorul Villalta reflectă severitatea sindromului posttrombotic (este prezentat în **Tabelul 19**).

Tabelul 19. Scorul Villalta pentru estimarea severității SPT.

Simptom	Absent	Ușor	Moderat	Sever
Subiective				
Durerea	0	1	2	3
Crampe musculare	0	1	2	3
Senzații de greutate	0	1	2	3
Parestezii	0	1	2	3
Prurit cutanat	0	1	2	3
Obiective				
Edemul pretibial	0	1	2	3
Indurația pielii	0	1	2	3
Hiperpigmentarea	0	1	2	3
Hiperemia	0	1	2	3
Ectazii venoase	0	1	2	3
Dureri la compresia gambei	0	1	2	3
<ul style="list-style-type: none"> 0-4 puncte – SPT absent 5-9 puncte – SPT ușor 10-14 puncte – SPT moderat ≥ 15 puncte – SPT sever 				

C.2.4. Particularitățile tratamentului TVP la categorii speciale de pacienți

Caseta 20. Particularitățile tratamentului TVP la gravide și lăuze (clasa de recomandare IIa).

- Tendința spre hipercoagulare la gravide este condiționată de ascensiunea nivelului factorilor de coagulare (fibrinogen, factorul VIII) și reducerea sintezei inhibitorilor coagulării (proteina S). Mărirea diametrului venelor membrelor inferioare, ca urmare a influenței hormonale, și reducerea vitezei fluxului sangvin, ca urmare a compresiei vasculare de către uterul în creștere, conduc la dezvoltarea stazei venoase în bazinul venei cave inferioare. La rândul său, leziunea endoteliului vaselor sangvine în timpul nașterii, de asemenea, condiționează un risc sporit de dezvoltare a trombozei venoase. Modificările indicate se păstrează pe parcursul întregii sarcini și pe durata a 6 săptămâni după naștere.
- Decizia referitoare la păstrarea sarcinii sau întreruperea medicală a acesteia în caz de dezvoltare a TVP în primul trimestru de graviditate se ia de către medicii obstetricieni în fiecare caz individual. În trimestrul al doilea sarcina se întrerupe doar în progresarea hipoxiei fetale și pericol de avort spontan. În celelalte cazuri sarcina poate fi prezervată. În TVP, dezvoltată în trimestrul al treilea, sarcina nu trebuie întreruptă, cu excepția cazurilor prezenței patologiei obstetricale concomitente, ce necesită întreruperea urgentă a gravidității (decolarea placentei, formele grave ale gestozei tardive).
- Pentru tratamentul inițial al TVP la gravide se utilizează heparini natrium sau HMMM conform schemelor prezentate în **Caseta 13** și **Tabele 7, 8**. Pentru tratament de durată se utilizează numai HMMM (risc scăzut de dezvoltare a HIT și a osteoporozei).

- Heparina nu penetrează bariera fetoplacentară și, respectiv, nu conduce la teratogeneză și complicații hemoragice la făt. Heparina poate fi utilizată în perioada de lactație.
- Utilizarea ACI la gravide este contraindicată, din motivul că acestea pot traversa bariera fetoplacentară și pot provoca, în primul trimestru de graviditate, anomalii specifice de dezvoltare (condrodisplazia hipoplasică), iar la termeni mai târzi – patologia sistemului nervos central (microcefalia, atrofia cerebelară, viciul Dandy-Walker, atrofia corpus-ului callosum, atrofia nervului optic cu cecitate). Pătrunzând transplacentar ACI pot produce hemoragii la nivelul placentei, soldându-se cu moartea intrauterină a fătului și avort spontan sau pot contribui la dezvoltarea complicațiilor hemoragice la nou-născuți. ACI nu sunt active în laptele matern și pot fi administrate în perioada de alăptare.
- Pentru tratamentul inițial al TVP la gravide HMMM se prescriu în doze curative standard pe durata a 3 săptămâni. Tratamentul anticoagulant la gravidele cu TVP trebuie continuat până la 6 săptămâni postpartum. Durata totală a tratamentului anticoagulant nu trebuie să fie mai mică de 3 luni.
- Recomandările privind schemele de utilizare a HMMM pentru tratamentul de durată a TVP se caracterizează printr-un grad scăzut de evidență științifică. Pot fi recomandate următoarele variante: (1) Dacă durata totală a tratamentului nu va depăși 3 luni se recomandă administrarea continuă a HMMM în doze curative standard. (2) Dacă durata planificată a tratamentului se estimează între 3 și 6 luni, începând cu a 4-a săptămână doza HMMM poate fi micșorată cu $\approx 25-30\%$. (3) Dacă durata planificată a tratamentului va depăși 6 luni, începând cu a 4-a lună doza HMMM poate fi micșorată cu $\approx 50\%$.
- Fondaparinuxum sodium este rezervat pentru tratamentul TVP numai la gravidele cu anamnezic de HIT sau în cazul când pe parcursul tratamentului cu heparine se dezvoltă trombocitopenie. La momentul actual utilizarea rivaroxabanum la gravide și în perioada de alăptare este contraindicată.
- La pacientele gravide cu TVP este recomandată inducerea planificată a nașterii. Administrarea HMMM în doză curativă trebuie să fie oprită cu 24 de ore până la nașterea programată (fondaparinuxum sodium – cu 72 ore), iar administrarea în doze reduse – cu 12 ore până la naștere. Gravidele cu TVP trebuie să fie instruite ca să oprească administrarea HMMM la apariția primelor semne de travaliu.
- Preferabilă este finalizarea sarcinii pe cale naturală, deoarece operația cezariană provoacă modificări mult mai semnificative în sistemul de hemostază și conduce la o imobilizare mai îndelungată a bolnavei. Pentru prevenirea compresiunii îndelungate a venelor pelviene în perioada de travaliu, se recurge la activarea artificială a travaliului și folosirea frecventă a perineotomiei.
- În lipsa hemoragiei active reinițierea tratamentului cu HMMM după naștere se face cât mai precoce, dar nu mai de vreme decât la 4 ore după manipulațiile anestezice neuro-axiale (puncția spinală, plasarea/extragerea cateterului epidural).
- Dacă pacienta dezvoltă TVP pe parcursul ultimelor 2 săptămâni ale sarcinii pentru tratamentul inițial este preferabilă utilizarea heparini natrium. Administrarea heparini natrium trebuie să fie oprită cu 6 ore până la nașterea planificată.
- Pacientele ce dezvoltă TVP în perioada postpartum sunt tratate conform recomandărilor generale, cu excepția contraindicațiilor pentru utilizarea rivaroxabanum.

Caseta 21. Particularitățile tratamentului TVP la pacienții cu cancer (clasa de recomandare IIa).

- Tumorile maligne se asociază cu risc elevat de TVP și embolism pulmonar. Cel mai frecvent TVP se dezvoltă la bolnavii cu cancer gastric, pancreatic și pulmonar, limfoame, hemoblastoze, tumori maligne ale organelor genitale, cancerul vezicii urinare și a rinichilor, tumori maligne ale creierului.
- Principiile de bază (indicații, preparate medicamentoase, doze și scheme curative) ale tratamentului TVP la pacienții cu cancer nu se deosebesc de la cele recomandate pentru grupul general de bolnavi.
- La pacienții cu cancer utilizarea ACI pentru tratamentul de durată / tratamentul extins al TVP se asociază cu o rată foarte înaltă (până la 30%) de recurență a trombozei și/sau complicații hemoragice. Combinarea ACI cu preparate chimioterapice duce la creșterea frecvenței și severității reacțiilor adverse hematologice și gastrointestinale. Deși rar, dar administrarea ACI la pacienții cu cancer poate duce la agravarea trombozei și dezvoltarea gangrenei venoase.
- Pentru tratamentul inițial al TVP la pacienții cu cancer se recomandă utilizarea HMMM sau a heparini natrium. Anticoagulanțele de elecție pentru tratamentul de durată / tratamentul extins sunt HMMM. Preparatul de „linia a doua” la pacienții oncologici cu TVP este rivaroxabanum. ACI trebuie să fie utilizate pentru tratamentul de durată / tratament extins numai dacă primele două opțiuni nu pot fi aplicate.
- Durata minimă a tratamentului este de 3-6 luni (în funcție de severitatea TVP). La etapa tratamentului anticoagulant extins se recomandă de utilizat HMMM în doze reduse (50-70% din doza curativă standard) sau rivaroxabanum (în doza de 20-10 mg/zi). Se recomandă de extins tratamentul pe toată durata prezenței procesului neoplazic activ.

Caseta 22. Particularitățile tratamentului TVP ale membrilor superioare (clasa de recomandare IIa).

- Principiile de bază (indicații, preparate medicamentoase, doze și scheme curative) ale tratamentului TVP ale membrilor superioare nu se deosebesc de cele recomandate pentru pacienții cu TVP ale membrilor inferioare.
- Luând în considerație incidența semnificativ mai mică a dezvoltării TVP recurente (aproximativ de 5 ori) și a SPT (aproximativ de 10 ori) la nivelul membrului superior, durata tratamentului anticoagulant variază între 3 și 6 luni.

- În cazul TVP provocate de factorii tranzitorii (trauma, intervenția chirurgicală, cateter venos central) durata recomandată de tratament anticoagulant constituie 3 luni; în cazul TVP idiopatice – 6 luni. În cazul persistenței factorilor de risc ai TVP (cateter venos central *in situ*, cancer activ) tratamentul se extinde pe o durată nedefinită.
- TVP a membrului superior provocată de efort fizic (sindromul Paget-Schroetter) necesită reevaluarea clinico-imagistică peste 3 luni de tratament anticoagulant. În cazul persistenței simptomatologiei de obstrucție venoasă (edem, dureri) este indicată flebografia cu contrast pentru confirmarea / excluderea sindromului de apertură toracică cu compresia / stenozarea venei subclavie. Dacă diagnosticul se confirmă pacientul trebuie să fie examinat de către chirurgul vascular, estimându-se posibilitatea efectuării tratamentului chirurgical / endovascular. Intervenția prevede decompresia venei subclavie (resecția coastei I și a ligamentului costoclavicular, scalenotomie anterioară, venoliză) combinată opțional cu stentarea venoasă. Stentarea venei subclavie fără intervenții decompressive nu este recomandată fiind însoțită de o rată semnificativă de fracturare a stentului și reocluzie venoasă.
- La momentul actual datele științifice referitoare la avantajele utilizării trombolizei cateter direcționate la pacienții cu TVP a membrului superior sunt foarte limitate. Tromboliza poate fi luată în considerație ca una dintre opțiunile curative la pacienții cu TVP recentă, cu manifestări clinice foarte severe, risc mic de complicații hemoragice și statut funcțional bun. Utilizarea de rutină a trombolizei nu se recomandă.

Caseta 23. Particularitățile tratamentului TVP recurente (clasa de recomandare IIb).

- Indicații pentru reinițierea tratamentului anticoagulant la pacienții cu TVP în anamneză se bazează pe datele clinico-imagistice. Diagnosticul de TVP recurentă se instalează în următoarele situații: (1) dezvoltarea TVP într-un bazin venos anterior neafectat, confirmată prin USG-C / USG-DD; (2) creșterea grosimii trombului (diametrul venei după compresia cu transducerul ultrasonografic) cu ≥ 4 mm față de rezultatele imagistice anterioare; (3) extensia lungimii trombului cu ≥ 9 cm față de rezultatele imagistice anterioare; (4) prezența semnelor clinice caracteristice TVP acute în asociere cu datele imagistice reflectate în punctele (2) și (3)*.
- Prezența criteriilor imagistice reflectate în punctele (2) și (3) în lipsa semnelor clinice caracteristice TVP acute nu servește drept indicație pentru reinițierea sau modificarea tratamentului anticoagulant. Se recomandă evaluarea pacientului în dinamică la intervalul de 5-7 zile.
- Testul pozitiv la D-dimeri în lipsa datelor clinico-imagistice ce confirmă recurența trombozei nu poate servi ca indicație pentru reinițierea sau modificarea tratamentului anticoagulant. Se recomandă evaluarea pacientului în dinamică la interval de 5-7 zile. Testul negativ la D-dimeri la un pacient cu suspjecție la TVP recurentă permite cu mare certitudine de a exclude diagnosticul.
- În cazul dezvoltării TVP recurente pe fondalul tratamentului anticoagulant în primul rând este necesar de controlat: complianța pacientului la tratament și doza preparatului anticoagulant administrat. Dacă greșeli în realizarea tratamentului anticoagulant nu au fost depistate se recomandă schimbarea preparatului anticoagulant (spre exemplu trecerea de la ACI la HMMM sau rivaroxabanum, sau de la HMMM la fondaparinuxum sodium) sau mărirea dozei anticoagulantului utilizat (HMMM + 25% din doza inițială; ACI – mărirea dozei până la atingerea INR 2,5-4, Rivaroxabanum – trecerea de la 10 mg/zi la 20 mg/zi).
- Dacă după corecția tratamentului anticoagulant la pacient se atestă un nou episod de TVP sau EP este recomandată consultația specialistului cu competențe în domeniul chirurgiei endovasculare, estimându-se necesitatea implantării cava-filtrului.
- În cazul dezvoltării TVP recurente la pacientul care a finisat administrarea anticoagulantelor este necesară reinițierea tratamentului anticoagulant conform principiilor utilizate la pacienții cu TVP primară.
- Dacă recurența TVP a fost provocată de factori tranzitorii (sarcina, intervenții chirurgicale, trauma) este recomandată o durată a tratamentului anticoagulant de 3-6 luni. La pacienții cu TVP recurentă neprovocată se recomandă de extins tratamentul anticoagulant pe o perioada nedefinită.

Notă: * – criteriile imagistice enumerate au valoare numai atunci când investigația USG-C / USG-DD atât primară cât și cea repetată au fost realizate conform unui protocol standardizat de examinare cu înregistrarea tuturor datelor necesare.

C.2.5. Profilaxia primară și secundară

Profilaxia primară a TVP include un complex de măsuri care se aplică în situații când pacientul este expus acțiunii factorilor de risc tranzitorii: intervenții chirurgicale, traumatisme, imobilizare îndelungată. Profilaxia include administrarea preparatelor anticoagulante în doze profilactice, aplicarea compresiei elastice pe membrele inferioare, activizarea postoperatorie precoce a bolnavului (pentru mai multe detalii vezi PCN-227 „Profilaxia tromboembolismului venos”). Profilaxia primară la pacienții cu trombofilie diagnosticată dar fără antecedente trombotice nu este recomandată. Scopul profilaxiei secundare constă în prevenirea recurenței TVP. La pacienții ce au suportat TVP și au finalizat tratamentul anticoagulant TVP recurentă se poate dezvolta în momentul expunerii la acțiunea factorilor de risc tranzitorii. La pacienții cu TVP în anamneză se recomandă de utilizat măsuri profilactice (farmacologice și mecanice) în perioada perioperatorie, în cazul imobilizării la pat, zboruri de lungă durată, sarcină și naștere. Se recomandă întrebuițarea adecvată a lichidelor (în special pe timp de vară), evitarea sedentarismului, prevenirea / corecția excesului de masă corporală.

C.2.6. Supravegherea pacienților cu TVP după finisarea tratamentului anticoagulant.**Caseta 43. Supravegherea pacienților cu TVP (clasa de recomandare IIb).****Medicul de familie.**

- La finisarea tratamentului anticoagulant pacientul trebuie să fie informat despre riscul dezvoltării unei eventuale recurențe a TVP, precum și despre probabilitatea apariției semnelor de SPT.
- Pacientului care a suportat TVP trebuie să i se recomande următoarele modificări ale stilului de viață: (1) efectuarea zilnică a exercițiilor fizice dozate ce implică activitatea musculaturii membrelor inferioare (mersul, înotul, gimnastică); (2) regimul dietetic îndreptat spre menținerea masei corporale în limitele normei; (3) evitarea efortului fizic major; (4) prevenirea constipațiilor; (5) menținerea igienei tegumentelor membrului afectat; (6) evitarea purtării hainelor și a încălțămintei prea strânse; evitarea deshidratării (exces de alcool, hiperinsolații, saună, băi fierbinți); (7) evitarea activităților asociate cu risc de traumatism al țesuturilor moi la nivelul membrelor inferioare (sportul competitiv, lucrări agricole, etc).

Chirurgul.

- Pe parcursul primului an după finisarea tratamentului anticoagulant pacientul trebuie să fie consultat de către medicul chirurg cel puțin de 2 ori. Ulterior, în cazul lipsei schimbărilor semnificative în starea pacientului – o dată pe an. Consultația include colectarea acuzelor și examenul obiectiv al membrului afectat în vederea depistării semnelor precoce de SPT. Pentru diagnosticarea SPT și evaluarea severității acestuia se recomandă utilizarea scorului Villalta (**Tablelul 19**).
- Pentru pacienții cu simptome subiective (senzații de greutate, dureri) și semne obiective (edem, lipodermatoscleroză) de insuficiență venoasă cronică sunt recomandate cure cu preparate venoactive.
- Medicul chirurg trebuie să discute cu pacientul necesitatea utilizării compresiei elastice și să controleze complianța pacientului și corectitudinea efectuării tratamentului compresiv (tipul bandajului sau ciorapului, gradul de compresie, mărimea).
- Investigațiile paraclinice (controlul parametrilor coagulogramei, USG-DD, testarea nivelului D-dimerilor) nu sunt recomandate pentru supravegherea pacienților cu evoluție stabilă a maladiei. Aceste investigații sunt indicate numai în cazul suspiciunilor clinice de recurență a TVP.
- Pacienții la care se dezvoltă SPT de severitate moderată sau sever (≥ 10 puncte conform scorului Villalta) necesită consultația medicului chirurg cu specializare în domeniul patologiei vasculare.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: Medic de familie. Asistenta medicului de familie. Medic laborant. Medic imagist (CMF).
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD (CMF). Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante directe și indirecte (Heparini natrium, HMMM, Warfarinum, Rivaroxabanum).
D.2. Subdiviziunile serviciului prespitalicesc de Asistență Medicală Urgentă	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de urgență. • Asistenți/felceri de urgență.
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • ECG. • Pulsoximetru. • Sursă portabilă de oxigen medical. • Ventilator (sacul Ambu).
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante directe (Heparini natrium, HMMM, fondaparinuxum sodium) • Substituenți sangvini (soluții cristaloide și coloide) • Agenți inotropi (Dopaminum)
D.3. Instituțiile /secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: Medic de familie. Chirurg.

	Asistenta medicului de familie. Asistenta chirurgului. Medic-magist. Medic laborant. Roentghen-laborant.
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD Consumabile pentru examen imagistic. Cabinet radiologic. Consumabile pentru examen radiologic. Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante directe și indirecte (Heparini natrium, HMMM, Warfarinum, Rivaroxabanum).
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de chirurgie	Personal: 1. Chirurg. 2. Terapeut. 3. Anesteziolog. 4. Medic imagist. 5. Medic radiolog. 6. Medic laborant. 7. Asistenta anesteziologului. 8. Asistenta chirurgului. 9. Roentghen-laborant.
	Aparate, utilaj: USG, USG-DD. Cabinet radiologic. CT. Laborator clinic și biochimic.
	Medicamente: Anticoagulante parenterale (Heparini natrium, HMMM în dozaj curativ, fondaparinuxum sodium în dozaj curativ). Anticoagulante perorale (Warfarinum 3 mg, 5 mg; Rivaroxabanum 15 mg). Preparate trombolitice (Alteplasmum). Preparate antiinflamatorii (Sol. Diclofenacum natricum 3,0, Sup. Diclofenacum natricum 100 mg). Preparate analgetice neopioide (Sol. Dexketoprofenum, Sol. Ketoprofenum). Preparate de sânge (Plasmă proaspăt congelată, Concentrat eritrocitar, Crioprecipitatul). Soluții coloide și cristaloides (sol. Dextranum 40, sol. Clorură de sodiu 0,9%, sol. Glucosa 5-10%, pentru administrare parenterală). Vasopresori (Dopaminum etc., pentru administrare parenterală). Bandaje elastice de extensibilitate medie

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A facilita diagnosticarea precoce a TVP.	Ponderea pacienților diagnosticați precoce (primele 24 ore de la debut) cu TVP.	Numărul de pacienți diagnosticați precoce cu TVP pe parcursul ultimului an x 100 (%).	Numărul total de pacienți diagnosticați cu TVP pe parcursul ultimului an.
2	A facilita inițierea precoce a tratamentului anticoagulant al TVP.	Ponderea pacienților cu TVP la care tratamentul anticoagulant a fost inițiat	Numărul de pacienți cu TVP pe parcursul ultimului an la care tratamentul	Numărul total de pacienți spitalizați cu TVP pe parcursul ultimului an.

		în primele 24 ore de la debut.	anticoagulant a fost inițiat în primele 24 ore de la debut x 100 (%).	
3	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP în staționar (tratament anticoagulant inițial).	Ponderea pacienților cu TVP la care tratamentul a fost realizat conform recomandărilor* din Protocolul Clinic Național <i>Tromboza venoasă profundă la adult</i> , pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu TVP la care tratamentul a fost realizat conform recomandărilor* din Protocolul Clinic Național <i>Tromboza venoasă profundă la adult</i> , pe parcursul unui an x 100 (%).	Numărul total de pacienți cu TVP care au beneficiat de tratament staționar, pe parcursul unui an.
4	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu TVP în condiții de ambulator (tratament anticoagulant de durată).	Rata pacienților tratați cu ACI ce se află în limitele „ferestrei terapeutice” a valorilor INR. Rata pacienților spitalizați repetat pentru TVP recurentă.	Numărul de pacienți tratați cu ACI ce se află în limitele „ferestrei terapeutice” a valorilor INR în orice moment de timp x 100. Numărul de pacienți spitalizați repetat pentru TVP recurentă pe parcursul ultimului an x 100 (%).	Numărul de pacienți tratați cu ACI în orice moment de timp. Numărul total de pacienți spitalizați cu TVP pe parcursul ultimului an.

Notă: * – se va ține cont de (1) utilizarea dozelor corecte de anticoagulante pentru tratamentul inițial; (2) corectitudinea trecerii de pe preparate parenterale pe anticoagulante orale; (3) externarea pacientului cu doză adecvată a anticoagulantului.

Anexa 1

GHIDUL PACIENTULUI CU TVP

Tromboza venoasă este o boală în care circulația sângelui prin vene este blocată din cauza formării unui cheag de sânge (denumit în termeni medicali – tromb). Cel mai frecvent această tromboză se localizează la nivelul venelor din membrele inferioare (gambe, coapse), dar poate să apară în anumite condiții și la nivelul membrelor superioare (brațe) sau în alte regiuni.

Tromboza venoasă profundă (TVP) este rezultatul blocării circulației venoase profunde de către un cheag.

Cei mai importanți **factori de risc** pentru dezvoltarea TVP sunt:

- Intervențiile chirurgicale sau ortopedice;
- Traumatismele (majore, în general; sau ale membrelor inferioare);
- Imobilizarea (>3 zile), parezele, imobilizarea unui membru în aparate gipsate;
- Neoplaziile și tratamentul antineoplazic (hormono-, chimio-, sau radioterapie);
- Antecedentele de TVP;
- Vârsta peste 40 ani;
- Sarcina și perioada postpartum (după naștere);
- Tratamentele hormonale (contraceptivele orale sau terapia de substituție hormonală pe bază de estrogeni, modulatorii selectivi de receptori estrogenici – raloxifen, tamoxifen etc.);
- Afecțiuni medicale acute (insuficiența cardiacă sau respiratorie, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, bolile inflamatorii intestinale, sindromul nefrotic, sepsisul);
- Afecțiuni ereditare sau dobândite ale coagulării sângelui (trombofilii);
- Obezitatea;
- Fumatul;
- Varice pe membrele inferioare;
- Cateterizarea venoasă centrală.

Semnele și simptomele clasice ale TVP includ:

- Creșterea de volum (umflarea) membrului afectat;

- Durere la acest nivel;
- Temperatura pielii piciorului mai mare în comparație cu membrul contralateral;
- Senzație de picior greu, obosit.

În TVP, umflarea membrului este cel mai frecvent asimetrică (de exemplu o singură gambă), și nu are un motiv clar (amintiți-vă dacă ați avut un traumatism local, o înțepătură de insectă, o rană deschisă la acest nivel). Aceste semne sau simptome pot apărea atât la nivelul membrelor inferioare (gambă și/sau coapsă) sau, mai rar, dar posibil, la nivelul membrelor superioare (antebraț, braț).

Urmările TVP sunt dintre cele mai grave: de la complicații pe termen lung, invalidizante și greu de tratat (sindrom posttrombotic și hipertensiune pulmonară) până la deces (prin embolie pulmonară). O complicație importantă și redutabilă a TVP este reprezentată de embolia pulmonară. Aceasta rezultă din migrarea cheagului de sânge de la nivelul venei către plămân, unde poate bloca una dintre ramurile arterei pulmonare și, astfel, se întrerupe circulația sângelui în plămâni.

Diagnosticul TVP se presupune în baza datelor clinice, dar necesită confirmare prin metode instrumentale de investigație.

Ecografia vasculară - este o metodă neinvazivă, cel mai frecvent utilizată în diagnosticul TVP. După plasarea de gel special pe pielea membrului afectat, medicul urmărește cu ajutorul unui transducer care emite și primește ultrasunete prezența unui tromb în vene și fluxul de sânge de la nivelul venelor. Medicul poate comprima intermitent membrul afectat pentru a studia efectul acestei presiuni asupra circulației sângelui prin vene. Fluxul sângelui în vene, anatomia acestora și eventual prezența de cheaguri este urmărită de către medic pe ecranul ecografului.

Scopurile tratamentului TVP sunt:

- oprirea creșterii trombului deja format;
- împiedicarea migrării cheagului către plămâni;
- stoparea formării de alte cheaguri noi.

Principala metodă de **tratament în TVP** este reprezentată de medicamentele anticoagulante, care subțiază sângele și împiedică formarea de cheaguri. Tratamentul anticoagulant poate fi injectabil și oral. Injectabil se pot administra: heparini natrium, heparinele cu masă moleculară mică (Enoxaparini natrium, Nadroparini calcium). În cazul unui tratament prelungit, heparinele cu masă moleculară mică au avantajul că pot fi administrate chiar de către pacient sau de un membru al familiei, acasă, după externare. După o primă etapă de administrare de heparine injectabile, și cu o perioadă de suprapunere, tratamentul este continuat cu anticoagulante orale (preparatul Warfarinum). Tratamentul cu Warfarinum necesită monitorizarea strictă a unor analize ce reflectă coagularea sangvină. Acest monitoring se efectuează pe tot parcursul tratamentului. Tratamentul TVP poate fi din start cu preparate anticoagulante perorale (fără injecții). În acest caz se inițiază preparatul numit Rivaroxabanum. Tratamentul cu anticoagulante se continue pentru o perioadă ce variază între 3-6 luni și chiar toată viața (în funcție de factorii de risc asociați și de severitatea bolii). Acest tratament trebuie luat zilnic, după o schemă indicată de medic.

Precauții: în timpul tratamentului anticoagulant pot apărea sângerări mici (de exemplu gingivale, la periajul dinților), sau importante (în scaun, urină, hematoame importante). Anunțați medicul imediat ce sesizați o hemoragie importantă. Evitați traumatismele în timpul tratamentului anticoagulant. În caz de tratamente stomatologice sau chirurgicale, **anunțați medicul** că urmați un tratament anticoagulant. În caz de sarcină, anunțați urgent medicul curant – anticoagulantele orale nu sunt indicate în sarcină, deoarece acest tratament poate fi nociv pentru făt (pot apărea malformații sau hemoragii severe).

Anexa 2

FIȘA STANDARDIZATĂ pentru auditul medical bazat pe criterii în tromboza venoasă profundă

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU IMA			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie

4	Mediul de reședință	1	Urban	
		2	Rural	
		9	Nu se cunoaște	
INTERNARE				
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște		
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP	
		2	AMU	
		3	Secția consultativă	
		4	Spital	
		5	Instituție medicală privată	
		9	Nu se cunoaște	
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște		
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA		
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția de chirurgie	
		2	Secția de profil general	
		3	Secția de terapie intensivă	
		4	Alte	
DIAGNOSTIC				
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP	
		2	AMU	
		3	Secția consultativă	
		4	Spital	
		5	Instituție medicală privată	
13.	Investigații imagistice	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
ISTORICUL PACIENTULUI				
14.	Prezența TVP / EP în anamneză	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
15.	Prezența patologiilor asociate	1	Nu	
		2	Da	
		9	Nu se cunoaște	
TRATAMENTUL ANTICOAGULANT				
16.	Tratamentul anticoagulant a fost inițiat în primele 24 ore de la debutul TVP	1	Nu	
		2	Da	
17.	Pentru tratamentul anticoagulant au fost utilizate doze curative recomandate de PCN	1	Nu	
		2	Da	
18.	Tratament anticoagulant la externarea pacientului	1	Pacient externat pe ACI cu INR în <u>limetele</u> 2,0-3,0	
		2	Pacient externat pe ACI cu INR în <u>afară</u> limetelor 2,0-3,0	
		3	Pacientul a fost externat pe HMMM sau rivaroxabanum	
		4	Pacientul a fost externat fără tratament anticoagulant	

TRATAMENT ENDOVASCULAR / INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
19.	Intervenția chirurgicală sau endovasculară a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
20.	Data efectuării intervenției chirurgicale / endovasculare	ZZ/LL/AAAA	
21.	Durata intervenției chirurgicale / endovasculare	OO:MM	
22.	Tipul anesteziei	1	Locală
		2	Generală
EXTERNARE ȘI TRATAMENT			
26.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)	
27.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)	
28.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)	
29.	Deces în spital	1	Nu
		2	Din cauzele atribuite TVP / EP
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate
		4	Alte cauze neatribuite TVP / EP
		9	Nu se cunoaște

BIBLIOGRAFIE

- Arnoldussen CWKP, Wittens CHA. An imaging approach to deep vein thrombosis and the lower extremity thrombosis classification. *Phlebology*. 2012; 27 Suppl 1:143-148.
- Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2018; 163:201-206.
- Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(13):1587-1597.
- Chan WS. Diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2018; 163:221-228.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis & Haemostasis*. 2007; 98(4):756-764.
- Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An algorithmic approach to management of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23(6):511-517.
- Douxflis J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(2):209-219.
- Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, Margeli M, Praena-Fernandez JM, Grandone E, Monreal M; RIETE Investigators. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*. 2017; 151(3):564-571.
- Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(14):244-249.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaiwas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2):315-352.
- Kurtoglu M, Koksoy C, Hasan E, Alkali Y, Karabay O, Filizcan U; TROMBOTEK Study Group. Long-term efficacy and safety of once-daily enoxaparin plus warfarin for the outpatient ambulatory treatment of lower-limb deep vein thrombosis in the TROMBOTEK trial. *J Vasc Surg*. 2010; 52(5):1262-1270.
- Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. *British Journal of Surgery*. 2010; 97(7), 989-999.
- Lubberts B, Paulino Pereira NR, Kabrhel C, Kuter DJ, DiGiovanni CW. What is the effect of venous thromboembolism and related complications on patient reported health-related quality of life? A meta-analysis. *Thromb. Haemost*. 2016; 116(3):417-431.
- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6):654-656.
- Maufus M, Elias A, Barrellier MT, Pernod G; French Society for Vascular Medicine. Diagnosis of deep vein thrombosis recurrence: Ultrasound criteria. *Thromb Res*. 2018 Jan;161:78-83.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MP, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx003. [Epub ahead of print].
- Nicolaidis AN, Fared J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, Myers K, Samama M, Fletcher J, Kalodiki E, Bergqvist D, Bonnar J, Caprini JA, Carter C, Conard J, Eklof B, Elalamy I, Gerotziakas G, Geroulakos G, Giannoukas A, Greer I, Griffin M, Kakkos S, Lassen MR, Lowe GD, Markel A, Prandoni P, Raskob G, Spyropoulos AC, Turpie AG, Walenga JM, Warwick D. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol*. 2013; 32(2):111-260.

18. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 92(2):199-205.
19. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8:CD010837.
20. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J et al. Use of Fondaparinux Off-Label or Approved Anticoagulants for Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(21):2636-2648.
21. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):165-186.
22. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):32-67.
23. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, Magnuson E, Razavi MK, Comerota AJ, Gornik HL, Murphy TP, Lewis L, Duncan JR, Nieters P, Derfler MC, Filion M, Gu CS, Kee S, Schneider J, Saad N, Blinder M, Moll S, Sacks D, Lin J, Rundback J, Garcia M, Razdan R, VanderWoude E, Marques V, Kearon C; ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(23):2240-2252.
24. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1):68-80.
25. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. National Clinical Guideline Centre (UK). 2012. 245 p.
26. Weitz JJ, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017; 376(13):1211-1222.
27. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*. 2015; 9(14):2-52.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. În prezent, **Arta Medica** publică articole originale, articole de meta-analiză, articole de reviu, tehnică chirurgicală, caz clinic, scrisoare către editori, precum și, numai prin invitație – protocoale, rapoarte, dezbateri, editoriale și comentarii editoriale, în domeniile medicinei și sănătății, în limbile Engleză, Română și Rusă.

2. **Manuscrisul** trebuie trimis electronic, prin înregistrare pe pagina web oficială a revistei Arta Medica (<https://artamedica.md/>) de către autorul corespondent, completând Formularul pentru Declarația de autor (Authorship Statement Form) și Acordul de licență (License Agreement). Autorii sunt rugați să viziteze site-ul nostru web <https://artamedica.md/> și să respecte cu strictețe instrucțiunile Etica de publicație și declarația de malpraxis (Publication Ethics and Malpractice Statement).

Toate lucrările trebuie executate după cum urmează:

3. **Manuscrisele** ar trebui să fie tipate în format A4, cu 1,5 distanță între rânduri, cu marginile paginii de 2,0 cm, formatul caracterelor 12 Times New Roman, în format OpenOffice, Microsoft Word sau fișier în format RTF.

4. **Manuscrisele** ar trebui să fie organizate după cum urmează:

- Pagina de titlu;
- Rezumat și cuvinte cheie (fiecare tip de articol trebuie să includă 3-6 cuvinte cheie);
- Text cu următoarele secțiuni: Introducere; Materiale și Metode (sau Pacienți și Metode); Rezultate; Discuții; Figuri (dacă sunt prezente figuri, acestea trebuie completate cu legende); Tabele (dacă sunt prezente tabele, acestea trebuie completate cu legende); Concluzii;
- Referințe;
- Recunoștințe (opțional);
- Declarația de contribuție a autorului;
- Declarația de finanțare;
- Declarația de conflict de interese.

5. **Articolul original** (prezintă descoperiri științifice noi și originale, explică metodologia de cercetare și furnizează date) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 40 de referințe.

6. **Articolul de meta-analiză** (studiu cantitativ, formal, epidemiologic, utilizat pentru a evalua sistematic studiile anterioare de cercetare, pentru a trage concluzii despre acel grup de cercetare) trebuie să aibă până la 16 pagini (6500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 80 de referințe.

7. **Articolul privind tehnica chirurgicală** (articole care raportează noi abordări chirurgicale sau modificări substanțiale ale tehnicilor raportate anterior) trebuie să aibă până la 10 pagini (3750 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe.

8. **Articolul de reviu literar** (oferă o imagine de ansamblu a unui domeniu sau subiect, sintetizează cercetările anterioare) trebuie să aibă până la 20 pagini (7500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 100 de referințe.

9. **Cazurile clinice sau Raportul de caz** (descrie, în scopuri medicale, științifice sau educaționale, o problemă medicală cu unul sau mai mulți pacienți) trebuie să aibă până la 5 pagini (1500 cuvinte), urmat, ulterior, de cel mult 20 de referințe. **Notă:** Tipul de articol Raport de caz și reviu literar se include în această secțiune.

10. **Pagina de titlu** ar trebui să includă:

Titlul (scurt și descriptiv, maximum 100 de caractere, fără abrevieri, chiar dacă sunt cunoscute). Titlul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză);

Autori (se enumeră toți autorii conform prenumelui complet, inițiala sau numele intermediar complet și numele de familie. Calificările și titlurile academice sunt opționale).

Instituția(-țiile) (se includeți numele tuturor instituțiilor cu locația (departamentul, instituția, orașul, țara) căreia ar trebui să fie atribuită lucrarea. Se utilizează numerele superscript pentru a conecta autorii și departamentul sau instituția lor)

Autorul corespondent (se include numele complet, numărul de telefon și adresa de e-mail).

11. **Rezumatul** – trebuie să fie un rezumat concis al manuscrisului, cu evitarea referințelor (în afara cazului când sunt strict necesare) și fără prescurtări, cu excepția unităților de măsură SI. Rezumatul trebuie să fie scris în aceeași limbă ca și articolul (română, rusă sau engleză, respectiv) și tradus în engleză (nu se aplică pentru articole scrise în limba engleză). Rezumatul structurat include următoarele secțiuni: Obiective (descrie problema abordată

și scopul acesteia), Material și metode (explică modul în care a fost realizat studiul), Rezultate (descrie principalele rezultate cu date specifice și semnificația lor statistică, dacă este posibil), Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului), Cuvinte cheie (3-6 cuvinte cheie pentru indexarea subiectelor studiului).

12. Textul principal:

Introducere (face o scurtă trecere în revistă a literaturii pertinente și menționează scopul investigației);

Materiale și metode (sau pacienți și metode) (descrie în detaliu, cu informații adecvate despre pacienți sau animale experimentale; Pentru toate articolele care raportează subiecte umane și animale, primul paragraf trebuie să conțină o declarație scurtă care să confirme aprobarea studiului de către Comitetul de revizuire instituțională (IRB) sau Comitetul de etică (CE) al instituției(-ților) unde s-au desfășurat lucrările; Numele generice de medicamente și echipamente ar trebui utilizate în întregul manuscris, cu numele de marcă (numele proprietar) și numele și locația (orașul, statul, țara) al producătorului între paranteze, atunci când sunt menționate pentru prima dată în text);

Rezultate (raportate în mod concis, pot fi prezentate în tabele și figuri, și comentate, pe scurt, în text);

Discuții (o interpretare a rezultatelor și a semnificației lor, cu referire la lucrările pertinente ale altor autori. Ar trebui să fie clare și concise. Importanța studiului și limitările acestuia ar trebui discutate);

Concluzii (conține principalele concluzii ale studiului).

13. Tabelele și figurile trebuie să fie tapate, numerotate consecutiv și urmate de un text explicativ (legendă). De asemenea, acestea necesită a fi menționate în text. Figurile care trebuie să evidențieze o comparație sau detalii sunt publicate în culori. Rezoluțiile figurilor trebuie să fie minim 300dpi pentru imagini color, și minim 1000 dpi pentru desene liniare sau cu predominarea unei singure nuanțe.

14. Referințele trebuie să fie listate în ordinea apariției lor în text (cu numere arabe între paranteze) și trebuie să fie listate numeric în bibliografie. Vă rugăm să utilizați stilul de citări AMA pentru articolele dumneavoastră. Lista de referințe trebuie să conțină mai mult de 50% articole în Scopus sau WoS, mai mult de 80% - cu DOI și nu mai mult de 10% din monografii sau rezumate ale conferințelor. Referințele trebuie să respecte formatul general prezentat în Cerințele uniforme pentru manuscrisele depuse la *Jurnalele Biomedicale*, elaborate de Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale (www.icmje.org), capitolul IV.A.3.g. Referințele în grafie chirilică trebuie traduse în limba latină folosind *American Library Association* și *Tabelele de Romanizare ale Bibliotecii Congresului*, după cum urmează: A = A, Б = B, В = V, Г = G, Д = D, Е = E, Ё = E, Ж = ZH, З = Z, И = I, Й = I, К = K, Л = L, М = M, Н = N, О = O, П = P, Р = R, С = S, Т = T, У = U, Ф = F, Х = KH, Ц = TS, Ч = CH, Ш = SH, Щ = SHCH, Ъ = „, Ы = Y, Ь = ', Э = E, Ю = IU, Я = IA. Imediat după transliterare, ar trebui să urmeze traducerea titlului în engleză în paranteze pătrate. De exemplu: Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. 2012; 7: 18-26. [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (În Russ.)]

15. Recunoștințe (această secțiune poate fi folosită pentru a recunoaște contribuțiile altor persoane care nu îndeplinesc criteriile ICMJE pentru dreptul de autor (de exemplu, cei care au oferit sprijin administrativ, asistență de scriere, editare a limbii)).

16. Declarația contribuțiilor autorului, Declarația de finanțare, Declarația de conflict de interese trebuie incluse la sfârșitul articolului, formulate corespunzător, conform cerințelor Ghidului pentru autori.

17. Pentru mai multe detalii cu privire la оформarea articolului, încurajăm autorul să acceseze varianta desfășurată a Ghidului pentru autori, pe pagina web a revistei: https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori

18. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

19. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <https://artamedica.md/> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md