

Școala doctorală în domeniul științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:617.57/.58-005.4-07-089(043.2)

PREDENCIUC ALEXANDRU

**CONDUITA DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN ISCHEMIA
ACUTĂ NON-TRAUMATICĂ A EXTREMITĂȚILOR**

321.13 Chirurgie

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

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

Conducător

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



Membrii comisiei de îndrumare:

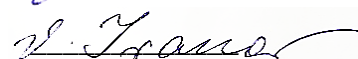
Culiac Vasile, dr. șt. med., conf. univ.



Bernaz Eduard, dr. șt. med., conf. univ.



Ivanov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.



Susținerea va avea loc la 05 iunie 2024, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 19.03.2024 (*proces verbal nr. 34*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Bour Alin, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

USMF „Nicolae Testemițanu”



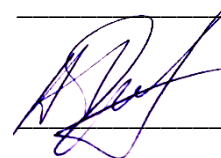
Membrii:

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

USMF „Nicolae Testemițanu” (conducător de doctorat)

Țurcan Aurel, dr. șt. med., conf. univ.,

IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”



Referenți oficiali:

Bernaz Eduard, dr. șt. med., conf. univ.,

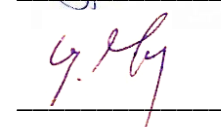
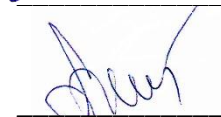
Spitalul Internațional „MEDPARK” (comisia de îndrumare)

Ungureanu Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

USMF „Nicolae Testemițanu”

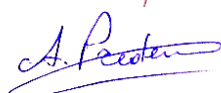
Tinica Grigore, dr. șt. med., prof. univ.,

UMF „Gr. T. Popa”, Iași, România



Autor:

Predenciuc Alexandru



CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. EVOLUȚIA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A ISCHEMIEI ACUTE NON-TRAUMATICE A EXTREMITĂȚILOR	8
2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE	8
2.1. Metodologia generală a studiului	8
2.2. Metode utilizate de diagnostic și tratament chirurgical a ischemiei acute	8
2.3. Metode de cercetare științifică și analiză statistică	9
3. EVALUAREA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU ISCHEMIE ACUTĂ LA ETAPA PREOPERATORIE	10
3.1. Particularitățile clinico-demografice ale pacienților cu ischemie acută	10
3.2. Valoarea examenului clinic și paraclinic în conduita pacienților cu ischemia acută a extremităților	11
3.3. Posibilitățile de prognozare, la etapa preoperatorie, a rezultatului tratamentului ischemiei acute a membrelor inferioare	14
4. ANALIZA PARTICULARITĂȚILOR ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI ISCHEMIEI ACUTE A MEMBRELOR INFERIOARE	16
4.1. „Traseul” preoperator al pacienților și cauzele de reținere a revascularizării	16
4.2. Structura, particularitățile tehnice și criteriile de selectare ale diferitor tipuri de intervenții pentru ischemia acută	17
4.3. Rezultatele precoce ale tratamentului și factorii perioperatori de risc ai eșecului de revascularizare	17
4.4. Evaluarea la distanță după revascularizare: rezultate clinice și calitatea vieții bolnavilor	20
5. CONDUITA DIAGNOSTICO-CURATIVĂ ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN FORMELE PARTICULARE ALE ISCHEMIEI ACUTE A EXTREMITĂȚILOR	23
5.1. Ischemia acută a extremităților superioare	23
5.2. Intervenții de revascularizare pentru ischemia acută asociată COVID-19	24
CONCLUZII GENERALE	25
RECOMANDĂRI PRACTICE	26
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	27
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	28
ADNOTARE (ROMÂNĂ, ENGLEZĂ, RUSĂ)	31
LISTA ABREVIERILOR	34

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Ischemia acută a extremităților (IAE), definită ca o întrerupere bruscă sau o scădere critică a perfuziei unui membru care amenință direct viabilitatea acestuia și necesită diagnostic și tratament imediat, reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii urgente în chirurgia vasculară [1, 2]. Etiologia IAE este destul de variată, ceea ce condiționează diferențe semnificative atât în tabloul clinic cât și în conduita legată de managementul pacienților. Ischemia acută non-traumatică în marea majoritate a cazurilor este provocată de ocluzia embolică sau trombotică a lumenului vasului și poate afecta atât arterele native, cât și zonele intervențiilor vasculare anterioare [3, 4]. Raportul dintre proporția de tromboză și embolie diferă semnificativ în cadrul diferitor publicații, ceea ce se explică prin dificultatea de a stabili etiologia exactă a IAE, precum și prin particularitățile demografice ale cohortelor studiate de pacienți. În grupurile de populație cu speranță de viață lungă, o rată elevată a intervențiilor vasculare și tratament adecvat al fibrilației atriale predomină ocluziile trombotice și, dimpotrivă, în țările cu un nivel de trai mai scăzut ceva mai frecvent se identifică IAE de origine embolică [2, 5, 6].

Conform datelor din literatura incidența IAE care afectează extremitățile inferioare este de aproximativ 10-15 observații la 100.000 de locuitori pe an și rămâne constantă în ultimele decenii. IAE cu afectarea membrelor superioare este diagnosticată de aproximativ 3-5 ori mai rar [7, 8, 9]. Este extrem de important că survenirea IAE, chiar și în condițiile acordării prompte de măsuri curative, se asociază cu un risc semnificativ nu doar de pierdere a extremității, ci și de deces al bolnavului. În pofida progreselor semnificative în medicină și chirurgia vasculară, rata amputațiilor și a mortalității în IAE rămâne inacceptabil de mare. Conform datelor studiilor clinice moderne, referatelor sistematice și meta-analizelor rata rezultatului nefavorabil al intervențiilor urgente de revascularizare pentru IAE este de aproximativ 10-15% pe parcursul a 30 de zile postoperator și ajunge la 20-47% în primul an [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Considerând frecvența elevată și severitatea semnificativă a patologiei, gradul maxim de urgență al acordării asistenței medicale și numărul mare de complicații posibile, actualitatea problemei diagnosticului și tratamentului IAE nu trezește dubii.

În pofida faptului că în ultimii ani au fost elaborate protocoale clinice dedicate IAE, multe aspecte ale managementului acestei patologii vasculare severe rămân încă nesoluționate pe deplin, iar anumite abordări nu sunt argumentate suficient [1, 3, 16]. Controverse și lacune în baza științifică și a dovezilor se regăsesc în aproape toate componentele și la toate etapele de acordare a asistenței medicale pacienților cu IAE. În special, nu au fost identificate motivele obiective ale reținerii spitalizării pacienților și a întârzierii tratamentului specializat, nu este studiată suficient oportunitatea prescrierii anticoagulantelor și pe cât de adecvată este respectiva medicație, precum și impactul factorilor specificați asupra rezultatelor tratamentului. Este necesară precizarea volumului examinării preoperatorii a pacienților cu IAE și a rolului metodelor imagistice în determinarea metodei optime de revascularizare. O sarcină prioritară reprezintă elaborarea unor sisteme accesibile și suficient de precise de prognozare a rezultatului tratamentului al IAE, ce ar permite argumentarea științifică a selectării între intervenția vasculară și amputația primară sau tratamentul paliativ. Fără dubii, o problemă actuală constituie și identificarea factorilor de risc modificabili asociați cu rezultatul nefavorabil al intervențiilor de revascularizare atât în perioada postoperatorie precoce, cât și pe termen lung, precum și elaborarea unor măsuri științific argumentate pentru eliminarea acestora. Un alt aspect important este ameliorarea metodelor de evaluare a eficacității tratamentului aplicat, ce iau în calcul nu doar faptul salvării extremității, ci și calitatea vieții pacienților. În perspectivă, ameliorarea rezultatelor tratamentului unei categorii extrem de vulnerabile de pacienți cu IAE va poseda, fără îndoială, un impact major pozitiv medical, științific, economic și social.

Scopul lucrării. Determinarea posibilităților de perfecționare a conduitei de diagnostic și tratament în ischemia acută a extremităților, în baza identificării factorilor peri-operatori cu impact negativ asupra rezultatelor intervențiilor urgente de revascularizare.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea caracteristicilor demografice, clinice și paraclinice actuale ale coortei de pacienți cu ischemie acută a extremităților, supuși intervențiilor de revascularizare.
2. Evaluarea conduitei preoperatorii și aprecierea valorii diferitor metode de diagnostic ale ischemiei acute a extremităților.
3. Elaborarea metodei de prognozare a rezultatului precoce al intervențiilor de revascularizare, bazate pe criterii disponibile pentru analiză la etapa preoperatorie.
4. Analiza rezultatelor precoce și la distanță după intervenții urgente de revascularizare și identificarea factorilor asociați cu risc de amputație și/sau decesul bolnavului.
5. Determinarea particularităților clinico-evolutive și a rezultatelor tratamentului chirurgical ale ischemiei acute cu afectarea membrului superior și cazurilor asociate cu infecția SARS-CoV-2.

Metodologia cercetării științifice. Studiul de față a avut un caracter observațional prospectiv și a inclus pacienți cu ischemie acută non-traumatică a extremităților supuși intervențiilor de revascularizare urgente. S-a determinat performanța diagnostică a diferitor metode clinico-paraclinice la pacienții cu ischemia acută, s-au validat criteriile existente și au fost elaborate sisteme noi de prognozare a riscului de amputație și deces după intervenția chirurgicală. Au fost identificați factorii de risc modificabili și non-modificabili, asociați cu eșecul tratamentului ischemiei acute. Criteriu primar în evaluarea rezultatului tratamentului IAE a fost proporția de pacienți cu deces și/sau amputație majoră a membrului afectat în termen de 30 de zile. În cadrul studiului au fost utilizate următoarele criterii secundare de evaluare a rezultatului: necesitatea unei reintervenții neplanificate; eficacitatea revascularizării în baza permeabilității anatomice a segmentului arterial și a caracteristicilor funcționale ale vascularizării membrului; durata spitalizării; supraviețuirea pacienților fără amputație majoră (SFA); funcționalitatea membrului operat, evaluată de către pacient cu ajutorul chestionarelor specializate. Datele clinice și paraclinice obținute în cadrul cercetării au fost supuse analizei statistice, iar rezultatele acesteia au servit drept bază pentru formularea concluziilor. Protocolul cercetării a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 1 din 14.01.2021).

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizat un studiu științific prospectiv de cohortă la pacienții cu IAE, care a inclus supravegherea la distanța de un an și a permis evaluarea complexă a caracteristicilor clinico-demografice, particularităților conduitei diagnostic-curative și a rezultatelor tratamentului.

S-a stabilit că cauza principală a reținerii revascularizării la pacienții cu IAE reprezintă adresarea tardivă a bolnavului după ajutor medical, iar eficacitatea tratamentului anticoagulant la etapa preoperatorie este insuficientă în majoritatea absolută a cazurilor.

În premieră, a fost propusă utilizarea termometriei infraroșii non-contact pentru examinarea pre- și postoperatorie a pacienților cu IAE și demonstrată valoarea importantă a acesteia atât în diagnosticarea severității ischemiei cât și prognozarea rezultatului tratamentului.

S-a demonstrat că gradul de fragilitate a pacientului și severitatea ischemiei, evaluată cantitativ cu ajutorul scorului „MoST-Do” elaborat în cadrul studiului, reprezintă factorii veridici de risc asociați cu rezultatul nefavorabil al intervențiilor de revascularizare și pot fi utilizați cu scop de pronostic la etapa preoperatorie.

Pentru prima dată s-a efectuat validarea externă prospectivă a valorii semnelor ecografice Balogh (diferența între diametrul arterei ocluzionate și a celei controlaterale) la pacienții cu IAE care a demonstrat performanța diagnostică acceptabilă a acestuia în stabilirea cauzei ocluziei arteriale.

A fost analizată prospectiv eficacitatea metodelor deschise, endovasculare și hibride de revascularizare în caz de IAE și confirmată lipsa asocierii între tehnica utilizată a intervenției chirurgicale și rezultatele de bază ale tratamentului.

Cu ajutorul modelelor statistice multivariaționale a fost demonstrată asocierea nivelurilor postoperatorii ale creatininei, mioglobinei și CFK-MB cu riscul de deces al pacientului în perioada precoce și tardivă după revascularizare, și în premieră a fost demonstrat impactul negativ al hipoalbuminemiei asupra ratei de supraviețuire a pacienților cu IAE.

Pentru prima dată rezultatele tratamentului IAE au fost evaluate prin prisma calității vieții bolnavului – cu ajutorul chestionarelor „VascuQoL-6” (pentru membrele inferioare) și „Quick DASH” (pentru membrele superioare), ceea ce a demonstrat rezultatul funcțional bun al intervențiilor de revascularizare.

În premieră a fost realizată analiza comparativă a evoluției și rezultatelor tratamentului IAE asociate cu infecția SARS-CoV-2 care a demonstrat o rată elevată de reintervenții și mortalitate excesivă în perioada postoperatorie precoce și a permis determinarea factorilor de risc ai decesului.

Problema științifico-aplicativă soluționată. Problema științifico-aplicativă soluționată în teză constă în determinarea particularităților clinico-paraclinice specifice pacienților cu IAE la etapa actuală și în identificarea factorilor cu impact asupra rezultatelor imediate și la distanță ale intervențiilor de revascularizare, fapt ce va permite optimizarea conduitei de diagnostic și tratament.

Semnificația teoretică. Studiul reprezintă o analiză prospectivă multidimensională a unui lot semnificativ de pacienți cu IAE, examinați, tratați și supravegheați în cardul centrului specializat de nivel terțiar, ceea ce pentru prima dată a permis determinarea particularităților managementului acestei categorii de bolnavi în Republică și compararea rezultatelor obținute cu datele raportate de către cercetătorii din alte țări. Realizarea studiului a contribuit la completarea volumului actual de cunoștințe în domeniul IAE cu date științifice principial noi: valoarea diagnostică a termometriei infraroșii, impactul statutului fragil al bolnavului asupra rezultatelor tratamentului, asocierea între nivelul markerilor de laborator ai SIR și rata supraviețuirii pacienților operați, calitatea vieții bolnavilor revascularizați de urgență pentru IAE și particularitățile evoluției ischemiei acute asociate cu COVID-19. În baza rezultatelor cercetării au fost identificați factorii de risc modificabili și non-modificabili care se asociază cu eșecul intervențiilor vasculare pentru IAE și au fost evidențiate direcțiile prioritare pentru cercetările ulterioare: determinarea posibilităților pentru prognozarea, prevenirea și combaterea SIR; studierea rolului tratamentului anticoagulant optim; perfecționarea metodelor de diagnostic al fragilității; analiza impactului hipoalbuminemiei asupra rezultatelor tratamentului.

Valoarea aplicativă a lucrării. Identificarea factorilor de risc preoperatori asociați cu eșecul intervenției de revascularizare la bolnavii cu IAE a permis prognozarea rezultatului operației și selectarea științific argumentată a tacticii curative. În baza rezultatelor cercetării a fost demonstrată necesitatea și utilitatea includerii examenului prin termometrie infraroșie non-contact în conduita diagnostică, aplicată pacienților cu IAE. Datele studiului au identificat o serie de posibilități pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului IAE: educația pacienților din grupe de risc; utilizarea rațională și monitorizarea eficacității tratamentului antitrombotic; asigurarea accesului non-stop la imagistica vasculară și metode de revascularizare deschise, endovasculare și hibride; prognozarea, diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat al sindromului de compartiment și SIR; supravegherea

continuă a pacienților operați. Datele obținute în cadrul cercetării demonstrează potențialul letal foarte înalt al episodului de IAE și argumentează științific necesitatea centralizării asistenței medicale specializate, precum și a perfecționării conduitei multidisciplinare a pacienților la nivel ambulatoriu în concordanță cu cauza IAE și profilul comorbidităților.

Implementarea rezultatelor cercetării. În urma efectuării studiului metode noi și perfecționate de diagnostic și tratament al pacienților cu IAE au fost implementate în activitatea secțiilor de chirurgie ale Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova. La fel, rezultatele științifice ale studiului (interpretarea datelor examinării clinice a bolnavilor, evaluarea rezultatelor metodelor imagistice, prognozarea rezultatului intervențiilor de revascularizare, elaborarea noilor concepții legate de tactică medicală) s-au implementat și în procesul didactic la Catedra de chirurgie generală – semiologie nr.3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute în cadrul cercetării au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice: The 8-th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera” (Chișinău, 2020); Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Moldova, 2020); Ședința Societății de Respirologie „VIAREMO” (Chișinău, Moldova, 2021); Charing Cross Symposium „Vascular & Endovascular Controversies Update” (London, UK, 2021); Hybrid Annual Meeting of European Society for Vascular Surgery (Rotterdam, Netherland, 2021); 21-st PanHellenic Congress of Vascular and Endovascular Surgery-Angiology (Athens, Greece, 2022); Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” (Chișinău, Moldova, 2021); „Amputation Prevention Symposium” (Chicago, Illinois, 2022) – I-st place Young Investigator Award; „The 8-th Top-to-Toe Transcatheter Solutions Conference – digital edition” (Dubai, United Arab Emirates, 2022); Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” (Chișinău, Moldova, 2022); Congresul „Săptămâna medicală balcanică, ediția a XXXVII-a” (Chișinău, Moldova, 2023); Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvazivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova (Chișinău, Moldova, 2023).

Rezultatele studiului reflectate în teza au fost discutate și aprobate la ședința Catedrei de chirurgie generală – semiologie nr.3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 6 din 12.01.2024), Seminarul științific de profil „Chirurgie (321.13), Chirurgie pediatrică (321.14), Urologie și andrologie (321.22)” (proces verbal nr. 2 din 14.02.2024).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 22 lucrări științifice, dintre care: articole în reviste internaționale indexate în SCOPUS/PubMed – 3, articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil – 5, materiale/teze la conferințe internaționale (peste hotare) – 6, materiale/teze la conferințe naționale (organizate în Republica Moldova) – 8.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde lista abrevierilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice. Lucrarea este urmată de lista referințelor bibliografice cu 218 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Partea introductivă a lucrării reflectă actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate în teză, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor studiului.

Cuvinte-cheie: ischemia acută a extremităților, factori de risc, metode de diagnostic, imagistică vasculară, tratament chirurgical, supraviețuire fără amputații.

CONȚINUTUL TEZEI

1. EVOLUȚIA METODELOR DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A ISCHEMIEI ACUTE NON-TRAUMATICE A EXTREMITĂȚILOR

Capitolul reprezintă un referat narativ al datelor literaturii de specialitate, dedicate diferitor aspecte de management chirurgical al pacienților cu IAE. Sunt reflectate etapele de bază în evoluția viziunilor științifice și abordărilor practice referitoare la diagnosticul și tratamentul ocluziei arteriale acute. În baza analizei critice a rezultatelor studiilor anterioare sunt evidențiate lacune și controverse în domeniul respectiv, argumentată necesitatea și identificate direcțiile pentru cercetări suplimentare.

2. MATERIALUL CLINIC ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Metodologia generală a studiului

Studiul a fost realizat în Clinica de Chirurgie Vasculară (Secția Chirurgie Vasculară a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova) și se bazează pe o analiză a datelor clinice și paraclinice și a rezultatelor tratamentului pacienților cu ischemie acută a membrelor superioare și/sau inferioare (IAE), spitalizați pe parcursul a 42 de luni consecutive: din august 2019 până în ianuarie 2023. Au fost incluși în studiu pacienții care au corespuns următoarelor criterii: (1) vârsta de 18 ani sau mai mult; (2) IAE cauzată de ocluzia acută embolică sau trombotică a arterelor native, anevrismelor arteriale periferice sau a protezelor vasculare (bypass, stent); (3) durata ischemiei ≤ 14 zile; (4) IAE corespunzătoare gradelor I-II B Rutherford; (5) revascularizare prin abordare deschisă, endovasculară sau hibridă. Au fost excluse din studiu: (1) cazurile de IAE datorate traumatismelor vaselor magistrale, spasmului arterial, disecției de aortă și cazurile de tromboză a bypass-urilor vasculare și a stent-urilor care s-au dezvoltat în perioada postoperatorie precoce; (2) cazurile de debut acut al claudicației intermitente care nu amenință viabilitatea membrelor; (3) cazurile de IAE ireversibilă care necesită amputație primară; (4) cazurile pacienților cu IAE supuși exclusiv unui tratament conservator sau paliativ. Protocolul de studiu a fost validat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 1 din 14.01.2021).

Pe parcursul celor 3,5 ani au fost incluse în studiu un total de **280 de cazuri de IAE** diagnosticate și revascularizate la **266 de pacienți** (14 pacienți au avut implicarea simultană a două membre: ambele membre inferioare în 12 cazuri și un membru inferior și celălalt superior – în 2 cazuri). După intervenția de revascularizare monitorizarea prospectivă a pacienților a fost efectuată timp de maxim un an și a inclus patru vizite de control: la 1, 3, 6 și 12 luni după operație. Supraviețuirea și salvarea membrului operat, complianța la tratamentul antitrombotic și complicații hemoragice, au fost înregistrate la toate etapele de follow-up, indicele de presiune gleznă-braț (IGB) la 1 și 6 luni, rezultatele chestionarelor care reflectă rezultatul funcțional al intervenției – la 1 și 6 luni. Criteriu primar în evaluarea rezultatului tratamentului IAE a fost rata de pacienți cu eșec al revascularizării, definit ca decesul pacientului (indiferent de cauză) și/sau amputare majoră a membrului afectat înregistrate pe durata supravegherii.

2.2. Metode utilizate de diagnostic și de tratament chirurgical a ischemiei acute

La toți pacienții incluși în studiu diagnosticul de IAE a fost inițial stabilit clinic. Examinarea clinică a 195 (69,6%) de pacienți a fost completată cu evaluarea fluxului sanguin cu ajutorul unui dispozitiv Doppler portabil (CW-Doppler). Severitatea IAE a fost determinată în conformitate cu clasificarea Rutherford. La o serie de pacienți au fost efectuate investigații imagistice vasculare: ultrasonografia duplex (USGD) la 114 (42,8%), angiografia prin tomografie computerizată (CTA) – la 112 (42,1%) și angiografia cu substrație digitală (DSA) – la 19 (7,1%) pacienți. O combinație a

mai multor tehnici de imagistică vasculară a fost utilizată în 51 (19,1%) cazuri, iar 82 (30,8%) de pacienți au fost operați doar în baza examenului clinic. Testele de laborator au inclus: analize generale de sânge și de urină, coagulogramă (protrombină, INR, fibrinogen, TTPA), analize biochimice ale sângelui (niveluri de uree, creatinină, proteine și albumină, lactat seric, enzime hepatice și ionogramă), teste imunologice (CFK – fracția MB, mioglobină, proteină C reactivă, procalcitonină, troponină T), precum și determinarea grupului sanguin și a factorului Rh.

Au fost utilizate trei tipuri de intervenții de revascularizare urgente: deschisă, endovasculară și „hibridă”. Intervențiile deschise au inclus trombembolctomie (TEE), trombendarterectomie, bypass sau protezare. Intervențiile endovasculare au fost efectuate într-o sală de operații destinată, echipată cu o unitate angiografică staționară.

2.3. Metode de cercetare științifică și analiză statistică

Pentru a diagnostica fragilitatea pacienților și a determina severitatea acesteia a fost utilizată o versiune validată în limba română a chestionarului Edmonton Frailty Scale (EFS). În conformitate cu recomandările autorilor scalei EFS, rezultatele au fost interpretate după cum urmează: ≤ 7 puncte – fără „fragilitate”, ≥ 8 puncte – prezența „fragilității” (8-9 puncte – ușoară, 10-11 puncte – moderată, 12-17 puncte – „fragilitate” pronunțată).

Pentru a evalua în mod obiectiv severitatea poichilotermiei membrului afectat a fost utilizată termometria non-contact (certificat de drept de autor seria OPI nr. 6917, din 02.06.2021). Pentru măsurarea temperaturii a fost utilizat un termometru medical standard cu infraroșu CK-T1501 (Cooligg, China), cu un interval de măsurare 0-60°C și o eroare de $\pm 0,2^\circ\text{C}$. Temperatura a fost măsurată în trei puncte: suprafața dorsală și plantară a piciorului (sau dorsală și palmară a mâinii) în zona metatarsală (metacarpiană) și pe pielea frunții. S-a determinat gradientul maxim de temperatură $\Delta T_{\text{max F-M}}$, calculat prin scăderea celei mai mici valori de temperatură la nivelul membrului din valoarea temperaturii din zona frunții. Determinarea preoperatorie a $\Delta T_{\text{max F-M}}$ a fost efectuată la 207 (77,8%), iar postoperatorie – la 211 (după o oră) și, respectiv, la 203 (după 6-12 ore) pacienți.

Cu ajutorul USGD înainte de revascularizare s-a determinat diametrul lumenului arterial în zona de ocluzie și diametrul lumenului aceleiași artere la nivelul simetric al membrului controlateral (semnul Baligh). Au fost calculate diferențele absolute ΔD_a (mm) = diametrul arterei ocluzionate (mm) - diametrul arterei sănătoase (mm) și relative ale diametrelor: ΔD_r (%) = ((diametrul arterei ocluzionate - diametrul arterei sănătoase) / diametrul arterei sănătoase) x 100%. Imaginile CTA au fost analizate atât în modul axial, cât și după reconstrucția multiplanară. Arterele au fost împărțite în 10 segmente anatomice: de la aorta infrarenală până la arterele gambei.

Datele generale ale hemogramei au fost utilizate pentru a calcula: raportul între neutrofile și limfocite (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR); raportul între trombocite și limfocite (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR); și indicele sistemic inflamator (systemic immune-inflammation index, SII). Pentru măsurarea presiunii în compartimentele musculare ale gambei au fost utilizate două tipuri de dispozitive: Stryker Pressure Monitor (Stryker™, Kalamazoo, SUA) și un sistem improvizat propus de către T.E. Whitesides. Pentru analiza rezultatelor tratamentului IAE raportate de către pacienți au fost utilizate două chestionare – VasuQoL-6 (Vascular Quality of Life 6 items questionnaire) la pacienții cu intervenții chirurgicale la nivelul membrelor inferioare și Quick DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire) la pacienții cu ischemie la nivelul membrelor superioare.

Analiza statistică a datelor obținute a fost realizată cu ajutorul unor programe de calculator specializate: SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, SUA), „GraphPad Prism” (versiunea 8.0.1, GraphPad Software, San Diego, SUA) și soft-uri statistice online: „GraphPad QuickCalcs” (www.graphpad.com/quickcalcs, San Diego, SUA), „MedCalc Statistical Software”

(www.medcalc.org/calc/index.php, Ostende, Belgia). Pragul de semnificație pentru toate analizele statistice a fost stabilit la valoarea $p < 0,05$).

3. EVALUAREA CLINICO-PARACLINICĂ ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU ISCHEMIE ACUTĂ LA ETAPA PREOPERATORIE

3.1. Particularitățile clinico-demografice ale pacienților cu ischemie acută

În studiul de față vârsta pacienților a variat de la 44 la 97 de ani și a fost în medie – $71,5 \pm 9,3$ ani, iar mai mult de jumătate dintre intervențiile pentru IAE au fost efectuate la pacienții cu vârsta > 70 de ani. În grupul total de bolnavi a existat o predominanță a pacienților de sex masculin – 150/266 (56,3%). Patologiile concomitente au fost diagnosticate la 261 (98,1%) de pacienți: diabet zaharat – la 61 (22,9%), fibrilație atrială – la 186 (69,9%), cardiopatie ischemică – la 212 (79,6%), hipertensiune arterială – la 236 (88,7%), patologie pleuro-pulmonară – la 72 (27%), anemie – la 56 (21%) și insuficiență renală – la 94 (35,3%). Numărul de comorbidități a variat de la una la șapte, cu o mediană de 3 (IQR 3-4) boli cronice per pacient. În conformitate cu clasificarea ASA, riscul de intervenție chirurgicală planificată a fost definit ca fiind ASA 2 – la 31 (11,6%) pacienți, ASA 3 – la 181 (68%) și ASA 4 – la 54 (20,3%) pacienți.

Valorile chestionarului de „fragilitate” EFS au variat de la 1 la 17 puncte, iar valoarea mediană în grupul total de pacienți a fost de 7 (IQR 5-10) puncte. „Fragilitatea” a fost constatată la aproape jumătate dintre pacienți cu IAE – 93 (47,4%), dintre care 32 (34,4%) au avut o „fragilitate” severă. Scorul median EFS la femei a fost veridic mai mare – 8 (IQR 6-11) vs 6 (IQR 4-9) puncte la bărbați ($p < 0,0001$), la fel ca și proporția de pacienți cu prezența „fragilității” și cu „fragilitate severă”: 47/82 (57,3%) vs 43/114 (37,7%), $p < 0,01$ și, respectiv, 19/82 (23,1%) vs 13/114 (11,4%), $p < 0,05$.

Marea majoritate a pacienților, 246 (92,4%), au fost incluși în prezentul studiu cu un prim episod de IAE. Ceilalți 20 de subiecți rămași au avut 1-2 episoade anterioare de IAE, dintre care în 18 (90%) cazuri a fost implicat același membru. Cea mai frecventă cauză a recurenței IAE a fost tromboembolismul repetat pe fondalul fibrilației atriale – 17 din 20 de cazuri. Din 186 de pacienți cu fibrilație atrială doar 122 (65,5%) primeau în mod regulat β -blocante, 65 (34,9%) – administrau anticoagulante (warfarină – 54, rivaroxaban – 11) și 52 (27,9%) se aflau sub medicație antiplachetară. Astfel, aproximativ 40% dintre pacienții cu fibrilație atrială nu au primit niciun tratament antitrombotic. Mai mult, dintre pacienții care au primit warfarină, doar 8 (14,8%) au avut la internare valorile $INR \geq 2$. Valorile zero ale scorului CHA₂DS₂VASc au fost stabilite doar la 3 (1,6%) pacienți, 1 punct – în mod similar la 3 (1,6%) și ≥ 2 puncte – la 180 (96,7%) pacienți. Astfel, recomandările actuale pentru terapia anticoagulantă au fost respectate doar la 19 (10,3%) din 183 de pacienți cu fibrilație atrială. Dintre cei 80 de subiecți fără fibrilație atrială, 26 (32,5%) au primit medicamente antitrombotice pentru alte indicații. Prin urmare, în grupul total de pacienți doar puțin mai mult de jumătate – 145 (54,5%), au primit tratament antitrombotic continuu.

Structura cazurilor de IAE a fost dominată de ischemia membrelor inferioare – 218 (77,8%) din 280 de observații. Ischemia membrelor superioare a fost observată, respectiv în 62 (22,1%) de cazuri. La 14 (5,2%) din 266 de pacienți s-a observat afectarea simultană a ambelor membre inferioare (12 cazuri) sau ale unui membru superior și ale unui membru inferior (2 cazuri). În ischemia membrului inferior nivelul proximal al ocluziei arteriale a fost localizat: deasupra nivelului ligamentului inghinal (ocluzia segmentului aorto-iliac) în 47 (21,5%) cazuri, la nivelul arterei femurale comune – în 24 (11%), în segmentul femuro-popliteu – în 96 (44%) și în segmentul popliteo-tibial – în 51 (23,3%) de observații. În cazul afectării membrelor superioare nivelul proximal al ocluziei a fost localizat superior de nivelul arterei brahiale în 11 (17,7%) cazuri.

Au fost identificate următoarele cauze ale IAE: tromboembolism – 210 (75%) cazuri; aterotromboză (pe fondalul unei leziuni aterosclerotice semnificative) – 46 (16,4%) cazuri; tromboza unui anevrism arterial – 12 (4,2%) cazuri; tromboza zonei de reconstrucție arterială anterioară – 12 (4,2%) cazuri. Proporția de ocluzii tromboembolice a fost semnificativ mai mare în afectarea membrelor superioare decât în cele ale membrelor inferioare – 61/62 (98,3%) vs 149/218 (68,3%) cazuri ($p < 0,0001$). Severitatea ischemiei a fost distribuită după cum urmează: gradul I (membru viabil) – 11 (3,9%) cazuri, gradul IIA (viabilitate membrului amenințată marginal) – 100 (35,7%) cazuri și gradul IIB (viabilitate membrului amenințată imediat) – 169 (60,3%) cazuri. Prevalența ischemiei de gradul IIB a fost observată atât în grupul de pacienți cu ischemie a membrelor superioare – 32/62 (51,6%), cât și la pacienții cu ischemie acută a membrelor inferioare – 137/218 (62,8%).

3.2. Valoarea examenului clinic și paraclinic în conduita pacienților cu ischemie acută a extremităților

Pacienții au prezentat acuze la durere la nivelul membrului ischemic în aproape toate cazurile – 272 (97,1%) observații. Absența pulsului pe arterele distale ale membrului a fost constatată în toate cazurile. Alte simptome ale IAE au fost diagnosticate cu următoarea frecvență: deficit senzorial – la 254 (90,7%), deficit motor – la 169 (60,3%), modificări ale culorii pielii – la 203 (72,5%) și senzație de răcire – la 276 (98,5%) de membre. Evaluarea fluxului sanguin prin CW-Doppler a demonstrat prezența semnalului venos în toate cazurile și a semnalului arterial în 15 (8,2%) din cele 181 de evaluări efectuate. Valorile IGB la acești pacienți au variat de la 0,29 la 0,68, cu o medie de $0,43 \pm 0,11$.

Valorile gradientului de temperatură între fruntea pacientului și suprafețele dorsală și plantară ale piciorului au fost de 10 (IQR 7-12) °C și, respectiv, 9,5 (IQR 7-12) °C, iar valoarea gradientului maxim ΔT_{\max} F-M a fost de 10 (IQR 7,5-12,5) °C. Valorile ΔT_{\max} F-M nu au avut o corelație certă cu durata episodului de IAE ($r_s = -0,13$ [95%CI -0,28-0,01], $p > 0,05$), și nu au variat prea mult pentru embolie și IAE pe fondal de BAP – 10 (IQR 7,6-12,7) °C vs 10,1 (IQR 7-12,3) °C ($p > 0,05$), și nici nu au fost semnificativ diferite pentru nivelurile de ocluzie supraînghinală și infraînghinală – 10,5 (IQR 8-12,9) °C vs 10 (IQR 7,2-12,5) °C ($p > 0,05$). În schimb, după cum se observă din datele prezentate în tabelul 1, rezultatele termometriei piciorului au depins în mod semnificativ de severitatea ischemiei conform clasificării Rutherford.

Tabelul 1. Rezultatele termometriei la pacienții cu diferite grade de severitate a IAE conform clasificării Rutherford

Variabile	IAE gradul I (n = 4)	IAE gradul IIA (n = 55)	IAE gradul IIB (n = 111)	Valoarea P
T frunte (°C)	36,5 (IQR 35,9-36,7)	36,5 (IQR 35,9-36,7)	36,5 (IQR 35,9-36,7)	NS
T suprafeței dorsale a piciorului (°C)	29,9 (IQR 27,4-30,7)	29,7 (IQR 27,8-30,5)	25 (IQR 23,8-27,3)	<0,05*
T suprafeței plantare a piciorului (°C)	30,1 (IQR 27,4-31,6)	29,6 (IQR 28,2-30,8)	25,3 (IQR 23,7-27,8)	<0,05*
ΔT_{\max} F-M (°C)	7 (IQR 5,8-8,6)	7,6 (IQR 6,1-9)	11,8 (IQR 9,9-12,9)	<0,05*
T – temperatura * – test Kruskal-Wallis (ANOVA) pentru IAE I și IIA vs IIB				

Rezultatele indică faptul că există o diferență semnificativă dintre valorile temperaturii plantei la pacienții cu IAE de gradul IIB Rutherford în comparație cu gradul I și IIA. Rezultatele analizei curbelor ROC au confirmat valoarea diagnostică a termometriei. Pentru toți cei trei parametri – temperatura dorsală, temperatura plantară și gradientul ΔT_{\max} F-M, valorile AUC au depășit 0,8, ceea ce indică posibilitatea unui diagnostic corect de IAE gradul IIB în peste 80% din cazuri (figura 1).

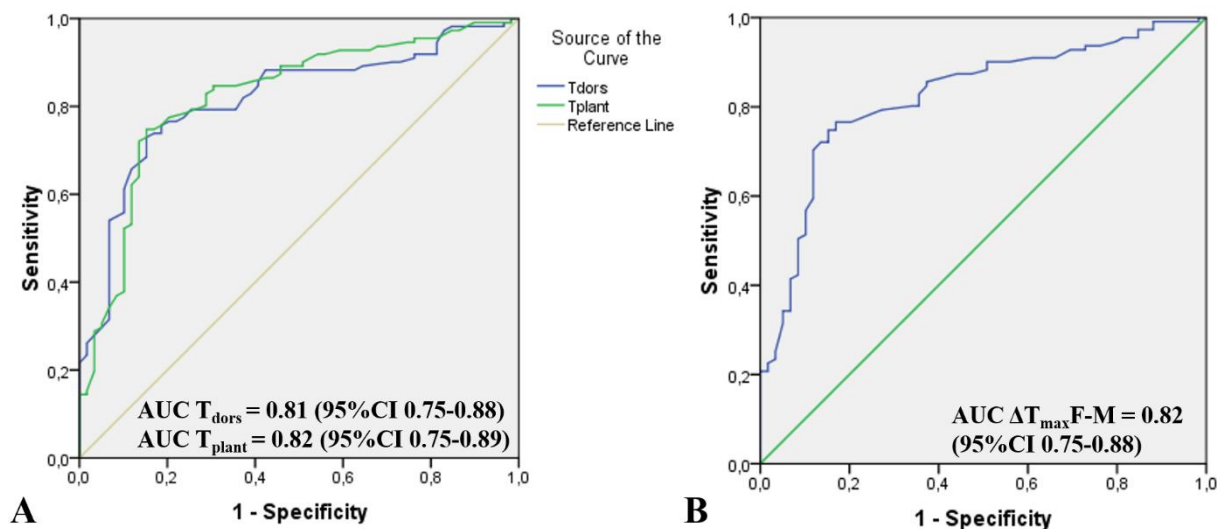


Figura 1. Curbe ROC care demonstrează eficacitatea termometriei plantei în diagnosticul IAE de gradul IIB Rutherford

Conform indicelui Youden sa stabilit următoarele valori pragale optime: $\leq 26,7$ °C – pentru temperatura suprafeței dorsale a piciorului (sensibilitate – 73%, specificitate – 84,7%); $\leq 27,6$ °C – pentru temperatura suprafeței plantare (sensibilitate – 74,8%, specificitate – 84,7%); și $\geq 9,4$ °C pentru criteriul ΔT_{\max} F-M (sensibilitate – 76,6%, specificitate – 83,1%). Deoarece, un diagnostic pozitiv de IAE IIB indică necesitatea unei intervenții de revascularizare imediate, este rezonabil să se presupună că pentru utilizarea practică un gradient de ≥ 7 °C este optim, oferind o sensibilitate înaltă, de peste 90% cu un nivel acceptabil de precizie de peste 70%.

La etapa preoperatorie este important să se prevadă etiologia probabilă a IAE și, respectiv, riscul de eșec al TEE și necesitatea unei intervenții reconstructive. Cu acest scop, s-a evaluat rolul diagnostic al semnului ecografic Baligh. Valorile diferenței de diametru absolut (ΔD_a) și relativ (ΔD_r) între artera afectată și cea sănătoasă au fost de 0,8 (IQR 0,4-1,5) mm și, respectiv, 18,9% (IQR 6,7-30). Analiza comparativă a arătat o diferență semnificativă a valorilor ΔD_a și ΔD_r în tromboembolia vs aterotromboza pe fondal de BAP (figura 2). Valoarea mediană a ΔD_a în grupul cu tromboembolie a fost de 1,0 (IQR 0,6-1,5) mm vs 0,2 (IQR 0,1-0,4) mm la pacienții cu BAP și aterotromboză, iar ΔD_r a fost de 21,4% (IQR 13,6-32,1) vs 2,8% (IQR 1,4-9,9), ($p < 0,0001$ în ambele cazuri). Astfel, în cazul ocluziei pur embolice diametrul arterei a crescut în medie cu un milimetru (sau aproximativ cu un sfert) în timp ce în cazul aterotrombozei creșterea diametrului a fost extrem de mică ($< 0,4$ mm). O evaluare a rolului diagnostic al semnului Baligh a arătat rezultate bune, cu o valoare AUC ROC de $0,83 \pm 0,05$ (95%CI 0,72-0,94) pentru ΔD_a și de $0,87 \pm 0,04$ (95%CI 0,79-0,95) pentru ΔD_r . Valorile pragale optime ale ΔD_a și ΔD_r au fost $> 0,4$ mm (sensibilitate 85,4% și specificitate 76%) și, respectiv, $\geq 7,5\%$ (sensibilitate 87,6% și specificitate 76%). În grupul de pacienți cu valori $\Delta D_a \leq 0,4$ mm necesitatea în intervenții endovasculare suplimentare sau în conversie la intervenția reconstructivă a fost de 43,7%, în timp ce în grupul cu $\Delta D_a > 0,4$ mm – doar 4,8% ($p < 0,0001$).

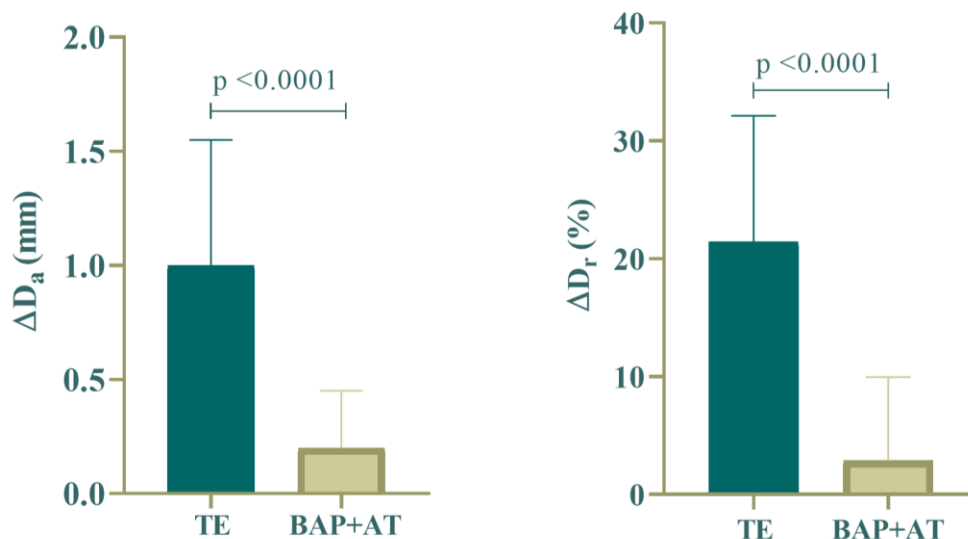


Figura 2. Comparația diferențelor absolute (ΔD_a) și relative (ΔD_r) ale diametrului arterei ocluzionate și al arterei contralaterale la nivel simetric în tromboembolie (TE, n = 89) și aterotromboză (AT, n = 25) pe fondal de BAP

În studiul de față CTA a fost efectuată la 112 (42,1%) pacienți (115 cazuri de ischemie acută a membrilor inferioare). Nivelul proximal al ocluziei arteriale a fost localizat: la nivelul aortei abdominale infrarenale în 7 (6%) observații, artera iliacă comună – în 17 (14,7%), artera iliacă externă – în 6 (5,2%), artera femurală comună – în 19 (16,5%), artera femurală superficială – în 39 (33,9%) și artera poplitee – în 27 (23,4%). Contrastarea insuficientă a arterelor tibiale, ceea ce face dificilă evaluarea permeabilității acestora, a fost observată în 20 (17,3%) din 115 extremități. Compararea datelor CTA și USGD a arătat un grad nesatisfăcător de concordanță – valorile coeficientului k (kappa Cohen) pentru artera tibială posterioară au fost de $0,26 \pm 0,1$ (95%CI 0,05-0,48), iar pentru artera tibială anterioară de numai $0,03 \pm 0,08$ (95%CI -0,13-0,21). Datele obținute ar trebui interpretate ca o concordanță minimă între cele două metode, cu o probabilitate a unui rezultat veridic de aproximativ 10%. De asemenea, trebuie remarcat faptul că în diagnosticul de ocluzie a arterelor tibiale datele CTA și USGD au coincis în 57,7% din cazuri, și doar în 22,9% – în diagnosticul de permeabilitate arterială. Putem concluziona că: (1) absența contrastării arterelor tibiale în timpul CTA nu trebuie considerată drept o lipsă completă a „out-flow”-ului și imposibilitatea revascularizării; (2) CTA și USGD în condiții de IAE nu sunt metode concurente, ci complementare.

În pofida ponderii dominante a tromboemboliei în structura IAE, conform datelor CTA 87 (75,6%) observații din cele 115 membre inferioare examinate au prezentat semne de BAP. Leziunile cronice ocluziv-stenotice ale segmentului aorto-iliac au fost diagnosticate în 65 (56,5%) de cazuri, femuro-popliteu – în 78 (67,8%) și infrapopliteal – în 62 (53,9%) cazuri. În mod predictibil vârsta pacienților cu prezența BAP a fost semnificativ mai mare comparativ cu cea a bolnavilor fără ateroscleroză: $71,8 \pm 8,1$ (95%CI 70-73,5) ani vs $67,3 \pm 10,4$ (95%CI 63,3-71,4) ani ($p < 0,05$). Mai mult, în 63 (54,7%) de observații în timpul CTA au fost diagnosticate leziuni concomitente ale arterelor viscerale sau ale arterelor membrului inferior controlateral. Astfel, trebuie de concluzionat că deși embolia a fost cea mai frecventă cauză a IAE, în marea majoritate a cazurilor ocluzia acută a arterelor membrilor inferioare s-a dezvoltat pe fondalul leziunii aterosclerotice cronice a acestora („acute on chronic ischemia”).

3.3. Posibilitățile de prognozare, la etapa preoperatorie, a rezultatului tratamentului ischemiei acute a membrelor inferioare

Analiza criteriilor demografici și a comorbidităților a demonstrat că niciunul dintre factorii de risc studiați (vârsta, genul, numărul bolilor concomitente, gradul ASA, scorul EFS) nu se deosebește în subgrupurile de pacienți cu membre salvate și cu amputație înaltă. În schimb, atât pentru mortalitate cât și pentru rezultatul compozit, cea mai semnificativă diferență a fost constatată pentru scorul de „fragilitate”. În regresia logistică, cu includerea vârstei pacientului ca variabilă suplimentară, scorul EFS a fost asociat, în mod semnificativ, cu riscul de amputație și/sau deces – OR_{adj} 1,35 (95%CI 1,16-1,57), p <0,0001. Prezența „fragilității” a fost asociată cu un risc mult mai mare de deces – RR 12,0 (95%CI 2,9-48,7), p <0,001; și cu un risc de rezultat negativ compozit – RR 4,0 (95%CI 1,8-8,5), p <0,001; dar nu și cu un risc mai mare de amputație – RR 1,6 (95%CI 0,5-4,6), P =0,38.

Al doilea grup de factori de risc studiați a inclus: cauza probabilă a ocluziei; localizarea ocluziei deasupra sau sub ligamentul inghinal; gradul de ischemie și rezultatele termometriei piciorului. S-a demonstrat absența unor diferențe în structura cauzelor și localizarea anatomică a ocluziei arteriale. Pe de altă parte, la pacienții cu revascularizare reușită și nereușită, s-au constatat diferențe importante în valorile ΔT_{\max} F-M și în ceea ce privește proporția de pacienți cu ischemie de gradul IIB. Rezultatele analizei de regresie au arătat o asociere semnificativă a ambilor indici cu riscul unui rezultat compozit negativ: OR 1,15 (95%CI 1,0-1,3), P =0,01 și, respectiv, OR 2,5 (95%CI 1,1-5,9), P =0,02. În același timp, valorile AUC ROC au fost mai mari pentru gradientul termic – 0,72 (95%CI 0,57-0,87), decât pentru gradul de ischemie IIB – 0,55 (95%CI 0,4-0,7).

Considerând limitările și potențialele deficiențe ale clasificării Rutherford, în cadrul studiului de față s-a elaborat scorul clinic „MoST-Do” (deficit Motor, Senzorial, gradient de Temperatură, semnalul Doppler) bazat pe evaluarea cantitativă a celor trei componente ale clasificării combinate cu termometria plantei. Fiecăruia dintre cele patru criterii i-au fost atribuit de la 0 la 2 puncte în funcție de severitate (tabelul 2).

Tabelul 2. Scorul cantitativ „MoST-Do” elaborat pentru prognozarea rezultatului intervenției de revascularizare

Criteriu clinico-instrumental	Numărul de puncte		
	0	1	2
Deficit senzorial	Absent	Minimal (la nivelul degetelor)	La nivelul degetelor și plantei
Deficit motor	Absent	Mișcările în degete sunt limitate	Mișcările în degete sunt minimale sau absente
Examen CW-Doppler	Semnal arterial audibil, IGB $\geq 0,5$	Semnal arterial audibil, IGB $< 0,5$	Semnal arterial absent
Valoarea ΔT_{\max} F-M	$< 5^{\circ}\text{C}$	5-9,9 $^{\circ}\text{C}$	$\geq 10^{\circ}\text{C}$
IGB – indice gleznă-braț			

Rezultatele regresiei logistice au indicat o asociere pozitivă semnificativă între scorul „MoST-Do” și riscul de amputație – OR 1,66 (95%CI 1,1-2,48), p <0,05; riscul de deces – OR 1,38 (95%CI 1,0-1,8), p <0,05; și riscul de amputație și/sau deces – OR 1,57 (95%CI 1,2-2,0), p <0,001. În grupul de pacienți cu valori ale scorului de 1-3 puncte rata de amputație și/sau deces a fost de 1/19 (5,2%), cu valori de 4-6 puncte – 19/80 (23,7%), cu 7 puncte – 10/25 (40%) și cu 8 puncte – 11/17 (64%). La valorile scorului „MoST-Do” de 7-8 puncte riscul de a dezvolta un rezultat compozit nefavorabil a

fost de două ori mai mare decât la scoruri de 4-6 puncte (RR 2,1 [95%CI 1,2- 3,4], p <0,01) și de peste 9 ori mai mare în comparație cu scorurile „MoST-Do” de 1-3 puncte (RR 9,5 [95%CI 1,37-65,5], p <0,05). Valorile AUC ROC pentru rezultatele scorului „MoST-Do” în ceea ce privește predicția eșecului revascularizării au fost de 0,69±0,05 (95%CI 0,59-0,79).

Datele imagisticii vasculare nu s-au deosebit veridic între grupurile de pacienți cu succes și cu eșec al intervenției. Doar valoarea mediană a criteriului ΔDa a fost statistic mai mare la pacienții cu revascularizare reușită în comparație cu pacienții care au decedat: 1,2 (IQR 0,7-2,0) vs 0,5 (IQR 0,2-1,1) mm, p <0,05. La compararea testelor de laborator s-au constatat diferențe semnificative doar pentru valoarea indicelui NLR atunci când s-a evaluat rezultatul compozit (amputație și/sau deces) al intervenției chirurgicale: 3,2 (2,4-6,6) pentru succes și 4,1 (2,9-7,3) pentru eșec (p <0,05).

În modelul de regresie logistică multiplă semnul Baligh și indicele NLR și-au pierdut importanța statistică. În schimb, scorurile EFS și „MoST-Do” au rămas factori de risc independenți pentru amputație și/sau deces: OR 1,3 (95%CI 1,1-1,5), p <0,0001 și, respectiv, OR 1,4 (95%CI 1,1-1,9), p <0,01. După „dihotomizare” (>7 puncte pentru EFS și >6 puncte pentru „MoST-Do”) ambii factori de risc au păstrat o asocieră semnificativă cu riscul de rezultat negativ al revascularizării – OR 5,4 (95%CI 2,0-13,9), p <0,001 pentru scala EFS și OR 2,8 (95%CI 1,1-7,1), p <0,05 – pentru scorul „MoST-Do”. În funcție de numărul de factori de risc (0, 1 sau 2), probabilitatea de amputație și/sau deces a crescut progresiv: OR 5,15 (95%CI 1,73-15,3), p <0,001 atunci când unul dintre cei doi factori era prezent, și OR 14,4 (95%CI 4,13-50,5), p <0,0001 atunci când ambii factori erau prezenți. Astfel, la etapa preoperatorie pentru a prezice rezultatul tratamentului poate fi utilizată următoarea clasificare în trei grade a cazurilor de IAE: (1) pacienți fără „fragilitate” și cu valori MoST-Do ≤6; (2) pacienți cu prezența doar a unuia dintre cei doi factori de risc și (3) pacienți „fragili” cu valori MoST-Do >6. Rata de rezultate nefavorabile ale intervențiilor vasculare în aceste categorii de pacienți este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3. Rata rezultatelor nefavorabile ale tratamentului ischemiei acute ale membrilor inferioare în diferite categorii de risc

Factori de risc	Rezultatul revascularizării		Valoarea P*
Amputația			
	n (%)	Riscul Relativ	
EFS <7 și „MoST-Do” ≤6	3/55 (5,4%)	-	-
EFS >7 sau „MoST-Do” >6	5/58 (8,6%)	1,58 (95%CI 0,39-6,3)	NS
EFS >7 și „MoST-Do” >6	6/26 (23%)	4,2 (95%CI 1,14-15,6)	<0,05
Deces			
	n (%)	Riscul Relativ	
EFS <7 și „MoST-Do” ≤6	2/55 (3,6%)	-	-
EFS >7 sau „MoST-Do” >6	13/58 (22,4%)	6,16 (95%CI 1,45-26)	=0,01
EFS >7 și „MoST-Do” >6	10/26 (38,4%)	10,5 (95%CI 2,49-44,8)	=0,001
Amputația și / sau Deces			
	n (%)	Riscul Relativ	
EFS <7 și „MoST-Do” ≤6	5/55 (9%)	-	-
EFS >7 sau „MoST-Do” >6	17/58 (29,3%)	3,22 (95%CI 1,27-8,14)	=0,01
EFS >7 și „MoST-Do” >6	14/26 (53,8%)	5,92 (95%CI 2,38-14,69)	=0,0001
* – în comparație cu lipsa factorilor de risc			

Datele prezentate sugerează că există o influență importantă a „fragilității” și a scorului clinic „MoST-Do” asupra riscului de rezultat negativ al revascularizării. Utilizând modelul de prognostic propus cu un nivel acceptabil de veridicitate (valori AUC ROC 0,743±0,48, 95%CI 0,64-0,83, p <0,0001), este posibil să se estimeze cu suficientă acuratețe șansele de succes ale intervențiilor vasculare și să se aleagă tactica optimă de tratament la fiecare pacient individual cu ischemie acută a membrelor inferioare.

4. ANALIZA PARTICULARITĂȚILOR ȘI REZULTATELOR TRATAMENTULUI ISCHEMIEI ACUTE A MEMBRELOR INFERIOARE

4.1. „Traseul” preoperator al pacienților și cauzele de reținere a revascularizării

Valoarea mediană a intervalului „debut - adresare” a fost de 18 (IQR 4-71) ore și a variat de la zero (episod de IAE dezvoltat în spital) la 336 de ore. Durata acestui interval a fost semnificativ mai scurtă atunci când ocluzia a fost localizată în segmentul aorto-femural în comparație cu ocluzia infrainghinală – 7 (IQR 1,8-42,5) vs 28 (IQR 6-95) ore (p <0,001). La pacienții cu un prim-episod de IAE intervalul de la debut până la adresare a fost de 22 (IQR 4-79,5) ore vs 8 (IQR 2-41) ore la pacienții cu episoade recurente (p <0,05). Administrarea de anticoagulate înainte de revascularizare a fost efectuată la 172 (95,5%) pacienți, la majoritatea – 141 (81,9%) în primele 6 ore de la momentul adresării. Valoarea mediană a intervalului „adresare-anticoagulant” a constituit 2,5 (IQR 1-5) ore. La momentul internării valorile TTPA au variat între 18-120 de secunde, cu o valoare mediană de 32 (IQR 28-38,5) secunde. Doar 10% dintre pacienți au atins nivelul terapeutic de anticoagulare (TTPA >45 sec) la internare și doar 28% au avut valori peste limita superioară a normei (TTPA >37 sec).

Mediana intervalului „internare-revascularizare” a constituit 3,7 (IQR 2-8) ore și a fost semnificativ mai scurtă în cazul IAE embolice comparativ cu aterotromboza, precum și în cazul localizării anatomice a ocluziei arteriale suprainghinal: 3,0 (IQR 2-7) vs 4,5 (IQR 2-20,2) ore și 3,0 (IQR 1,5-6) vs 4,0 (IQR 2-13,5) ore, respectiv. Utilizarea CTA și/sau USGD a dus la o creștere însemnată a duratei intervalului studiat, în medie cu o oră – de la 3,0 (IQR 1,7-6) ore atunci când nu s-a efectuat imagistica vasculară la 4,0 (IQR 2-12) ore – atunci când a fost utilizată (p <0,05). Cel mai important factor de întârziere a revascularizării a fost reprezentat de adresare tardivă a pacientului pentru acorodarea asistenței medicale (figura 3).

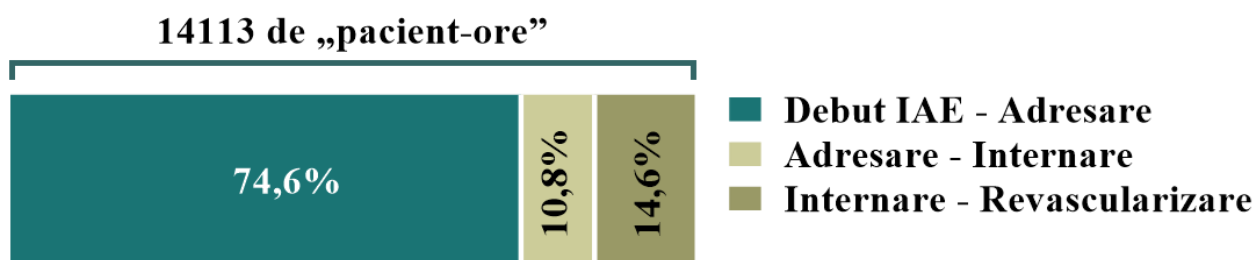


Figura 3. Proporția relativă a diferitelor intervale de timp care constituie „traseul” pacientului de la debutul IAE până la inițierea revascularizării

Din totalul de 14113 „pacient-ore” (medie de 77,1 ore per pacient) de la debutul simptomelor IAE până la intervenția chirurgicală, 74,6% sau 10524 din „pacient-ore” au fost înainte de primul contact cu un medic. Proporția intervalelor „adresare-spitalizare” și „spitalizare-revascularizare” a fost semnificativ mai mică, fiind de 10,8% (sau 10,7 ore per pacient) și, respectiv, 14,6% (sau 10,8 ore per pacient), respectiv 14,6% (2067 „pacient-ore” sau 10,8 ore per pacient).

4.2. Structura, particularitățile tehnice și criteriile de selectare ale diferitor tipuri de intervenții pentru ischemia acută

Din cele 190 de operații efectuate pentru ischemia membrelor inferioare, majoritatea absolută au fost intervenții deschise – 171 (90%). Cel mai frecvent a fost efectuată TEE – 133/171 (77,7%) observații, completată cu endarterectomie și plastie arterială în 12 (7%) cazuri. Intervenții vasculare reconstructive au fost efectuate în 26/171 (15,2%) cazuri: (1) by-pass crossover ilio-femural sau femuro-femural – 6 (22,2%) cazuri; (2) by-pass femuro-popliteu distal – 12 (44,4%) cazuri; (3) by-pass femuro/popliteo-tibial – 5 (18,5%) cazuri; (4) alte tipuri de reconstrucții (protezarea arterei femurale comune, reconstrucția anastomozei distale a bypass-ului aorto/ilio-femural sau femuro-popliteu) – 4 (14,8%) cazuri. Numărul total de operații este de 27, deoarece la un pacient au fost efectuate simultan bypass extraanatomic ilio-femural și bypass distal spre artera tibială anterioară. Ca material de reconstrucție predominant a fost utilizată vena safenă mare – 19/27 (70,3%) cazuri.

Din 11 cazuri de intervenții endovasculare 2 (18,1%) au fost efectuate prin acces brahial, 5 (45,4%) – prin acces femural anterograd și 4 (36,3%) – prin acces femural controlateral retrograd (*crossover*). Cel mai frecvent a fost utilizată trombaspirația cu ajutorul unui sistem special „Penumbra ENGINE®”, cu valori ale presiunii negative de 1,98 atm – în 7 (63,6%) observații. Trombaspirația cu vacuum a fost aplicată izolat doar la un singur pacient. În celelalte 6 cazuri, după aspirarea maselor trombotice au fost vizualizate leziuni stenotice reziduale, ce au necesitat angioplastie cu balon ± stentare. În alte 4 (36,3%) cazuri angioplastia cu balon a fost utilizată ca metodă principală de tratament a ocluziei arteriale acute. În 4 (36,3%) cazuri s-a efectuat stentare impusă (*bailout stenting*) a zonei de trombaspirație și/sau angioplastie din cauza disecției arteriale semnificative sau a stenozei reziduale >50% din diametrul. În două suplimentar s-a utilizat tromboliza locală prin cateter.

Tratamentul hibrid în toate cele opt cazuri din cadrul acestui studiu a fost efectuat în etape, din cauza absenței unei săli de operație dedicate. Etapa deschisă a fost întotdeauna efectuată prima: TEE din artera poplitee (n = 3), TEE ± endarterectomie din artera femurală comună (n = 2), TEE din bypass-ul femuro-popliteu ocluzionat (n = 1), bypass-ul femuro-popliteu (n = 2). A doua etapă a fost efectuată în sala de operații endovasculare și a inclus angioplastia cu balon ± stentare proximală în 2 (25%) cazuri și/sau distală – în 6 (75%) cazuri, în raport cu zona de intervenție arterială deschisă.

La pacienții care au fost supuși fasciotomiei precoce presiunile maxime în compartimentele gambei au fost cu mult mai mari decât la pacienții care nu au fost supuși decompresiei – 40 (IQR 32-44) vs 20 (IQR 14-25,7) mm Hg, (p <0,0001). Pacienții cu valori ale gradientului ΔT_{\max} F-M $\geq 10^{\circ}\text{C}$ au avut o probabilitate cu mult mai mare de a fi supuși fasciotomiei decât pacienții cu poichilotermie mai puțin severă – 25/73 (34,2%) vs 7/70 (10%) observații, RR 3,42 (95% CI 1,58-7,4), p <0,01. Mai mult, acest criteriu a păstrat o asocieră semnificativă cu riscul de fasciotomie și în cadrul analizei multivariaționale, care include gradul de ischemie IIB Rutherford ca variabilă suplimentară – OR_{adj} 1,2 (95% CI 1,0-1,4) per $^{\circ}\text{C}$, p <0,05.

4.3. Rezultatele precoce ale tratamentului și factorii perioperatori de risc ai eșecului de revascularizare

În decurs de o lună de la momentul operației amputația majoră a fost efectuată în 18 (9,4%) cazuri, iar 27 (15%) pacienți au decedat. La 5 (2,7%) dintre acești pacienți decesul a survenit după amputația secundară. Astfel, pe parcursul primei luni rata SFA în acest grup de pacienți a fost de 76,3%. La pacienții cu eșec de revascularizare intervalul de timp de la intervenția vasculară până la amputație a variat de la 1 la 27 de zile, cu o valoare mediană de 2 (IQR 1-23,3) zile. În primele 24 de ore de la tentativa de revascularizare a membrului amputarea a fost efectuată în 6 (33,3%) cazuri. Durata intervalului „revascularizare - decesul pacientului” a fost de 6 (IQR 2-11) zile.

Pe lângă stresul chirurgical principalul factor de tanatogeneză în IAE este dezvoltarea SIR. În grupul de pacienți studiat doar 55 (30,5%) pacienți în perioada postoperatorie nu au prezentat o creștere patologică a niciunui dintre acești parametri. În alte cazuri au fost observate valori anormale ale unui test de laborator – la 44 (24,4%) pacienți, 2-3 teste – la 65 (36,1%) pacienți și mai mult de 3 teste – la 16 (8,8%) bolnavi. Asocierea dintre numărul de markeri SIR pozitivi și eșecul revascularizării este prezentată grafic în figura 4.

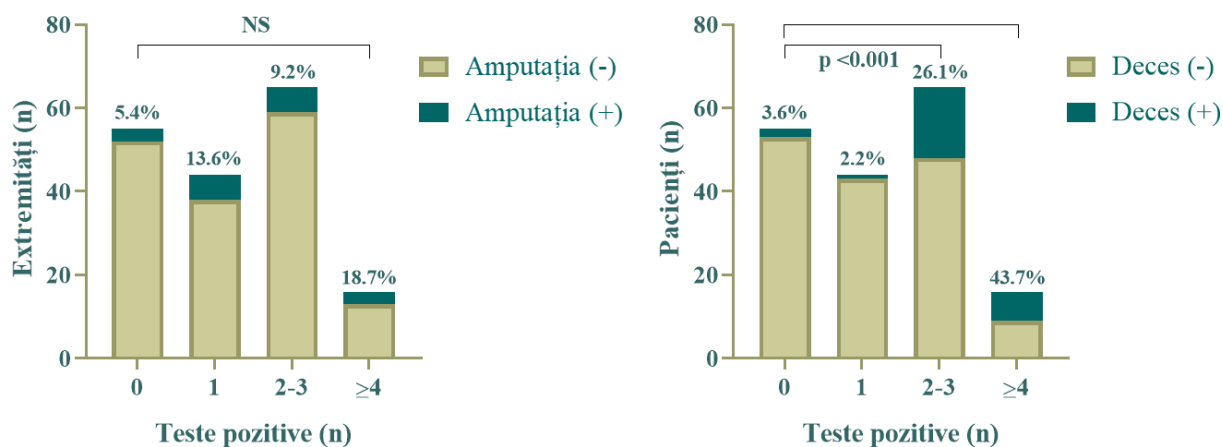


Figura 4. Rata de amputații majore și mortalitate în grupurile de pacienți cu număr diferit de teste de laborator pozitive ale SIR

Rata mortalității a crescut progresiv odată cu creșterea numărului de teste pozitive, iar în prezența a 2-3 markeri ai SIR a depășit indicele corespunzător din sublotul cu 0-1 markeri de 7-10 ori, pe când în prezența a 4 și mai mulți markeri – chiar de 10-20 de ori. Dimpotrivă, nu s-a constatat nicio creștere a ratei de amputații simultan cu creșterea numărului de teste de laborator cu rezultate patologice. Pentru identificarea factorilor de risc intra- și postoperatori al eșecului de tratament au fost comparate caracteristicile intervenției de revascularizare (tabelul 4).

Tabelul 4. Caracteristicile tratamentului chirurgical la bolnavii cu revascularizare reușită și nereușită a membrilor inferioare (la 30 de zile postoperator)

Variabile	Rezultatul revascularizării (190 extremități, 180 pacienți)		Valoare P
	Amputația (-)	Amputația (+)	
Anestezie locală*, n (%)	50/172 (29%)	3/18 (16,6%)	NS
Operație deschisă**, n (%)	156/172 (90,6%)	15/18 (83,3%)	NS
Fasciotomie, n (%)	28/172 (16,2%)	7/18 (38,8%)	<0,05
Durata operației, min	80 (IQR 60-113,8)	122,5 (IQR 65-178)	=0,05
Ore „nelucrătoare”, n (%)	91/172 (52,9%)	5/18 (27,7%)	<0,05
	Deces (-)		Deces (+)
Anestezie locală*, n (%)	39/153 (25,4%)	10/27 (37%)	
Operație deschisă**, n (%)	136/153 (88,2%)	25/27 (92,5%)	NS
Fasciotomie, n (%)	30/153 (19,6%)	5/27 (18,5%)	NS
Durata operației, min	80 (IQR 61,2-120)	90 (IQR 65-120)	NS
Ore „nelucrătoare”, n (%)	70/153 (45,7%)	19/27 (70%)	<0,05

* – vs anestezia spinală și generală; ** – vs operația endovasculară sau hibrid

Următorul grup de factori de risc analizați a inclus date instrumentale, care reflectă eficiența revascularizării membrilor. Rezultatele analizei statistice comparative sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Asocierea efectului imediat al revascularizării membrului inferior afectat cu rezultatele de bază ale tratamentului la interval de 30 de zile

Variabile	Rezultatul revascularizării (190 extremități, 180 pacienți)		Valoarea P
	Amputația (-)	Amputația (+)	
SpO ₂ la 1 oră, (%)	95 (IQR 92-98)	89 (IQR 0-90)	<0,001
SpO ₂ la 24 ore, (%)	95 (IQR 94-98)	0 (IQR 0-0)	<0,0001
Indicele de perfuzie la 1 oră	2,1 (IQR 0,9-3,7)	0,05 (IQR 0-0,7)	<0,0001
Indicele de perfuzie la 24 ore	2,7 (IQR 1,8-3,9)	0 (IQR 0-0)	<0,0001
ΔT_{\max} F-M la 1 oră, (°C)	1,2 (IQR 0,3-2,2)	5,7 (IQR 1,6-8)	<0,01
ΔT_{\max} F-M la 24 ore, (°C)	0,4 (IQR 0,2-1,0)	8,9 (IQR 2,1-15,3)	<0,0001
IGB la 24 ore	0,9 (IQR 0,7-1,0)	0,1 (IQR 0-0,9)	=0,0001
Scorul USGD la 24 ore, (puncte)	4,0 (IQR 3,0-6,0)	0 (IQR 0-0,7)	<0,0001
	Deces (-)	Deces (+)	
SpO ₂ la 1 oră, (%)	95 (IQR 90-98)	94 (IQR 90-95,5)	NS
SpO ₂ la 24 ore, (%)	95 (IQR 94-98)	92 (IQR 0-95)	<0,01
Indicele de perfuzie la 1 oră	2,0 (IQR 0,7-3,7)	3,1 (IQR 0,5-3,8)	NS
Indicele de perfuzie la 24 ore	2,7 (IQR 1,2-4,0)	2,0 (IQR 0-2,9)	<0,05
ΔT_{\max} F-M la 1 oră, (°C)	1,1 (IQR 0,3-2,1)	2,2 (IQR 1,2-6,0)	<0,01
ΔT_{\max} F-M la 24 ore, (°C)	0,4 (IQR 0,2-0,8)	1,6 (IQR 0,45-7,4)	=0,0001
IGB la 24 ore	0,93 (IQR 0,68-1,0)	0,8 (IQR 0-1,0)	<0,05
Scorul USGD la 24 ore, (puncte)	4,0 (IQR 3,0-6,0)	5,5 (IQR 2,7-6,0)	NS
SpO ₂ – determinată la nivelul degetelor plantei cu ajutorul pulsoximetriei			

Cu valori ale indicelui de perfuzie <0,9 sau un gradient ΔT_{\max} F-M >1,5 °C riscul de ischemie ireversibilă și necesitatea amputării a crescut semnificativ, în comparație cu valorile diametral opuse ale acestor teste: 33,3% vs 4,7%, RR 7,0 (95%CI 2,0-23,8), P =0,001 și, respectiv, 16,9% vs 3,9%, RR 4,2 (95%CI 1,2-14,5), P =0,01. Revascularizarea repetată nu a fost asociată cu un risc mai mare de amputație, RR 1,1 (95%CI 0,1-7,9) P =0,8, sau de deces, RR 0,3 (95%CI 0,02-4,7) P =0,4, ceea ce justifică efectuarea acesteia în cazurile de ischemie persistentă sau recurentă. Din datele prezentate în tabel se observă, că revascularizarea nereușită mărește semnificativ nu numai riscul de amputare, ci și de deces al pacientului.

Al treilea grup de factori de risc studiat au fost testele de laborator, efectuate în primele 12 ore după operație (tabelul 6). Deși s-a stabilit o asociere a riscului de deces cu majoritatea parametrilor de laborator, doar trei dintre aceștia s-au deosebit semnificativ la pacienții cu și fără amputații. În cazul eșecului de revascularizare nivelul D-dimerilor și concentrația de fibrinogen determinate în primele ore după operație au fost cu mult mai mari – 4100 (IQR 2065-6185) vs 1000 (IQR 497,5-2518) ng/ml și, respectiv, 4,9 (IQR 4-8,2) vs 4,1 (IQR 3,3-4,9) g/L, (p <0,05 pentru ambii parametri). Vice-versa, valorile TTPA au fost cu mai mici la pacienții cu revascularizare eșuată în comparație cu cei revascularizați cu succes – 26,5 (IQR 23,7-35) vs 32 (IQR 27,4-41) sec (P =0,01).

Tabelul 6. Asocierea rezultatelor testelor de laborator* cu decesul bolnavului în decursul a 30 de zile postoperator

Variabile	Rezultatul revascularizării (190 extremități, 180 pacienți)		Valoarea P
	Deces (-)	Deces (+)	
NLR	5,3 (IQR 2,9-9,9)	12,5 (IQR 6,9-21,7)	<0,0001
Fibrinogen, g/L	4,2 (IQR 3,3-5,0)	4,2 (IQR 3,1-4,9)	NS
TTPA, sec	31,4 (IQR 27-38,1)	34,6 (IQR 25,5-43)	NS
D-dimeri, ng/ml	950 (IQR 480-2395)	2365 (IQR 525-4015)	NS
Albumina, g/L	36,8 (IQR 32-40,3)	31,0 (IQR 27,2-35,1)	<0,0001
Creatinina serică, $\mu\text{mol/L}$	87 (IQR 72,7-104,5)	144 (IQR 100-275)	<0,0001
Potasiu (K^+), mmol/L	4,6 (IQR 4,2-4,9)	5,3 (IQR 4,5-5,9)	<0,0001
Proteina C-reactivă, mg/L	12,0 (0,35-48,0)	33,0 (10,9-131,9)	=0,054
Lactatdehidrogenaza, U/L	250 (IQR 191-371)	277 (IQR 197-343)	NS
Lactatul seric, mmol/L	1,9 (IQR 1,6-2,1)	1,8 (IQR 1,7-2,0)	NS
Mioglobina, ng/ml	144,7 (IQR 55,3-316)	540 (IQR 153,2-600)	<0,001
Creatinfosfokinaza (MB), ng/ml	4,1 (IQR 2,6-14,2)	20,2 (IQR 3,9-36,8)	=0,001
Troponina T, ng/ml	0,02 (IQR 0-0,5)	0,06 (IQR 0-0,5)	NS
* – efectuate pe parcursul primelor 12 ore după revascularizare			

Într-o analiză de regresie multivariațională faptul efectuării fasciotomiei, indicele de perfuzie și toate valorile de laborator și-au pierdut asocierea cu riscul de amputație. În schimb a existat o asociere independentă între riscul de amputație și faptul că revascularizarea a fost efectuată în timpul orelor „nelucrătoare” – OR_{adj} 0,11 (95%CI 0,01-0,97), $p < 0,05$, precum și cu valorile gradientului ΔT_{max} F-M la o oră după operație – OR_{adj} 2,13 (95%CI 1,34-3,37), $p < 0,001$.

La crearea modelelor multivariaționale pentru criteriul „decesul pacientului”, doar doi factori au păstrat o asociere independentă: nivelul creatininei – OR_{adj} 1,04 (95%CI 1,01-1,06), $p < 0,001$ și nivelul mioglobinei – OR_{adj} 1,003 (95%CI 1,001-1,005), $p < 0,01$. Analizele curbei ROC atât pentru valorile creatininei cât și pentru ale mioglobinei au evidențiat valori AUC acceptabile de 0,86 (CI95% 0,77-0,94) și 0,71 (CI95% 0,56-0,85). Analiza coordonatelor curbei a indicat următoarele praguri ce oferă cea mai mare valoare informativă: nivelul creatininei $>160 \mu\text{mol/L}$ (sensibilitatea 54,2%; specificitatea 98,9%) și nivelul mioglobinei $\geq 356,5 \text{ ng/ml}$ (sensibilitatea 71,4%; specificitatea 80%).

4.4. Evaluarea la distanță după revascularizare: rezultate clinice și calitatea vieții bolnavilor

La momentul finalizării studiului rezultatele evaluării la 6 luni au fost obținute pentru 100% dintre pacienți, la un an – pentru 89,4%, iar durata medie de supraveghere a constituit 266 ± 139 zile. Pe parcursul *follow-up* amputația majoră a membrului operat a fost efectuată în 24 (12,6%) din 190 de cazuri, 58 (32,2%) din 180 de pacienți au decedat, iar rata SFA a fost de 57,8%. Din cele 24 de cazuri de amputație a membrelor, doar 6 (25%) au fost efectuate mai târziu de 30 de zile de la revascularizare, valoarea a intervalului revascularizare-amputație fiind 8,5 (IQR 1,2-33,2) zile. Vice-versa, 32 (55,1%) din 58 de decese s-au înregistrat mai târziu de 30 zile după intervenție, iar valoarea mediană a intervalului revascularizare-deces a fost 155 (IQR 6,7-308) zile. Curbele de „supraviețuire” Kaplan-Meier, pentru salvarea membrelor și supraviețuirea pacienților, sunt prezentate în figura 5.

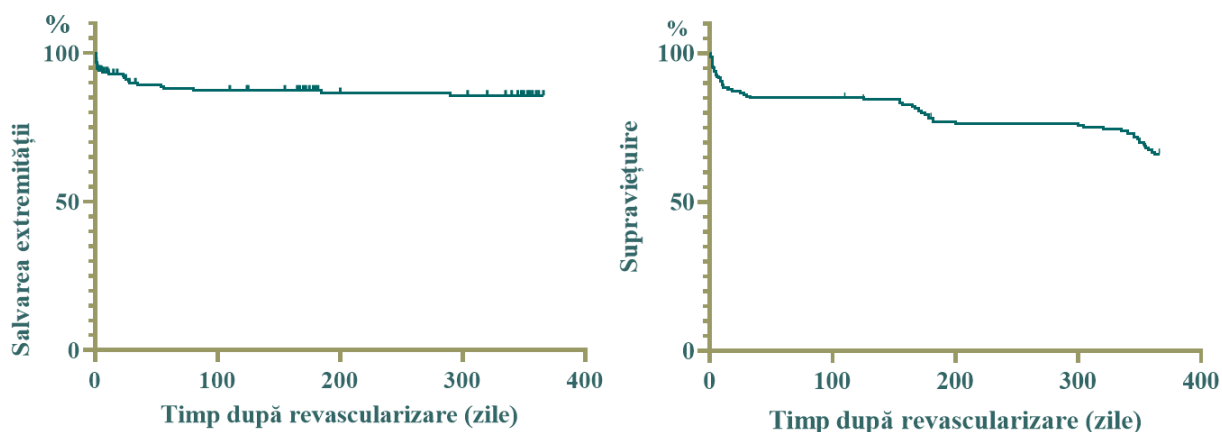


Figura 5. Curbele Kaplan-Meier pentru salvarea membrilor inferioare și supraviețuirea pacienților la un an de la revascularizare

A fost studiată influența factorilor de risc pre-, intra- și postoperatori asupra rezultatelor pe termen lung ale tratamentului IAE. După cum se poate observa din tabelul 7, în analiza univariată au fost asociate cu **riscul de amputație**: gradul de „fragilitate”, severitatea ischemiei conform „MoST-Do”, indicii „surogați” ai gradului de restabilire a fluxului sanguin, precum și respectarea de către pacient a tratamentului antitrombotic prescris. De asemenea, trebuie remarcat faptul că vârsta pacientului și prezența gradului IIB de ischemie nu au manifestat semnificație statistică.

Tabelul 7. Factori de risc pentru amputație majoră la distanță după revascularizarea pentru ischemia acută a membrilor inferioare

Factor de risc	Regresia Cox univariațională HR (95%CI)	Regresia Cox multivariațională HR (95%CI)
Vârsta, ani	0,97 (0,93-1,01); p = 0,22	nu a fost inclus
EFS, puncte	1,16 (1,0-1,34); p <0,05	NS
Etiologia embolică	0,6 (0,27-1,34); p = 0,21	nu a fost inclus
Gradul IIB Rutherford	1,43 (0,61-3,3); p = 0,4	nu a fost inclus
„MoST-Do”, puncte	1,4 (1,03-1,93); p <0,05	NS
Orele „nelucrătoare”	0,51 (0,22-1,2); p = 0,12	nu a fost inclus
Efectuarea CTA / USGD	1,17 (0,43-3,14); p = 0,74	nu a fost inclus
Tipul operației*	1,5 (0,43-5,24); p = 0,52	nu a fost inclus
Fasciotomie	2,8 (1,24-6,52); p = 0,01	11,1 (0,99-124,8); p = 0,05
IP la 1 oră p/o	0,4 (0,21-0,74); p <0,01	NS
IP la 24 ore p/o	0,33 (0,18-0,58); p <0,0001	NS
ΔT_{max} F-M la 1 oră p/o	1,25 (1,13-1,39); p <0,0001	NS
ΔT_{max} F-M la 24 ore p/o	1,37 (1,24-1,52); p <0,0001	1,84 (1,07-3,15), p <0,05
IGB p/o	0,06 (0,02-0,2); p <0,0001	0,005 (0,0001-0,58), p <0,05
Complanța cu schema AT	0,2 (0,06-0,71); p = 0,01	0,03 (0,002-0,82), p <0,05

IP – indice de perfuzie (pulsoximetrie); p/o – postoperator; AT – antitrombotic;
* – TEE vs bypass / endarterectomie vs endovascular / hibrid

În analiza multivariată „fragilitatea” și gradul inițial de ischemie și-au pierdut semnificația, iar asocierea fasciotomiei cu riscul de amputație a fost la limita veridicității statistice. Ca și în evaluarea

rezultatelor precoce, factor de risc independent pentru amputație majoră a fost gradul de compensare a circulației sangvine. Probabilitatea de amputație a fost în asociere directă cu valorile gradientului ΔT_{\max} F-M și în corelație inversă cu valoarea IGB la o zi după operație. La distanță după revascularizare faptul efectuării operației în orele „nelucrătoare” și-a pierdut semnificația, în timp ce „compliancea” pacientului cu terapia antitrombotică a demonstrat un impact veritabil. Pentru a studia factorii asociați cu **riscul de deces** al pacientului la distanță după revascularizare s-a studiat, în principal, influența aceluiași variabile. Suplimentar au fost incluse în analiză comorbiditățile majore și markerii biochimici ai SIR, determinați în prima zi după revascularizare (tabelul 8).

Tabelul 8. Factori de risc pentru decesul pacientului la distanță, după revascularizarea pentru ischemia acută a membrelor inferioare

Factor de risc	Regresia Cox univariațională HR (95%CI)	Regresia Cox multivariațională HR (95%CI)
Vârsta, ani	1,03 (1,0-1,05); p <0,05	NS
Genul feminin	0,81 (0,47-1,39); p = 0,46	nu a fost inclus
EFS, puncte	1,26 (1,13-1,4); p <0,0001	1,56 (1,29-1,88); p <0,0001
Etiologia embolică	1,4 (0,79-2,5); p = 0,24	nu a fost inclus
Gradul IIB Rutherford	1,8 (1,03-3,28); p <0,05	NS
„MoST-Do”, puncte	1,38 (1,1-1,7); p <0,01	NS
Diabetul zaharat	1,89 (1,09-3,27); p <0,05	3,0 (1,26-7,33), p = 0,01
Fibrilația atrială	1,23 (0,67-2,24); p = 0,49	nu a fost inclus
Insuficiența renală cronică	1,92 (1,14-3,21); p = 0,01	NS
Anemia	1,16 (0,62-2,15); p = 0,63	nu a fost inclus
Insuficiența cardiacă	1,3 (0,95-1,78); p = 0,09	nu a fost inclus
Tipul operației*	1,94 (0,6-6,2); p = 0,26	nu a fost inclus
Fasciotomie	0,72 (0,35-1,46); p = 0,36	nu a fost inclus
NLR	1,01 (0,99-1,03); p = 0,28	nu a fost inclus
Mioglobina, ng/ml	1,01 (0,99-1,02); p = 0,09	nu a fost inclus
Creatinina, μ mol/L	1,008 (1,005-1,01); p <0,001	2,76 (1,18-6,46), p = 0,01**
CFK MB, ng/ml	1,02 (1,01-1,04); p <0,0001	3,83 (1,41-10,42), p <0,01**
Albumina serică, g/L	0,92 (0,87-0,96); p = 0,001	2,67 (1,07-6,66), p <0,05**
ΔT_{\max} F-M la 24 ore p/o	1,06 (1,0-1,13); p <0,05	NS
Amputația secundară	1,26 (0,57-2,79); p = 0,55	nu a fost inclus
Compliancea cu schema AT	0,46 (0,21-1,01); p = 0,05	nu a fost inclus
CFK MB – creatinfosfokinaza (fracția MB); AT – antitrombotic; * – operația deschisă (TEE, bypass, endarterectomie) vs endovasculară / hibridă; ** – valoarea testului peste limita superioară a normei		

Datele prezentate în tabel indică o influență majoră a „fragilității” inițiale a pacientului asupra riscului de deces. Dintre toate comorbiditățile, doar diabetul zaharat a prezentat o asociere semnificativă cu riscul de deces, care s-a triplat în prezența respectivei patologii. Sub aspect practic de importanță este corelația stabilită între hipoalbuminemie și riscul de deces al pacientului, deoarece acest factor este modificabil și poate fi corectat în perioada postoperatorie.

La pacienții la care s-a obținut o SFA mai mare de 6 luni scorul mediu VascuQoL-6 a fost de

21,0±2,8 (95%CI 20,5-21,5) puncte, iar valorile >18 puncte (scorul tipic la pacienții cu claudicație intermitentă ușoară) au fost observate în 110 (83,3%) cazuri. La evaluarea influenței diferitor factori de risc asupra calității vieții pacienților s-a constatat că valori mai mici au fost observate la subiecții ce au dezvoltat IAE pe fondal de BAP – 20,1±2,6 (95%CI 19,3-20,8) vs 21,4±2,9 (95%CI 20,8-22,0) puncte pentru embolie, dar și pentru ocluzia segmentului aorto-femural vs afectarea segmentului infrainghinal – 19,8±3,6 (95%CI 18,7-20,9) vs 21,5±2,2 (95%CI 21,0-22,0) puncte (p <0,01 în ambele cazuri).

5. CONDUITA DIAGNOSTICO-CURATIVĂ ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI ÎN FORMELE PARTICULARE ALE ISCHEMIEI ACUTE A EXTREMITĂȚILOR

5.1. Ischemia acută a extremităților superioare

În studiul de față au fost înregistrate 50 de cazuri de ischemie acută a membrelor superioare – 20,8% din numărul total de observații de IAE (fără cazurile cu COVID-19). Scorul median EFS la pacienții cu ischemie a membrelor superioare a fost mai mic – 5 (IQR 3,5-8,5) vs 7 (IQR 5-10) puncte în afectarea membrelor inferioare (p<0,05). Aproape toate cazurile de IAE la nivelul membrelor superioare s-au datorat tromboembolismului – 49 (98%) observații vs 124 (65,2%) pentru membrele inferioare (p<0,0001). Rata mai mică a ischemiei de gradul IIB la nivelul membrelor superioare – 23 (46%) observații vs 116 (61%) în grupul de comparație a fost la limita veridicității (P =0,07). O diferență mai importantă a demonstrat gradientul ΔT_{\max} F-M, înregistrat înainte de operație la nivelul extremităților superioare și inferioare: 7,6 (IQR 5,8-10) °C vs 10 (IQR 7,2-12,5) °C, respectiv (p <0,001). Rata de cazuri cu valori ale gradientului ≥ 10 °C a fost, la fel, semnificativ mai mică la extremitățile superioare – 27% (10/37 termometrii efectuate) față de 51% (73/143) – la pacienții cu IAE la membrele inferioare (p <0,01). Acest fapt indică o natură mai obiectivă a criteriului de temperatură în evaluarea severității dereglărilor circulatorii *versus* abordarea tradițională. În majoritatea cazurilor nivelul proximal al ocluziei arteriale a fost localizat la nivelul arterei brahiale – 40 (80%) observații.

Compararea intervalelor de timp în acordarea asistenței medicale specializate a evidențiat o durată mult mai scurtă a acestora în cazul IAE la nivelul membrelor superioare: timpul „debut IAE – adresare” de 5 (IQR 2-15) vs 18 (IQR 4-71) ore în ischemia membrelor inferioare (p <0,0001). Revascularizarea a fost efectuată de aproape patru ori mai rapid la pacienții cu ischemie a membrului superior, cu o medie de 8 (IQR 5,2-33) ore vs 32 (IQR 10,7-99,5) ore – pentru ischemia membrelor inferioare (p <0,0001). CTA a fost efectuată cu mult mai rar în cazul IAE la nivelul membrelor superioare, la doar 4 (8%) pacienți față de 98 (54,4%) în cazul IAE la nivelul membrelor inferioare (p <0,0001). Cu excepția unui caz, pentru revascularizarea membrului superior s-a utilizat TEE – 49 (98%) observații. Niciun pacient nu a necesitat fasciotomie la nivelul membrului superior.

Rezultatul imediat al intervenției chirurgicale a fost semnificativ mai bun în cazul operațiilor la nivelul membrelor superioare. Valorile gradientului ΔT_{\max} F-M și ale indicelui de perfuzie au fost de 0,0 (IQR -0,2-0,2) °C vs 0,5 (IQR 0,3-1,6) °C și, respectiv, 4,8 (IQR 3,6-6) vs 2,5 (1,0-3,7) (p <0,0001). S-a observat o severitate mai mică a SIR și a răspunsului inflamator sistemic în afectarea membrelor superioare: nivelului de potasiu – 4,3 (IQR 3,9-4,8) vs 4,6 (IQR 4,3-5,2) mmol/L; CFK – 2,9 (IQR 0,0-9,3) vs 4,7 (IQR 2,7-19,9) ng/ml; mioglobină – 79,6 (IQR 30,3-203,5) vs 169,7 (64,5-485,2) ng/ml; proteina C reactivă – 6,0 (IQR 0,0-24) vs 18,0 (6,0-48) mg/L; și fibrinogen – 3,8 (IQR 3,0-4,5) vs 4,2 (IQR 3,3-5,0) g/L (p <0,05 în toate cazurile).

În primele 30 de zile după revascularizare membrul a fost salvat la toți cei 50 (100%) de pacienți, iar 2 (4%) bolnavi au decedat în a treia și a noua zi după intervenție. Astfel, rezultatele

precoce ale tratamentului au fost semnificativ mai buni în comparație cu cele ale membrilor inferioare. În același timp, compararea curbelor de supraviețuire nu a arătat diferențe semnificative, iar rata cumulativă a deceselor, până la sfârșitul studiului, a fost de 20/50 (40%) pentru ischemia membrilor superioare și de 58/180 (32,2%) pentru ischemia membrilor inferioare (figura 7).

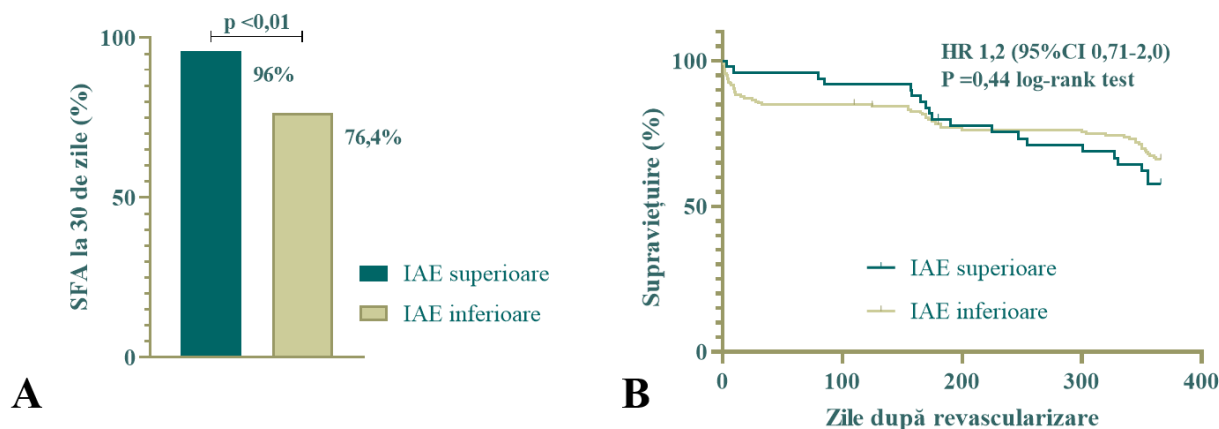


Figura 7. Compararea supraviețuirii fără amputație (SFA) la 30 de zile postoperator și a curbelor de supraviețuire Kaplan-Maier pe durata supravegherii la pacienții cu ischemia acută a membrilor superioare și inferioare

În condițiile analizei univariate ca și factori de risc ai mortalității în ischemia membrilor superioare au fost vârsta pacientului, anemia la internare, numărul de boli concomitente, nivelurile de creatinină și CFK-MB, precum și valorile ΔT_{max} F-M la o zi după revascularizare. În analiza multivariată doar nivelul CFK-MB și prezența anemiei și-au păstrat semnificația statistică. Ultimul factor a deținut cel mai puternic impact independent asupra riscului de mortalitate: RR 3,18 (95%CI 1,6-6,22), NNH 1,9 (95%CI 3,8-1,3), $p < 0,001$. Chestionarul „Quick DASH” a fost utilizat pentru a evalua funcția membrului superior peste o lună după revascularizare la 48 (94,1%) de pacienți. Rezultatele au variat de la 0 la 11,36 puncte, iar valoarea mediană a fost de 1,13 (IQR 0-6,25) puncte, ceea ce corespunde unei recuperări aproape complete a funcției membrilor și absenței unor simptome importante la majoritatea pacienților.

5.2. Intervenții de revascularizare pentru ischemia acută asociată COVID-19

Cohorta de pacienți studiată a inclus cazuri de IAE asociate infecției cu SARS-CoV-2. Au fost înregistrate în total 40 de cazuri de IAE (14,2% din numărul total de observații), diagnosticate la 38 de pacienți. Intervalul dintre diagnosticul COVID-19 și episodul de IAE în acest subgrup a variat de la 1 la 6 săptămâni, cu o valoare mediană de 1,5 (IQR 1-3,7) săptămâni.

Cei mai mulți dintre pacienți – 12 (57,1%), au fost transferați de la alte centre medicale unde erau tratați pentru COVID-19, iar 9 (42,8%) bolnavi au fost transportați de la domiciliu. În 12 (57,1%) cazuri a fost necesară spitalizarea în secția de terapie intensivă. Modificări pulmonare caracteristice SARS-CoV-2 au fost diagnosticate la 15 (71,4%) pacienți, cu scorul Brixia mediu 7,0 (IQR 3-11) puncte. Analiza testelor de laborator a evidențiat o creștere importantă a nivelului markerilor inflamatori în cazul asocierii IAE cu infecția SARS-CoV-2 în comparație cu pacienții neinfecțati: NLR – 7,2 (IQR 3,6-15,5) vs 3,7 (IQR 2,6-7,1); PLR – 22,7 (IQR 11,2-39,2) vs 12,3 (IQR 9,1-21,9); ISI – 1798 (IQR 774-3329) vs 861 (IQR 593-1700) și fibrinogen – 4,8 (IQR 3,6-6,2) g/L vs 4,1 (IQR 3,3-5,2) g/L ($p < 0,05$ în toate cazurile). Atât CTA, cât și USGD au fost efectuate mai rar la subiecții cu COVID-19 – 11 (27,5%) și 12 (30%) cazuri comparativ cu 108 (45%) și 106 (44,1%) cazuri – în

grupul fără infecția SARS-CoV-2 ($p < 0,05$ pentru CTA). O trăsătură caracteristică a rezultatelor CTA la pacienții infectați a fost prezența trombului intraaortic, vizualizat la 4 (36,3%) din cei 11 bolnavi examinați. În absența COVID-19 acest fenomen a fost diagnosticat în doar 6 (5,7%) cazuri, $P=0,01$.

Analiza structurii operațiilor în cazul IAE asociate cu COVID-19 a arătat o predominanță veridică a TEE față de intervențiile reconstructive și endovasculare, care au fost efectuate doar în 2 și, respectiv, 1 caz. Modul de anticoagulare postoperatorie la pacienții cu infecție s-a caracterizat prin utilizarea limitată a heparinelor cu masă moleculară mică – doar în 45% din cazuri. La ceilalți 22 de pacienți s-a administrat heparina nefracționată. În absența infecției heparinele cu masă moleculară mică au fost utilizate în majoritatea cazurilor – 174 (72,5%) de observații ($p < 0,001$). În cazul asocierii IAE și COVID-19 dozele terapeutice de anticoagulante au fost prescrise mult mai frecvent – la 4 (10%) pacienți, comparativ cu 6 (2,5%) – în grupul fără infecție ($p < 0,05$).

Rezultatele precoce ale intervențiilor de revascularizare au fost semnificativ mai proaste la pacienții cu infecție SARS-CoV-2. Intervențiile vasculare repetate au fost necesare de aproape 4 ori mai frecvent în comparație cu pacienții neinfecțiați – în 6 (15%) vs 9 (3,7%) cazuri, ($p < 0,01$). Rata SFA la 30 de zile a fost de numai 63,1% la subiecții cu COVID-19, comparativ cu 84,6% în absența infecției ($p < 0,01$). Această diferență s-a datorat, în principal, ratei de mortalitate mult mai mare la pacienții infectați – 12 (31,5%) cazuri vs 28 (12,2%) cazuri în grupul neinfecat ($p < 0,01$). În același timp, rata amputațiilor membrilor în grupurile comparate a fost similară – 4 (10%) observații în cazul IAE cu COVID-19 și 18 (7,5%) – în grupul neinfecat ($p > 0,05$). Astfel, dezvoltarea IAE pe fondalul infecției cu coronavirus de tip nou a sporit semnificativ riscul de mortalitate – RR 2,57 (95%CI 1,4-4,6), $P=0,001$, dar nu și de amputație – RR 1,3 (95%CI 0,4-3,7), $P=0,58$.

În condițiile unei regresii logistice univariate s-a înregistrat o asociere veridică cu riscul unui rezultat compozit nefavorabil al revascularizării la pacienții cu COVID-19 a doi factori: NLR – OR 1,12 (95%CI 1,02-1,23), $P=0,01$ și nivelul albuminei serice – OR 0,8 (95%CI 0,68-0,95), $P=0,01$. Asocierea dintre riscul de amputație și/sau deces în decurs de 30 de zile după operație și valorile scorului EFS a fost la limita semnificației statistice – OR 1,18 (IC95% 0,99-1,4), $P=0,05$. Într-o analiză multivariată care a inclus toate aceste trei variabile valoarea NLR postoperatorie și-a pierdut semnificația. Dimpotrivă, nivelul albuminei serice a demonstrat o relație inversă veridică, iar valorile scalei EFS – o corelație directă cu riscul unui rezultat nefavorabil precoce al tratamentului IAE: OR_{adj} 0,75 (95%CI 0,61-0,93), $p < 0,01$ și OR_{adj} 1,27 (95%CI 1,0-1,61), respectiv $p < 0,05$.

CONCLUZII GENERALE

1. Cohorta studiată de pacienți cu IAE se caracterizează prin: vârsta medie peste 70 de ani, număr mare de comorbidități, rată sporită de „fragilitate” – 47% (95%CI 38,3-58,1) și „fragilitate” severă – 34% (95%CI 23,5-48,5), prezența în 75% (95%CI 64,1-87,6) cazuri a leziunilor aterosclerotice ocluziv-stenotice cronice ale membrilor inferioare, predominarea observațiilor de ischemie gradul IIB Rutherford, precum și prin administrare insuficientă a tratamentului antitrombotic până la spitalizare.

2. Gradul de poichilotermie a membrului afectat reflectă în mod veridic severitatea ischemiei acute, iar evaluarea cantitativă a gradientului termic ΔT_{\max} F-M permite identificarea obiectivă și cu un nivel suficient de precizie (AUC ROC 0,82) a cazurilor de ischemie ce necesită revascularizare imediată, precizarea indicațiilor către fasciotomie și prognozarea riscului de amputație secundară.

3. Dintre factorii de risc disponibili pentru evaluare la etapa preoperatorie o asociere semnificativă independentă cu probabilitatea eșecului intervenției de revascularizare demonstrează:

statutul „fragil” al bolnavului determinat conform scalei Edmonton și severitatea ischemiei extremității inferioare evaluată prin utilizarea scorului complex „MoST-Do”.

4. Rata mortalității în tratamentul ischemiei acute a membrilor inferioare constituie 15% în prima lună și 32% la un an după intervenția chirurgicală și depășește semnificativ rata amputațiilor majore 9,4% (95%CI 6,0-13,6). Factorii ce se asociază în mod veridic cu riscul decesului includ: prezența fragilității, diabetul zaharat, hipoalbuminemia, precum și nivelul elevat al markerilor de laborator ai sindromului de ischemie-reperfuzie (creatinină, mioglobină, creatinfosfokinaza).

5. În pofida rezultatelor precoce favorabile ale tratamentului ischemiei acute a membrului superior (rata amputațiilor – 0%, rata mortalității la 30 de zile după revascularizare – 4%), pe parcursul primului an de supraveghere nivelul mortalității atinge 40% (95%CI 32,9-48,1) și nu se deosebește statistic de cel înregistrat la bolnavii cu afectarea membrilor inferioare.

6. Particularitățile distincte ale IAE asociate cu infecția SARS-CoV-2 sunt: prezența reacției inflamatorii sistemice exprimate, diagnosticarea frecventă a trombozei parietale (murale) de aortă – 36% (95%CI 20,1-61,8), eficacitatea redusă a terapiei anticoagulante, precum și necesitatea sporită în revascularizări repetate – 15% (95%CI 5,7-34,3) și rata crescută a mortalității în perioada postoperatorie precoce – 31,5% (95%CI 16,3-55,1).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Intervalul de timp de la debutul IAE nu trebuie considerat un criteriu independent pentru determinarea tacticii de tratament și a șanselor de salvare a membrilor. În cazul în care se suspectează IAE trebuie administrată imediat o doză inițială de heparină în bolus. Dacă există o întârziere în efectuarea revascularizării trebuie menținut un nivel optim de anticoagulare, de preferință prin perfuzie continuă de heparină nefracționată.

2. Pentru a confirma în mod obiectiv severitatea IAE înainte de intervenție chirurgicală, precum și în cazul în care există dificultăți în stabilirea categoriei Rutherford se recomandă măsurarea gradientului de temperatură între piciorul/mâna membrului cu ischemie acută și fruntea pacientului, utilizând un termometru medical standard non-contact cu infraroșu. Cu valori ale gradientului ΔT_{\max} F-M ≥ 7 °C probabilitatea că pacientul are ischemie de gradul IIB este de 74%, iar cu valori ΔT_{\max} F-M ≥ 10 °C probabilitatea ischemiei de gradul IIB este de aproape 90%.

3. Pentru a prezice riscul de amputație și de deces la efectuarea unei intervenții de revascularizare pentru IAE este rațional să se utilizeze următoarele criterii: valorile scalei de „fragilitate” a pacientului Edmonton (>7 puncte) și valoarea sistemului cantitativ de evaluare a severității ischemiei membrilor inferioare „MoST-Do” (>6 puncte). În prezența unuia dintre factorii de risc rata rezultatului compozit nefavorabil al intervenției chirurgicale crește de trei ori și este de aproximativ 30%, iar în prezența ambilor – de șase ori și depășește 50%.

4. În cazul în care există dificultăți în determinarea cauzei probabile a ocluziei arteriale acute (embolie vs aterotromboză) și pentru a evalua șansele de succes tehnic al TEE se recomandă determinarea prin ecografie a diferenței absolute și/sau relative a diametrelor arterelor afectate și controlaterale la nivel simetric (semnul Balogh). Dacă diferența de diametru arterial este $>0,4$ mm sau $\geq 7,5\%$ trebuie presupusă în mod rezonabil o embolie; dimpotrivă, dacă diferența este mai mică – trebuie luat în considerare un risc semnificativ mai mare de eșec al TEE și necesitatea unor intervenții reconstructive/hibride.

5. Este necesar să tindem să efectuăm CTA la majoritatea pacienților cu IAE, nu doar pentru a planifica metoda optimă de revascularizare, ci și pentru a identifica sursa embolizării (tromboză intracardiacă, intraaortică), variantele anatomice ale vaselor magistrale, leziunile concomitente ale

arterelor viscerale sau ale arterelor membrului contralateral, precum și patologia extravasculară. Utilizarea combinată a CTA și USGD sporește valoarea diagnostică a examinărilor în evaluarea segmentului infrapopliteu.

6. În prezența unor condiții care limitează utilizarea acceselor standard la artera poplitee (medial sau posterior) o alternativă adecvată este realizarea unui acces lateral, care poate fi efectuat sub anestezie locală prin infiltrație și nu are un impact negativ semnificativ asupra rezultatelor trombectomiei.

7. Pe lângă utilizarea metodelor standard de revascularizare în cazul IAE - trombectomie și intervenții reconstructive, centrele care oferă asistență chirurgicală vasculară specializată ar trebui să asigure disponibilitatea metodelor endovasculare (trombaspirație, angioplastie, tromboliză), precum și posibilitatea de a utiliza o abordare hibridă.

8. Pentru a specifica indicațiile către fasciotomie în IAE, alături de criteriile clinice se recomandă să se țină cont de datele termometriei membrelor – prezența gradientului ΔT_{\max} F-M ≥ 10 °C, precum și de rezultatele măsurării directe a presiunii în compartimentele fasciale ale gambei. În acest caz este posibil să se utilizeze un sistem improvizat care asigură o precizie suficientă a manometriei. În cazul în care se efectuează o fasciotomie profilactică, suturile primare rare ale pielii nu sunt contraindicate.

9. În absența recuperării pulsului periferic după revascularizare, parametrii „surogați” ai fluxului sanguin arterial - indicii de perfuzie al pulsoximetriei și gradientul de temperatură ΔT_{\max} F-M, pot fi utilizați pentru a evalua gradul de compensare a circulației sangvine în perioada postoperatorie precoce. Valorile indicelui de perfuzie $< 0,9$ sau ale gradientului termic $> 1,5$ °C la câteva ore după intervenția chirurgicală indică o compensare insuficientă a circulației, eventuala necesitate în reintervenție și un risc elevat de amputație.

10. La pacienții supuși unei revascularizări pentru IAE se recomandă determinarea markerilor de laborator ai sindromului de ischemie-reperfuzie în prima zi după operație. Riscul de mortalitate crește proporțional cu numărul de teste cu rezultate anormale. În acest caz cele mai informative sunt nivelul creatininei, mioglobinei și al creatinfosfokinazei (fracția MB). De asemenea, se recomandă controlul și corecția nivelului de albumină serică al cărei valori scăzute se asociază cu riscul de deces în perioada tardivă după revascularizare.

11. Pentru a ameliora rezultatele tratamentului IAE sunt necesare următoarele măsuri organizatorice: optimizarea profilaxiei primare cu respectarea recomandărilor ghidurilor privind terapia antitrombotică; educarea pacienților din grupul de risc (simptome de ischemie, necesitatea unei asistențe medicale imediate, importanța complianței cu farmacoterapia); asigurarea accesului în regim non-stop al pacienților cu IAE la un centru specializat capabil să ofere întreaga gamă de metode diagnostice și terapeutice; monitorizarea multidisciplinară continuă a pacientului operat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):305-368.
2. Natarajan B, Patel P, Mukherjee A. Acute lower limb ischemia-etiology, pathology, and management. *Int J Angiol.* 2020;29(3):168-174.

3. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the management of acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(2):173-218.
4. McNally MM, Univers J. Acute limb ischemia. *Surg Clin North Am.* 2018;98(5):1081- 1096.
5. Castraveț A., Tabac D., Țurcan A., et al. Tratatamentul chirurgical al ischemiei acute periferice. *Arta Medica.* 2019;3(72):23-24.
6. Olinic DM, Stanek A, Tătaru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute limb ischemia: an update on diagnosis and management. *J Clin Med.* 2019;8(8):1215.
7. Andersen LV, Mortensen LS, Lindholt JS, Faergeman O, Henneberg EW, Frost L. Upper- limb thrombo-embolectomy: national cohort study in Denmark. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(5):628-634.
8. Chisari A, Pistritto AM, Bellosta R, Ferraresi R, Danzi GB. Upper limb ischemia from arterial thromboembolism: a comprehensive review of incidence, etiology, clinical aspects, diagnostic tools, treatment options and prognosis. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64(6):625-634.
9. Eyers P, Earnshaw JJ. Acute non-traumatic arm ischaemia. *Br J Surg.* 1998;85(10):1340-1346.
10. Davis FM, Albright J, Gallagher KA, Gurm HS, Koenig GC, Schreiber T. et. al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2018;5:106-112.
11. de Athayde Soares R, Futigami AY, Barbosa AG, Sacilotto R. Acute arterial occlusions in COVID-19 times: a comparison study among patients with acute limb ischemia with or without COVID-19 infection. *Ann Vasc Surg.* 2022;83:80-86.
12. Enezate TH, Omran J, Mahmud E, Patel M, Abu-Fadel MS, White C et. al. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):264-271.
13. Grip O, Wanhainen A, Michaëlsson K, Lindhagen L, Björck M. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. *Br J Surg.* 2018;105(12):1598-1606.
14. Teodoro C, Bertanha M, Girard FPCM, Sobreira ML, Yoshida RA, Moura R et. al. Results of treatment of acute occlusions of limb arteries at a university hospital – retrospective study. *J Vasc Bras.* 2020;19.
15. Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide EJ, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2020;71(2):654-668.
16. Casian D, Guțu E, Culiuc V, Smolnițchi R, **Predenciuc A.** Protocol Clinic Național nr. 388 „Ischemia acută a extremităților la adult”. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2021. 60 p., disponibil pe <https://msmps.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/chirurgie-2>.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ articole în reviste cotate SCOPUS / PUBMED

1. **Predenciuc A.**, Casian D., Culiuc V. Outcomes of surgical revascularization for acute limb ischemia in COVID-19 patients comparing to non-infected cohort: a single-center observational prospective study. In: *Annals of Vascular Surgery.* 2023, nr. 4(91), pp. 81-89. ISSN 0890-5096. DOI: 10.1016/j.avsg.2022.11.024. (**IF: 1.607**).

2. Casian D., **Predenciuc A.**, Culiuc V., Nordanstig J., Morgan M. Romanian translation and validation of vascular quality of life questionnaire „VascuQoL-6” in patients with lower extremity arterial disease. In: *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2023, nr. 3(28), pp. 167-173. eISSN 2601-1700. DOI: 10.21614/sgo-592. (IF: 0.109).

3. Casian D., **Predenciuc A.**, Culiuc V. Clinical value of foot thermometry in patients with acute limb ischemia. In: *Vascular*. 2024, Mar 1:17085381241237494. DOI: 10.1177/17085381241237494 (Epub ahead of print). ISSN 1708-5381. (IF: 1.1).

Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

4. **Predenciuc A.**, Casian D. Actualități în diagnosticul ischemiei acute non-traumatice a extremităților: revista literaturii. În: *Arta Medica*, 2021, nr. 3(80), pp. 18-24. ISSN 1810-1852.

5. **Predenciuc A.** Tendințe actuale în tratamentul ischemiei acute ale extremităților: revista literaturii de specialitate. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2022, nr. 2(93), pp. 107-114. ISSN 1729-9697.

6. **Predenciuc A.**, Casian D., Culiuc V. Early results of endovascular treatment using percutaneous vacuum-assisted thromboaspiration in acute lower limb ischemia. În: *Moldovan Journal of Health Science*. 2023, nr. 3(10), pp. 35-42. ISSN 2345-1467.

7. **Predenciuc A.**, Casian D., Culiuc V. Caracteristicile clinice și comorbiditățile pacienților cu ischemie acută a extremităților revascularizați în mod urgent: studiu prospectiv. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2023, nr. 3(77); pp. 157-162. ISSN 1857-0011.

8. Culiuc V., **Predenciuc A.**, Casian D. Ischemia acută periferică asociată infecției SARS-CoV-2: experiența de diagnostic și tratament. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2023, nr. 3(77); pp. 162-168. ISSN 1857-0011.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale

9. **Predenciuc A.**, Casian D., Culiuc V. Diagnostic and predictive value of infrared foot thermometry in patients with acute lower limb ischemia: the pilot study. *Charing Cross Symposium „Vascular & Endovascular Controversies Update” 2021 (virtual)*; <https://www.cxsymposium.com/cx2021/cx-2021/?set=3.0000>.

10. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Casian D. Effect of weekend and out of hours admission in management of patients with acute limb ischemia. In: *EJVES Vascular Forum*. 2022, Volume 54, p. e15. ISSN 2666-688X.

11. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Casian D. Impact of frailty upon outcomes of revascularization in patients with acute limb ischemia. In: *Abstracts of the 21-st Panhellenic Congress of Vascular and Endovascular Surgery – Angiology*. Athens, Greece, 2022, p. 26.

12. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Casian D. Outcomes of Surgical Revascularization for Acute Limb Ischemia in COVID-19 Patients Comparing to Noninfected Cohort: A Single-Center Observational Prospective Study. In: *Abstracts from the Amputation Prevention Symposium (AMP), August 17-20, 2022, Chicago, Illinois*. In: *Vascular Disease Management*, 2022, nr. 4(91), p. 81. ISSN 2152-4343.

13. **Преденчук А.**, Загадайлов Д., Смольницкий Р., Кулюк В., Касьян Д. Факторы, влияющие на решение о выполнении предоперационной ангиографии у пациентов с острой ишемией конечностей. В: *Материалы XVI Всероссийского конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»*. Красногорск, Россия, 2022, с. 55-56. ISBN 978-5-906484-67-3.

14. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Smolnitchi R., Istrati V., Casian D. Initial experience of percutaneous mechanical thromboaspiration in acute limb ischemia. *The 37-th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era”*. In: *Abstract book*. 2023, p. 305.

Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale

15. **Predenciuc A.** Rare complication of surgical intervention for acute limb ischemia: case report. In: *MedEspera: the 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors. Abstract book*. Chisinau, Republic of Moldova; 2020, p. 27-28.

16. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Bzovii Fl., Smolnitchi R., Casian D. Caracteristicile clinice și demografice ale pacienților cu ischemie acută a extremităților. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. *Abstract book*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău, p. 439

17. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Smolnitchi R., Casian D. Initial experience of hybrid procedures performed for acute limb ischemia. In: *Abstract book: Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, 20-22 octombrie 2021, p. 251.

18. **Predenciuc A.**, Culiuc V., Casian D. The role of fasciotomy for compartment syndrome in patients with acute limb ischemia. *Culegere de rezumate ale conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. În: Moldovan Journal of Health Science. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3(29), p. 307. ISSN 2345-1467.

19. **Predenciuc A.**, Casian D. The predictive role of neutrophil-lymphocyte ratio in acute limb ischemia. *Culegere de rezumate ale conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. În: Moldovan Journal of Health Science. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2022, nr. 3(29), p. 342. ISSN 2345-1467.

20. Culiuc V., Casian D., **Predenciuc A.**, Spinei Ig., Vescu L. Rezultatele clinice ale revascularizării extremităților inferioare prin bypass-uri extra-anatomice. *Rezumatele celui de-al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova*. În: *Arta Medica*. 2023, nr. 3(88), p. 77-78. ISSN 1810-1852.

21. **Predenciuc A.**, Spinei Ig., Bzovii Fl., Culiuc V., Casian D. Tratatamentul ischemiei acute a extremităților (IAE) la pacienții cu infecție COVID-19: evaluarea rezultatelor. *Rezumatele celui de-al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie „V.M.Guțu” din Republica Moldova*. În: *Arta Medica*. 2023, nr. 3(88), p. 84-85. ISSN 1810-1852.

22. **Predenciuc A.** Validarea prospectivă a semnului ecografic „Baligh” pentru diferențierea etiologiei ischemiei acute a extremităților. In: *MJHS Abstract Book, Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*, Chișinău, Republica Moldova, 2023. p. 463. ISSN: 2345-1467

ADNOTARE

Predenciuc Alexandru „**Conduita de diagnostic și tratament în ischemia acută non-traumatică a extremităților**”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Structura tezei. Teza este expusă pe 167 pagini de text de bază: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, 25 figuri și 21 tabele. Bibliografia include 218 surse. Rezultatele principale ale studiului au fost publicate în 22 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: ischemia acută a extremităților, diagnostic clinic, diagnostic imagistic, tratament chirurgical.

Scopul lucrării. Determinarea posibilităților de perfecționare a conduitei de diagnostic și tratament în ischemia acută a extremităților, în baza identificării factorilor peri-operatori cu impact negativ asupra rezultatelor intervențiilor urgente de revascularizare.

Obiectivele cercetării. Studiarea caracteristicilor demografice, clinice și paraclinice actuale ale coortei de pacienți cu ischemie acută a extremităților, supuși intervențiilor de revascularizare. Evaluarea conduitei preoperatorii și aprecierea valorii diferitor metode de diagnostic ale ischemiei acute a extremităților. Elaborarea metodei de prognozare a rezultatului precoce a intervențiilor de revascularizare, bazate pe criterii disponibile pentru analiză la etapa preoperatorie. Analiza rezultatelor precoce și la distanță după intervenții urgente de revascularizare și identificarea factorilor asociați cu risc de amputație și/sau decesul bolnavului. Determinarea particularităților clinico-evolutive și a rezultatelor tratamentului chirurgical ale ischemiei acute cu afectarea membrului superior și cazurilor asociate cu infecția SARS-CoV-2.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizat un studiu științific prospectiv de cohortă la pacienții cu ischemie acută a extremităților și a permis evaluarea complexă a caracteristicilor clinico-demografice, particularităților conduitei diagnostico-curative și a rezultatelor tratamentului. În premieră, a fost propusă utilizarea termometriei infraroșii non-contact pentru examinarea pre- și postoperatorie a pacienților cu ischemie acută a extremităților. S-a demonstrat că gradul de fragilitate a pacientului și severitatea ischemiei, evaluată cu ajutorul scorului „MoST-Do” elaborat în cadrul studiului, reprezintă factorii veridici de risc asociați cu rezultatul nefavorabil al intervențiilor de revascularizare. S-a efectuat validarea externă prospectivă a valorii semnului ecografic Balogh care a demonstrat performanța diagnostică acceptabilă a acestuia în stabilirea cauzei ocluziei arteriale.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Identificarea factorilor de risc preoperatori, asociați cu eșecul intervenției de revascularizare la bolnavii cu ischemie acută a extremităților, a permis prognozarea rezultatului operației și selectarea științific argumentată a tacticii curative. În baza rezultatelor cercetării a fost demonstrată necesitatea și utilitatea includerii examenului prin termometrie infraroșie non-contact în conduita diagnostică, aplicată pacienților cu ischemie acută a extremităților. Datele studiului au identificat o serie de posibilități pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului ischemiei acute a extremităților: educația pacienților din grupe de risc; utilizarea rațională și monitorizarea eficacității tratamentului antitrombotic; prognozarea, diagnosticarea precoce și tratamentul adecvat al sindromului de compartiment și sindromului ischemie – reperfuție.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute au fost implementate în activitatea secțiilor de chirurgie a Institutului de Medicină Urgentă, Chișinău. S-au obținut 7 acte de implementare a inovațiilor.

SUMMARY

Predenciuc Alexandru, „**Diagnostic and curative approach in non-traumatic acute limb ischemia**”. The thesis for the degree of Doctor of Medical Science, Chisinau, 2024.

Structure of the thesis. The thesis includes 167 pages of the main text: introduction, five chapters, general conclusions and practical recommendations, 25 figures and 21 tables. The bibliography includes 218 references. The principal results of the study were published in 22 scientific papers.

Key words: acute limb ischemia, clinical diagnosis, imaging, surgical treatment.

The aim of study. Determination of the possibilities for improving the diagnosis and treatment of patients with acute limb ischemia, based on the identification of perioperative factors that have a negative impact on the results of urgent revascularization interventions.

Objectives of the study. Study of the demographic, clinical and paraclinical characteristics of the contemporary cohort of patients with acute limb ischemia undergoing revascularization interventions. Evaluation of preoperative management and assessment of the value of different diagnostic methods of acute limb ischemia. Development of the method for predicting the early outcome of revascularization interventions, based on available criteria for analysis at the preoperative stage. Analysis of early and long-term results after urgent revascularization interventions and identification of factors associated with amputation risk and/or patient death. Determining the particularities of clinical evolution and surgical treatment results in acute upper limb ischemia and in cases associated with SARS-CoV-2 infection.

Scientific originality and novelty. For the first time in the Republic of Moldova, a prospective scientific cohort study was carried out in patients with acute limb ischemia and allowed the complex evaluation of the clinical and demographic characteristics, the peculiarities of the diagnostic-curative approach and the results of the treatment. For the first time, the use of non-contact infrared thermometry was proposed for the pre- and postoperative examination of patients with acute limb ischemia. It has been shown that the degree of patient frailty and the severity of ischemia, evaluated with the help of the "MoST-Do" score developed in the study, represent the true risk factors associated with the unfavorable outcome of revascularization interventions. Prospective external validation of the value of the Baligh ultrasound sign was performed and demonstrated its acceptable diagnostic performance in determining the cause of arterial occlusion.

Theoretical significance and applicative value. The identification of preoperative risk factors, associated with the failure of the revascularization intervention in patients with acute limb ischemia, allowed the prediction of the outcome of the operation and the scientifically reasoned selection of the curative tactics. Based on the research results, was demonstrated the necessity and usefulness of including non-contact infrared thermometry examination in the diagnostic procedure, applied to patients with acute limb ischemia. The study data identified a number of possibilities for improving the outcomes of treatment of acute limb ischemia: education of patients in risk group; rational use and monitoring the effectiveness of antithrombotic treatment; prognosis, early diagnosis and appropriate treatment of compartment syndrome and ischemia-reperfusion syndrome.

Implementation of scientific results. The results of study were implemented in the clinical activity of the departments of surgery at Institute of Emergency Medicine from Republic of Moldova. Seven acts of implementation of the results were registered.

РЕЗЮМЕ

Преденчук Александр „**Диагностические и лечебные подходы при острой нетравматической ишемии конечностей**”. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2024.

Структура диссертации. Работа изложена на 167 листах и включает: введение, 5 глав, выводы и практические рекомендации, 25 иллюстраций и 21 таблицу. Библиография насчитывает 218 источников. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы.

Ключевые слова: острая ишемия конечностей, клинический диагноз, инструментальная диагностика, хирургическое лечение.

Цель работы. Определение возможностей усовершенствования подхода к диагностике и лечению острой ишемии конечностей на основании выявления пери-операционных факторов, оказывающих негативное влияние на исход срочных реваскуляризирующих вмешательств.

Задачи исследования. Изучение демографических, клинических и параклинических характеристик современной группы больных, реваскуляризированных по поводу острой ишемии конечностей. Оценка предоперационного ведения больных и определение роли различных методов диагностики при острой ишемии. Разработка метода прогнозирования исхода реваскуляризации, основанного на данных предоперационного обследования. Анализ ранних и отдалённых результатов срочных сосудистых вмешательств с идентификацией факторов, влияющих на риск ампутации и/или смертельного исхода. Определение особенностей клинического течения и результатов хирургического лечения частных форм острой ишемии – с поражением верхней конечности, а также случаев, связанных с инфекцией SARS-CoV-2.

Научная новизна. Впервые в Республике Молдова было проведено проспективное научное исследование по проблеме острой ишемии конечностей, позволившее комплексно оценить клинико-демографические характеристики пациентов, особенности применяемых лечебно-диагностических подходов и их результаты. Предложен новый подход с использованием инфракрасной термометрии для пред- и послеоперационного обследования больных с острой ишемией. Доказано, что степень «хрупкости» пациентов и тяжесть ишемии, оцененная при помощи разработанного в исследовании счёта „MoST-Do”, являются достоверными факторами риска неблагоприятного исхода реваскуляризации. Проведена проспективная валидация диагностической роли ультразвукового признака Балиг и доказана возможность его использования для установления причины острой артериальной окклюзии.

Теоретическая и практическая значимость. Выявление факторов риска неудачи реваскуляризации при острой ишемии конечностей позволяет прогнозировать исход вмешательства на предоперационном этапе и научно аргументировать выбор лечебной тактики. Результаты исследования доказали необходимость и рациональность включения инфракрасной термометрии конечности в диагностический подход при острой ишемии. Полученные данные определили ряд возможностей для улучшения результатов лечения острой ишемии конечностей: информирование больных группы риска; рациональное применение и мониторинг эффективности антитромботической терапии; прогнозирование, ранняя диагностика и своевременное лечение компартмент-синдрома и синдрома «ишемия-реперфузия».

Внедрение результатов исследования. Зарегистрировано 7 актов о внедрении полученных научных результатов в практическую деятельность отделений хирургии Института Срочной Медицины Республики Молдова.

LISTA ABREVIERILOR

- AUC** (*area under curve*, eng.) – aria de sub curbă
- BAP** – boala arterială periferică (aterosclerotică)
- CFK-MB** – creatinfosfokinaza, fracția miocardică
- CTA** – (*computed tomography angiography*, eng.) – angiografie prin tomografie computerizată
- CW-Doppler** (*continuous wave Doppler*, eng.) – Doppler cu undă continuă
- DSA** (*digital subtraction angiography*, eng.) – angiografia prin substracție digitală
- EFS** – (*Edmonton frailty scale*, eng.) – scala de fragilitate Edmonton
- IAE** – ischemia acută a extremităților
- IGB** – indice de presiune arterială gleznă-braț
- INR** (*international normalized ratio*, eng.) – raport internațional normalizat
- IQR** (*interquartile range*, eng.) – abaterea intercuartilică
- ISI** – indice sistemic inflamator
- NLR** – raport neutrofile / limfocite
- NNH** (*number needed to harm*, eng.) – numărul de pacienți tratați care se asociază cu un rezultat negativ
- NS** – nesemnificativ statistic
- OR** (*odds ratio*, eng.) – rata de probabilitate
- ORadj** (*adjusted odds ratio*, eng.) – rata de probabilitate ajustată în analiză multivariațională
- PLR** – raport trombocite / limfocite
- ROC** (*receiver operating characteristic*, eng.) – caracteristica de operare a receptorului
- RR** – riscul relativ
- SD** (*standard deviation*, eng.) – deviația standard
- SFA** – supraviețuirea fără amputație
- SIR** – sindrom de ischemie-reperfuzie
- TEE** – trombembolctomie
- TTPA** – timpul de tromboplastină parțial activat
- USGD** – ultrasonografie duplex
- ΔT_{\max} F-M** – gradientul maximal de temperatură între fruntea pacientului și membrul afectat

PREDENCIUC ALEXANDRU

**CONDUITA DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN ISCHEMIA
ACUTĂ NON-TRAUMATICĂ A EXTREMITĂȚILOR**

321.13 CHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 08.04.2024

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Tirajul: 30 ex.

Coli de tipar: 2.2

Comanda nr. 116

Tipografia:
„Ericon” SRL