

CZU: 616.14-002.1-007.64-078:577.112.4

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.38>

## PERFORMANȚA DIAGNOSTICĂ A PROTEINEI C REACTIVE ȘI TESTULUI D-DIMER ÎN VARICOTROMBOFLEBITA ACUTĂ

<sup>1,2</sup>Florin BZOVÎI, doctorand, asist. univ.,<sup>1,2</sup>Dumitru CASIAN, dr. hab. în șt. med., conf. univ.,<sup>1,2</sup>Vasile CULIUC, dr. în șt. med., conf. univ.,<sup>1</sup>Evghenii GUȚU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.<sup>1</sup>Clinica chirurgie vasculară, Catedra chirurgie generală – semiologie nr.3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „Nicolae Testemițanu”;<sup>2</sup>Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldovae-mail: [florin.bzovii@usmf.md](mailto:florin.bzovii@usmf.md)

### Rezumat.

Valoarea diagnostică a proteinei C reactive (PCR) și testului D-dimer în varicotromboflebita (VTF) acută a fost studiată într-o cohortă din 45 de pacienți; femei – 60%, mediana vârstei – 59 (25-75% IQR 48-64) ani. La bolnavii cu PCR în limitele normei rata VTF tip II-III (Verrel-Steckmeier) a constituit 4% vs 25% – la cei cu PCR  $\geq 10$  mg/L; iar viteza creșterii trombului a fost de 2 ori mai mică – 2,33 (25-75% IQR 0,74-8,18)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  și 5,74 (25-75% IQR 1,82-15,02)  $\text{cm}^3/\text{zi}$ , respectiv ( $P=0,07$  în ambele cazuri). S-a identificat o suprafață mai mare a zonei de hiperemie cutanată și a infiltratului țesuturilor moi (perivenos) la bolnavii cu PCR  $\geq 10$  mg/L vs cei cu valori normale ale PCR: 153,2 (25-75% IQR 49,35-248,8) vs 48,4 (25-75% IQR 40,45-85,7)  $\text{cm}^2$  și 86,25 (25-75% IQR 26,08-131,3) vs 32,35 (25-75% IQR 17,95-52,33)  $\text{cm}^2$ ,  $P=0,05$  și 0,06, respectiv. Nivelul D-dimerilor în VTF tip II-III a depășit indicele respectiv în cazurile de VTF tip I și tromboză izolată a tributarelor varicoase: 876 (25-75% IQR 611-1637) ng/mL vs 395 (25-75% IQR 216-710) ng/mL ( $p<0,05$ ). Analiza curbei ROC a demonstrat o valoare optimală *cut-off* pentru excluderea tipurilor II-III de VTF acută egală cu 611 ng/mL (sensibilitate = 85,7%; specificitate = 65,7%). Valoarea predictivă negativă a modelului – 95,8% (95% CI 73,6-98,1).

**Cuvinte-cheie:** D-dimeri, proteina C reactivă, varicotromboflebita acută.

### Summary. Diagnostic performance of C-reactive protein and D-dimer test in acute varicthrombophlebitis

Diagnostic value of C-reactive protein (CRP) and D-dimer test in acute varicthrombophlebitis (VTP) was studied in a cohort of 45 patients; female – 60%, median age – 59 (25-75% IQR 48-64) years. In patients with normal value of CRP the rate of VTP type II-III (Verrel-Steckmeier) was 4% vs 25% – in those with CRP  $\geq 10$  mg/L; while the thrombus growth rate was 2 times lower – 2.33 (25-75% IQR 0.74-8.18)  $\text{cm}^3/\text{day}$  and 5.74 (25-75% IQR 1.82-15.02)  $\text{cm}^3/\text{day}$ , respectively ( $P=0.07$  in both cases). A larger area of skin hyperemia and soft tissue perivenous infiltrate were identified in patients with CRP  $\geq 10$  mg/L vs normal values of CRP: 153.2 (25-75% IQR 49.35-248.8) vs 48.4 (25-75% IQR 40.45-85.7)  $\text{cm}^2$  and 86.25 (25-75% IQR 26.08-131.3) vs 32.35 (25-75% IQR 17.95-52.33)  $\text{cm}^2$ ,  $P=0.05$  and 0.06, respectively. The level of D-dimers in types II-III of VTP exceeded the respective index in cases of type I of VTP and isolated thrombosis of varicose tributaries: 876 (25-75% IQR 611-1637) ng/mL vs 395 (25-75% IQR 216-710) ng/mL ( $p<0.05$ ). Analysis of the ROC curve demonstrated an optimal cut-off value for the exclusion of types II-III of acute VTP equal to 611 ng/mL (sensitivity = 85.7%; specificity = 65.7%). Negative predictive value of the model – 95.8% (95% CI 73.6-98.1).

**Key-words:** D-dimer, C-reactive protein, acute varicthrombophlebitis.

### Резюме. Диагностическая эффективность С-реактивного белка и Д-димеров при остром варикотромбофлебите

Диагностическая ценность С-реактивного белка (СРБ) и Д-димеров при остром варикотромбофлебите (ВТФ) была изучена в когорте из 45 пациентов; женщины – 60%, средний возраст – 59 (25-75% IQR 48-64) лет. У пациентов с СРБ в пределах нормы частота ВТФ II-III-го типа (по Verrel-Steckmeier) составила 4% против 25% – у пациентов с СРБ  $\geq 10$  мг/л; а скорость роста тромба была в 2 раза ниже – 2,33 (25-75% IQR 0,74-8,18)  $\text{см}^3/\text{день}$  и 5,74 (25-75% IQR 1,82-15,02)  $\text{см}^3/\text{день}$ , соответственно ( $P=0,07$  в обоих случаях). У больных с СРБ  $\geq 10$  мг/л была выявлена большая площадь кожной гиперемии и перивенозного инфильтрата мягких тканей по сравнению с наблюдениями с нормальными значениями СРБ: 153,2 (25-75% IQR 49,35-248,8) против 48,4 (25-75% IQR 40,45-85,7)  $\text{см}^2$  и 86,25 (25-75% IQR 26,08-131,3) против 32,35 (25-75% IQR 17,95-52,33)  $\text{см}^2$ ,  $P=0,05$  и 0,06 соответственно. Уровень Д-димеров при ВТФ II-III-го типа превышал соответствующий показатель при ВТФ I-го типа и изолированном тромбозе варикозных притоков: 876 (25-75% IQR 611-1637) нг/мл против 395 (25-75% IQR 216-710) нг/мл ( $p<0,05$ ). Анализ кривой ROC показал оптимальное пороговое значение для исключения II-III-го типов острого ВТФ равное 611 нг/мл (чувствительность = 85,7%; специфичность = 65,7%). Отрицательная прогностическая значимость модели – 95,8% (95% CI 73,6-98,1).

**Ключевые слова:** Д-димер, С-реактивный белок, острый варикотромбофлебит.

## Introducere.

Tromboza venoasă superficială a extremităților inferioare a fost considerată anterior o entitate cu evoluție clinică benignă, autolimitantă [1]. Evidența clinică globală din ultimii ani a focusat însă atenția cercetătorilor asupra patologiei respective, inclusiv și grație înregistrării unor rate surprinzător de elevate ale trombozei venoase profunde concomitente și chiar a embolismului pulmonar în asemenea cazuri [2]. Diminuarea incidenței unor astfel de evenimente coexistente ar putea fi obținută prin diagnostic prompt, urmat de inițierea unui tratament potrivit.

În diagnosticul trombozei venoase superficiale rolul primordial este deținut actualmente de către ultrasonografia duplex (USGD). Semnificația examinărilor de laborator în circumstanțele menționate nu este pe deplin clarificată, deși utilitatea predictorice sub aspect diagnostic-evolutiv a anumitor indici și biomarkeri derivați din analizele standard a fost recent evidențiată [3, 4]. Interesul față de evaluarea unor parametri de laborator a fost incitat odată cu confirmarea în mod iterativ a interconexiunii dintre două fenomene patologice – tromboză și inflamație [5, 6]. Interrelațiile menționate au fost studiate pentru diferite segmente anatomiche ale sistemului vascular – aortă, artere magistrale, vene (splanhnice, cerebrale și periferice); precum și în condiții patologice variabile – boală arterială periferică, tromboză venoasă profundă, tumori maligne, sepsis etc. [7, 8, 9]. În același timp o evidență științifică infimă există către moment cu referință la asocierea „trombogeneză – reacție inflamatorie a peretelui vascular” în tromboza venoasă superficială. Ca și instrument pentru *screening*-ul procesului trombotic, consolidat drept standard de referință în diagnosticul trombozei venoase profunde, se utilizează testul D-dimer. De cealaltă parte, severitatea inflamației este reflectată prin valorile proteinei C reactive (PCR). Întrucât performanța diagnostică a ambilor indici practic nu a fost studiată până în prezent în tromboza venoasă superficială, ca și scop al studiului de față a servit evaluarea acestora în cohorta pacienților cu tromboză pe fondalul maladiei varicoase a membrelor inferioare – varicotromboflebită (VTF) acută.

## Material și metode.

Cercetarea s-a bazat pe analiza datelor medicale a 45 de pacienți cu VTF acută, examinați și tratați în incinta bazelor clinice ale Catedrei chirurgie generală – semiologie nr.3 a USMF „Nicolae Testemițanu” (mun. Chișinău, Republica Moldova), în perioada anilor 2016-2020. Drept criterii de includere în studiu au servit: (1) vârsta  $\geq 18$  ani către momentul internării; (2) primul episod de VTF acută confirmat prin examen clinic și USGD; (3) durata manifestărilor clinice ale VTF  $\leq 14$  zile; (4) testarea D-dimerilor și/sau

a PCR; (5) acordul semnat de participare în studiu. Ca și criterii de excludere au fost considerate: (1) prezența trombozei venoase profunde ipsi- sau contralaterale, confirmate prin USGD; (2) tromboza venoasă superficială a membrelor inferioare, dezvoltată în lipsa maladiei varicoase; (3) tromboza survenită în urma aplicării metodelor curative adresate varicelor membrelor inferioare (ablație cu laser, scleroterapie); (4) administrarea tratamentului anticoagulant  $>48$  ore, inclusiv pentru alte indicații (fibrilație atrială, proteze de valve cardiace). Studiul este parte componentă a proiectului de cercetare dedicat VTF pentru care s-a eliberat aviz favorabil (nr.38, 12.02.2018) de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Majoritatea absolută a pacienților înrolați – 43 (95,55%) au fost spitalizați și doar 2 au optat pentru tratament în condiții de ambulatoriu. Rata bolnavilor de gen feminin a constituit 27/45 (60%). Vârsta subiecților a variat între 21 și 82 ani, cu o valoare mediană – 59 (25-75% IQR 48-64) ani; indicele masei corporale – 29,3 (25-75% IQR 26,91-31,96) kg/m<sup>2</sup>. Durata maladiei varicoase preexistente până la survenirea trombozei a constituit 16,5 (25-75% IQR 10-20) ani; iar timpul de la debutul VTF și până la adresare – 5 (25-75% IQR 3-7) zile.

Diagnosticul inițial de VTF acută a fost stabilit în baza manifestărilor clinice caracteristice trombozei venoase superficiale și ulterior confirmat ecografic în toate cazurile. Întregul sistem venos al extremităților a fost examinat cu ajutorul transductorului liniar, utilizând frecvența de 4-6 MHz pentru venele profunde și 7-12 MHz – pentru venele superficiale. Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă din punct de vedere anatomic (vena *saphena magna/parva*), precum și conform clasificării Verrel-Steckmeier ce prevede 4 tipuri de VTF: tipul I – tromboza în trunchiul safenian nu se extinde până la nivelul joncțiunilor cu venele profunde; tipul II – tromboza trunchiului safenian până la nivelul joncțiunilor; tipul III – tromboza trunchiului safenian cu prolabarea maselor trombotice prin joncțiune în vena femurală comună sau poplitee [10]. Cazurile ce au corespuns tipului IV – extinderea trombozei în venele profunde prin intermediul perforanțelor – au fost excluse din studiu conform criteriilor prestabilite. Tipurile II și III au fost definite ca „VTF periostială”, iar cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase – „VTF non-trunculară”. La pacienții cu tromboză tip I și II în timpul USGD a fost măsurată distanța în centimetri de la joncțiune până la limita proximală a trombozei în trunchiul safenian. Volumul total al maselor trombotice a fost calculat în modul următor. În timpul USGD s-a măsurat în milimetri lungimea sumară a trombului (L) și diametrul venelor afectate în plan trans-

versal la nivelul segmentului distal ( $D_1$ ), intermediar ( $D_2$ ) și proximal ( $D_3$ ). Conform recomandărilor curen-te, în cazul trombului hiperecogen clar vizibil în regim „grayscale” lungimea acestuia a fost măsurată pe ima-gini longitudinale secvențiale cu ajutorul markerului digital al ecografului. În cazul trombului hipoecogen – cu banda gradată s-a măsurat distanța între punctul distal și cel proximal de incompresibilitate, marcate pe tegument [11]. După aprecierea diametrului mediu ( $D = (D_1 + D_2 + D_3) / 3$ ) al venei trombozate s-a calculat vo-lumul total al maselor trombotice ( $V$ ) în baza formulei:  $V = \pi \times (D/2)^2 \times L$ . Considerând raportul între volumul trombului și durata de la debutul VTF s-a estimat vite-za trombogeneză în  $\text{cm}^3/\text{zi}$ .

În vederea aprecierii valorii cantitative a PCR sângele venos al bolnavului a fost recoltat în eprubetă cu gel separator, centrifugat și procesat prin metoda de latex–imunoturbidimetrie (analizatorul „Abbott ARCHITECT c8000”, Abbott®, Abbott Park, Illinois, SUA). Rezultatul este prezentat în  $\text{mg/L}$ ; valoarea de referință:  $<10 \text{ mg/L}$ .

Nivelul D-dimerilor s-a determinat cantitativ în 42 cazuri după recoltarea sângelui venos al pacientu-lui într-un vacutainer cu citrat de natriu (raportul citrat de natriu și sânge – 1:9), centrifugarea și procesarea prin metoda de chemiluminescență amplificată enzi-matic cu ajutorul analizatorului „Siemens Immulite® 2000XPI” (Siemens Healthcare GmbH, Germania). Rezultatul testului este prezentat în  $\text{ng/mL}$ , valoarea de referință fiind  $<500 \text{ ng/mL FEU}$  (unități echivalen-te de fibrinogen).

La compararea datelor cantitative pentru con-firmarea sau respingerea ipotezei nule a fost utilizat testul t bidirecțional cu corecția Welch sau testul U Mann-Whitney. Pentru evaluarea diferenței între va-lori medii provenite din 3 sau mai multe grupe de ob-servații s-a apelat la analiza dispersiei – testul ANO-VA. Nivel de semnificație statistică a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ . Gradul de corelație între două sau mai multe variabile a fost determinat prin interpreta-rea coeficientului  $r$  Spearman ( $r_s$ ) [12].

Performanța diagnostică a testelor paraclinice a fost evaluată prin determinarea sensibilității, spe-cificității, valorilor predictive pozitive și negative, utilizând formulele standard. Compararea valo-rii diagnostice a mai multor criterii a fost efectuată prin construirea curbilor ROC (*receiver operating characteristic*) și determinarea AUC (*area under curve*). Analiza coordonatelor curbilor ROC după meto-da Youden a permis stabilirea valorilor optime din punct de vedere diagnostic (*cut-off value*) [13].

## Rezultate.

Variațiile proteinei C reactive. Valorile determi-nate ale PCR au oscilat de la  $0 \text{ mg/L}$  (limita de de-

tecție) până la  $165 \text{ mg/L}$ , mediana constituind  $7$  (25-75% IQR 3-30)  $\text{mg/L}$ . Valori  $>5 \text{ mg/L}$  s-au înregistrat la  $28$  (62,22%) pacienți, iar valori  $>10 \text{ mg/L}$  – la  $20$  (44,44%). Analiza comparativă a demonstrat elevarea progresivă a PCR în subploturile cu diferite tipuri de VTF: de la  $5,5$  (25-75% IQR 2-16)  $\text{mg/L}$  în tromboza non-trunculară până la  $7$  (25-75% IQR 4-38)  $\text{mg/L}$  în tipul I Verrel-Steckmeier;  $26,5$  (25-75% IQR 12,75-97,25)  $\text{mg/L}$  în tipul II și chiar  $28$  (25-75% IQR 8-48)  $\text{mg/L}$  – în tipul III. Diferența dintre cele patru tipuri analizate de VTF nu a atins nivelul semnificației sta-tistice (testul ANOVA), însă valoarea mediană a PCR în tipurile II-III a fost veridic mai mare comparativ cu indicele respectiv în VTF tip I și formele non-truncu-lare –  $26,5$  (25-75% IQR 11-65,25) vs  $6$  (25-75% IQR 3-18,7)  $\text{mg/L}$ , ( $p < 0,05$ ). La pacienții cu valoarea PCR în limitele normei rata VTF tip II-III a constituit doar  $4\%$  (1 caz din 25) față de  $25\%$  ( $5/20$ ) – la bolnavii cu nivelul PCR  $\geq 10 \text{ mg/L}$ , iar viteza creșterii trombului a fost de  $2$  ori mai mică –  $2,33$  (25-75% IQR 0,74-8,18)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  și  $5,74$  (25-75% IQR 1,82-15,02)  $\text{cm}^3/\text{zi}$ , respectiv ( $P = 0,07$  în ambele cazuri). S-a observat o corelație pozitivă moderată între valorile PCR și vite-za de creștere a volumului trombului –  $r_s = 0,44$  (95% CI 0,17-0,66),  $p < 0,01$ .

Factorii demografici nu au influențat semnificativ nivelul PCR. Deși valorile mediane au fost puțin mai mari la persoanele cu vârstă până la  $60$  de ani (cu  $+1 \text{ mg/L}$ ) și la femeii (cu  $+0,5 \text{ mg/L}$ ) această diferență nu a fost veridică statistic. Nivelul PCR a demonstrat co-relație aproape nulă cu intervalul de timp de la debu-tul maladiei ( $r_s = -0,06$  [95% CI -0,35 – 0,24],  $p > 0,05$ ), iar valorile acestui marker inflamator determinate re-petat peste  $14$  zile nu au reflectat o scădere semnifica-tivă –  $6,5$  (25-75% IQR 4,75-33,25)  $\text{mg/L}$  vs valoarea inițială de  $7$  (25-75% IQR 3-30)  $\text{mg/L}$ , ( $p > 0,05$ ).

Corelațiile lungimii trombului în trunchiul safeni-an și a volumului total al maselor trombotice cu valo-riile PCR s-au manifestat astfel:  $r_s = 0,3$ ,  $p > 0,05$  (95% CI -0,2-0,68) și  $r_s = 0,48$ ,  $p < 0,001$  (95% CI 0,2-0,68), corespunzător. S-a identificat o suprafață mai mare a zonei de hiperemie cutanată și a infiltratului țesuturi-lor moi la bolnavii cu PCR  $\geq 10 \text{ mg/L}$  față de cei cu PCR în limitele normei:  $153,2$  (25-75% IQR 49,35-248,8) vs  $48,4$  (25-75% IQR 40,45-85,7)  $\text{cm}^2$  și  $86,25$  (25-75% IQR 26,08-131,3) vs  $32,35$  (25-75% IQR 17,95-52,33)  $\text{cm}^2$ ,  $P = 0,05$  și  $0,06$ , respectiv.

Variațiile D-dimerilor. Nivelul D-dimerilor a os-cilat în intervalul  $69-2866 \text{ ng/mL}$ , iar valoarea me-diană a constituit  $535$  (25-75% IQR 268,5-917)  $\text{ng/mL}$ . Concentrația D-dimerilor nu a fost influențată de timpul de la debutul trombozei până la recoltarea testului. La bolnavii cu durata VTF  $\leq 7$  zile nivelul median al D-dimerilor a fost –  $510$  (25-75% IQR 216-



876) ng/mL, iar la cei cu 8-14 zile de la debut – 603 (25-75% IQR 360-1637) ng/mL, ( $p > 0,05$ ). Analogic, nici genul pacientului și nici masa corporală nu au posedat impact semnificativ asupra rezultatelor testului. Valoarea mediană a D-dimerilor la persoanele cu vârsta mai mare de 60 de ani a fost practic dublă în comparație cu cea identificată la bolnavii mai tineri: 692 (25-75% IQR 353-1286) ng/mL vs 360 (25-75% IQR 194-681,5) ng/mL, însă diferența nu a atins nivelul veridicității statistice.

Datele prezentate în figura 1 confirmă ipoteza, că în lipsa trombozei profunde confirmate prin USGD și a semnelor clinice evidente de embolism pulmonar valorile D-dimerilor pot fi influențate de către extinderea trombozei în venele superficiale. S-a identificat astfel, că valoarea mediană a lungimii trombului a fost de 2 ori, iar cea a volumului trombozei – de 4 ori mai mare la bolnavii cu nivelul D-dimerilor  $\geq 500$  ng/mL (limită *cut-off* acceptată universal pentru diagnosticul pozitiv al trombozei venoase profunde) față de respectivele la pacienții cu test negativ. Viteza de creștere a trombului, la fel, a fost semnificativ mai mare în cazul testului D-dimer pozitiv – 6,76 (25-75% IQR 2,03-8,98)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  vs numai 1,72 (25-75% IQR 0,56-3,84)  $\text{cm}^3/\text{zi}$  la bolnavii cu test negativ ( $p < 0,05$ ).

Valoarea mediană a D-dimerilor a fost evident mai elevată la pacienții cu afectarea trunchiului safenian

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

Analiza curbei ROC construite pentru evaluarea performanței testului D-dimer în diagnosticarea trombozei periostiale a demonstrat o putere discriminatorie bună, valoarea AUC constituind  $0,751 \pm 0,102$  (95% CI 0,549-0,952),  $p < 0,05$  (figura 2).

Analiza coordonatelor curbei ROC a demonstrat o valoare optimă *cut-off* pentru excluderea tipului II-III de VTF acută egală cu 611 ng/mL, ce a oferit sensibilitatea de 85,7% (95% CI 42,1-99,6) și specificitatea de 65,7% (95% CI 47,8-80,9). Valoarea predictivă negativă a modelului a constituit tocmai 95,8% (95% CI 73,6-98,1). Aplicarea valorii pragale de 611 ng/mL în cadrul lotului studiat a rezultat cu stabilirea diagnosticului fals-negativ de tromboză superficială periostială doar într-un singur caz.

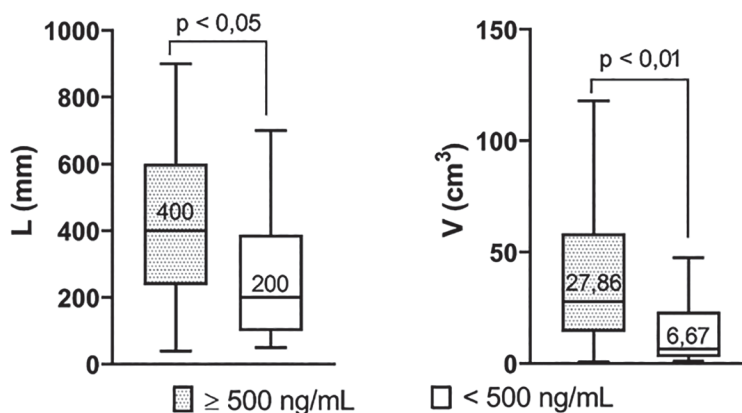


Figura 1. Compararea lungimii și volumului total al maselor trombotice la bolnavii cu VTF acută și test D-dimer pozitiv sau negativ (L – lungime, V – volum)

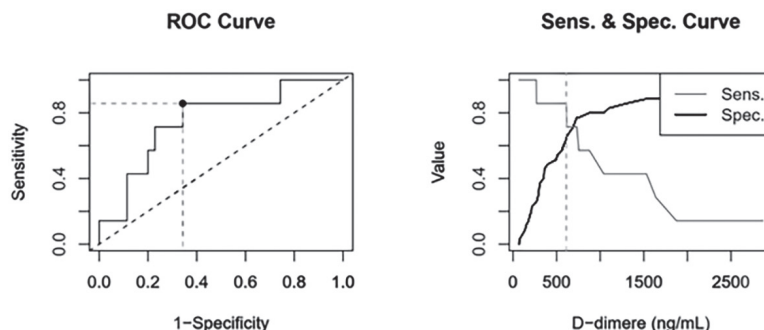


Figura 2. Curba ROC pentru performanța testului D-dimer în diagnosticarea VTF acute periostiale și determinarea valorii *cut-off* optimale

## Discuții.

Corelația între nivelul PCR și riscul trombozei venoase la nivel de membre inferioare, însă doar a celei profunde, în populația generală a fost confirmată în cadrul mai multor studii. Meta-analiza rezultatelor respectivelor cercetări, efectuată de către Kunutsor SK. *et al.* (2017) a demonstrat elevarea progresivă a riscului trombozei – *odds ratio* 1,23 (95% CI 1,09-1,38) odată cu sporirea nivelului PCR cu fiecă 5 mg/L [14].

De cealaltă parte, până la momentul actual în literatura de specialitate au fost publicate doar câteva lucrări dedicate studierii rolului inflamației în tromboza venoasă superficială [3, 15, 16]. Poredoš P. *et al.* (2019) au evaluat nivelul PCR de sensibilitate înaltă (hs, *high sensitivity*) într-o cohortă constituită din 68 de bolnavi cu tromboză superficială (în 76% cazuri – pe fondal de maladie varicoasă). În faza acută a trombozei valoarea medie a PCR(hs) a fost semnificativ mai mare în comparație cu rezultatele obținute de noi, constituind  $13,2 \pm 10,2$  mg/L [3]. Considerăm că acest fapt se explică prin predominarea în studiul lui Poredoš a pacienților cu tromboză la nivelul trunchiului safenian – 87% cazuri; anume în aceste tipuri de VTF în cercetarea noastră fiind observate valori mult mai elevate ale PCR. Totodată, la fel ca și în studiul nostru, autorii au observat o corelație slabă a PCR cu lungimea trombului –  $r_s = 0,17$ .

Întrucât PCR a demonstrat o corelație aproape nulă cu timpul scurs de la debutul bolii, iar valorile acestui marker determinate în mod repetat peste 2 săptămâni nu au scăzut esențial, putem constata că reacția inflamatorie sistemică în caz de VTF nu are tendința spre diminuare în faza acută a trombozei și se menține un timp îndelungat.

Ca urmare a identificării unei suprafeți mai mari a zonei de hiperemie cutanată și a infiltratului țesuturilor moi la pacienții cu PCR  $\geq 10$  mg/L vs cei cu valori în limitele normei presupunem, că nivelul seric al respectivului marker de laborator este influențat predominant de reacția inflamatorie a peretelui vascular și a țesuturilor perivenoase la prezența trombului.

În presa științifică noi am identificat până la moment doar două articole originale în care este oglindit rolul diagnostic al D-dimerilor la bolnavii cu tromboză venoasă superficială, ambele oferind rezultate în mare parte similare [17, 18]. În lucrarea publicată de Aguilar C. *et al.* (2005), ce a inclus 35 de pacienți cu tromboză superficială izolată confirmată clinic și/sau ecografic, testul D-dimer a demonstrat o sensibilitate de 74,3% (95% CI 57,9-85,8); specificitate de 43,3% (95% CI 37,3-49,6); valoare predictivă pozitivă de 15,7% (95% CI 10,9-22) și valoare predictivă negativă – 92,2% (95% CI 85,9-95,9). În baza acestor rezultate autorii conchid, că testul D-dimer este inutil

pentru stabilirea diagnosticului de tromboflebită superficială, rolul decisiv în contextul menționat fiind atribuit examenului clinic [17]. Cu doi ani mai târziu Gillet JL. *et al.* (2007) reconfirmă rezultatele obținute de către Aguilar C. pe un lot mai mare de pacienți [18]. Din 100 de observații incluse în cercetare testul pozitiv D-dimer a fost înregistrat în 68% cazuri, iar valoarea mediană a D-dimerilor a constituit 715,5 ng/mL (interval: 100-2567 ng/mL). Se observă, că atât frecvența testului pozitiv cât și valoarea mediană a indicelui respectiv sunt mai mari față de cele înregistrate în studiul nostru: 52,38% și 535 ng/mL, respectiv. Această diferență poate fi explicată prin faptul că studiul publicat de către Gillet JL. a inclus 22% de pacienți cu vârstă mai mare de 70 ani, comparativ cu doar 8,4% – în lotul nostru. Autorii menționează că la bolnavii cu vârstă  $>70$  ani testul D-dimer a fost pozitiv în 100% cazuri. După excluderea acestui sublot de pacienți rata testului pozitiv s-a micșorat către 59% – aproape de rezultatul determinat în cercetarea noastră. Similar cu datele studiului de față Gillet JL. a depistat o corelație statistic semnificativă ( $p < 0,0001$ ) între volumul calculat al trombului și valorile D-dimerilor (spre regret în articolul respectiv nu este menționată valoarea exactă a coeficientului de corelație Spearman). Analiza performanței diagnostice a D-dimerilor a demonstrat o sensibilitate maximală (100%) a testului pozitiv (valoarea  $\geq 500$  ng/mL), dar o specificitate joasă (29%) în depistarea trombozelor cu volumul total mai mare de 5914 mm<sup>3</sup>. Însă autorii au considerat această constatare inutilă din punct de vedere practic, deoarece la mai mulți pacienți cu tromboză periostială volumul trombozei a fost mai mic de 5914 mm<sup>3</sup>. Deși compararea puterii discriminatorii a D-dimerilor între două studii nu este posibilă din mai multe motive (în cercetarea lui Gillet JL. nu este raportată valoarea AUC pentru curba ROC, iar variabila determinată și valorile *cut-off* utilizate sunt diferite), evident este faptul că respectivul test de laborator este sensibil la variațiile în volumul/gradul de extindere a trombozei și demonstrează o valoare predictivă suficientă pentru a influența selectarea abordului curativ. În același timp, necesită a fi susținută opinia autorilor articolelor menționate mai sus cu referință la semnificația redusă a D-dimerilor în diagnosticul primar al trombozei venoase superficiale.

Un interes sporit prezintă subplotul pacienților cu valori ale D-dimerilor mai mari de 500 ng/mL – limită *cut-off* acceptată pentru diagnosticul trombozei venoase profunde. Noi am identificat, că valorile D-dimerilor pot fi influențate de extinderea trombozei în sistemul venos superficial, atât lungimea cât și volumul trombozei fiind mai mari la bolnavii cu nivelul D-dimerilor  $\geq 500$  ng/mL față de respectivele

la pacienții cu test negativ. Punerea în evidență a relației pozitive moderate între valorile D-dimerilor și lungimea ( $r_s=0,41$ ), precum și volumul trombozei ( $r_s=0,45$ ) face posibilă evaluarea acestora în calitate de criterii pentru diagnosticul formelor trunculare și periostiale de VTF. Sub aspect clinic o semnificație mai mare posedă depistarea formelor de VTF cu tromboză la nivelul joncțiunilor cu venele profunde, pentru care ghidurile contemporane recomandă tratament anticoagulant mai „agresiv” – doze terapeutice și durata până la 3 luni [19]. În acest sens, modelul diagnostic propus în cadrul cercetării noastre (nivel optim *cut-off* al D-dimerilor pentru excluderea tipului II-III de VTF acută – 611 ng/mL) s-a asociat cu o valoare predictivă negativă foarte înaltă și ar putea fi utilizat pe larg în continuare în practica medicală.

### Concluzii

La pacienții cu VTF acută atât proteina C reactivă cât și D-dimerii corelează pozitiv veridic cu volumul total, lungimea și viteza progresiei masei trombotice. Valori semnificativ mai elevate ale indicilor menționați sunt înregistrate la bolnavii cu VTF periostială, ce indică asupra rolului decisiv al inflamației și hipercoagulării în progresarea trombozei. Nivelul plasmatic al D-dimerilor  $\geq 611$  ng/mL oferă putere discriminatorie suficientă pentru diferențierea formelor periostiale ale trombozei venoase superficiale de VTF non-trunculară sau tip I (Verrel-Steckmeier).

### Bibliografie

- Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005; 29(1):10-7.
- Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14(5):964-72.
- Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik MK. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate. *Arch. Med. Sci.*, 2019; 15(2):393-401.
- Bzovii FI, Culiuc V, Casian D, Lupașco Ana, Guțu E. Relevanța indicilor derivați din testele de laborator standard la pacienții cu tromboză venoasă superficială și profundă. *Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]*, 2021; 17(3):194-205.
- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr. Pharm. Des.*, 2012; 18(11):1478-93.
- Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*, 2018; 131(17):1903-09.
- Borgel D, Bianchini E, Lasne D, Pascreau T, Saller F. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? *Hematology*, 2019; 24(1):742-50.
- Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*, 2015; 126(5):582-8.
- Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J. Thromb. Haemost.*, 2018; 16(2):231-41.
- Verrel F, Ruppert V, Spengel FA, Steckmeier B. Stadiengerechtes Therapiekonzept bei aufsteigender Varikophlebitis [Stage-adapted therapy concept in ascending thrombophlebitis]. *Zentralbl. Chir.*, 2001; 126(7):531-6. German.
- Smith ZT, Bagley AR, Guy D, Preston L, Ali NS. Ultrasound imaging of superficial venous thrombosis in the upper and lower extremities: Closing the gap between clinical management guidelines and ultrasound practice parameters. *J. Ultrasound. Med.*, 2021 Apr 30. Epub ahead of print.
- Akdoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk. J. Emerg. Med.*, 2018; 18(3):91-3.
- Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaoglu AE. easyROC: An interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment. *The R Journal*, 2016; 8(2):213-30.
- Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW, Khunti K, Laukkanen JA. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur. J. Epidemiol.*, 2017; 32(8):657-67.
- Бзовый ФА, Касьян ДА. С-реактивный белок сыворотки крови у больных с поверхностным венозным тромбозом нижних конечностей. I съезд хирургов Центрального федерального округа России. В: Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Москва, Россия, 2017, №2, с.441-2.
- Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb. Haemost.*, 2010; 103(1):56-61.
- Aguilar C, del Villar V. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am. J. Med.*, 2005; 118(12):1417.
- Gillet JL, Ffrench P, Hanss M, Allaert FA, Chleir F. Valeur des D-dimères lors des thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs [Predictive value of D-dimer assay in superficial thrombophlebitis of the lower limbs]. *J. Mal. Vasc.*, 2007; 32(2):90-5. French.
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2021; 61(1):9-82.