

## **Bibliografie**

1. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003, Vol. 21, N 2, p. 347-360.
2. Burrows B., Niden A.H., Barclay W.R. Diffuse obstructive airway disease. *Am.Rev.Respir.Diseas* 2005, p.14-27.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the GOLD Study): a population based prevalence study. // *Lancet* 2010; p. 741-750.
4. Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function. // Malmö, Sweden. *Circulation* 2001, Vol. 1, N 3, p. 3086-3091.
5. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2007. <http://www.gold.com>
6. Hulart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. // *Chest* 2005, Vol. 2, N 9, p. 2640-2646.
7. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P.Jr. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. // *Chest* 2005, Vol. 1, N 8, p. 2068-2075.
8. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов. // *Российский кардиологический журнал*, 2009, том 3, № 8, с. 21-25.
9. Дворецкий Л.И. Современный взгляд на фармакотерапию ХОБЛ. *Consilium medicum* 2008, том 3, с.64-75.
10. Лолаева А. Клинико-патофизиологическое обоснование комбинированной терапии ИБС с применением антиоксидантов мембранотропного действия. // *Российский Медицинский Журнал*, 2008, № 10, с. 67-73.
11. Лолаева А., Дзугкоева Ф.С., Гагагонова Т.М. Качество жизни больных с ИБС на фоне комбинированной терапии предукталом МВ. // *Материалы VI Международной конференции. Владикавказ*, 2007, № 6, с. 331-333.

## **TROMBOZA VENOASĂ PROFUNDĂ LA PACIENTUL TROMBOFILIC – RISC CRESCUT PENTRU TROMBOEMBOLISM PULMONAR**

**Alexei Muravca, Tatiana Anghel**

(Conducător științific – Brocovschi Victoria, asistent universitar)  
Clinica medicală N 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Deep vein thrombosis in patient with thrombophilia – an increased risk for pulmonary thromboembolism***

*Thrombophilia* – characterized a series of hypercoagulable states that predispose to the formation of intravascular thrombosis. This syndrome is usually rare, but the importance of knowing it can not be underestimated because thrombophilia is the main risk genetically acquired which predisposes people to develop advance venous thrombophilia and leads to a high incidence of pulmonary thromboembolism which has an increased mortality.

### **Rezumat**

*Trombofilia* caracterizează o serie de stări de hipercoagulabilitate, care predispun la formarea de tromboze intravasculare. Acest sindrom de regulă se întâlnește rar, însă importanța cunoașterii nu poate fi subestimată deoarece se știe că este principalul factor de risc dobândit

care predispune persoanele la formarea trombozei venoase profunde și mai mult, la o incidență crescută a tromboembolismului pulmonar.

### **Actualitatea**

Diagnosticarea și tratamentul tromboembolismului pulmonar (TEAP) rămâne una din cele mai actuale probleme din medicină. Aceasta datorită faptului că patologia decurge grav cu o letalitate înaltă, conform statisticilor anatomoclinice ale SUA, tromboembolismul masiv fiind a treia cauză de moarte subită [5], anual decedând unul din 1000 de oameni de pe Terra [11]. În serviciile de medicină internă, chirurgie și obstetrică-ginecologie TEAP este un diagnostic curent, 15-20 cazuri la 1000 de pacienți, 3-5 din care sunt cazuri letale [8], aproape la toți fiind corelat cu incidența mare a trombozei venoase profunde (TVP). Legătura dintre TVP și TEAP a fost descrisă încă de R. Virchow (1846), iar studiile moderne clinice și explorările paraclinice au reconfirmat această conexiune patogenetică.

Tromboza venoasă profundă ca și cauză de TEAP formează un lanț cauză-efect cu morbiditate și mortalitate înaltă.

Prin numeroasele eforturi ale clinicienilor de a identifica pacienții cu un risc crescut de formare a TVP complicate cu TEAP, au fost descrise numeroase cauze ce pot fi considerate „vinovate”, riscul mai mare fiind descris la pacienții trombofilici.

*Trombofilia* caracterizează o serie de stări de hipercoagulabilitate, care predispun la formarea de tromboze intravasculare (cheaguri de sânge). Prezența unui defect ereditar la nivelul sistemului hemostatic (coagulare - fibrinoliză), alături de un factor de risc adițional (fumat, utilizare de contraceptive orale, ateroscleroză, staza venoasă) predispune la declanșarea procesului trombotic.

Factori de risc congenitali ai dezvoltării trombozelor:

- Mutația factorului V( Leiden)
- Protrombin- factor II 20210A
- Deficit de antitrombina III
- Deficit de proteina C
- Deficit de proteina S
- Disfibrinogenemia
- Deficit de plasminogen
- Deficitul activatorului tisular al plasminogenului.

Dintre factorii declanșatori fac parte: operațiile ortopedice masive, traumele, deshidratările, sarcina, utilizarea contraceptivelor, nașterea, fumatul, trombocitopenia, infecții, boala varicoasă, trombangita obliterantă, coagularea intravasculară diseminată (CID), boli mieloproliferative, catetere i/v, călătorii cu avionul și alte stări morbide care accelerează declanșarea procesului patologic.

Actualitatea tromboembolismului pulmonar este legată nu doar de gravitatea patologiei și letalitatea crescută dar și de dificultatea de diagnostic, cercetătorii prezentând date că doar aproximativ 30% din episoadele de TEAP sunt diagnosticate, în restul cazurilor se pune doar un diagnostic prezumtiv sau se greșește diagnosticul [3]; alți autori constată că la examenul patomorfologic se depistează circa 50-80% cazuri nediate diagnosticate [11]. Letalitatea în formele nediate diagnosticate este de 30-40% [11]. Aceasta scade la 8-10% în caz de diagnostic precoce [11].

### **Scopul**

Evidențierea factorilor de risc pentru TVP și respectiv TEAP la o pacientă cu tulburări de coagulare.

### **Materiale și metode**

A fost analizat cazul clinic al unei paciente internate în Spitalul Clinic Republican, în octombrie 2010.

### Prezentare de caz:

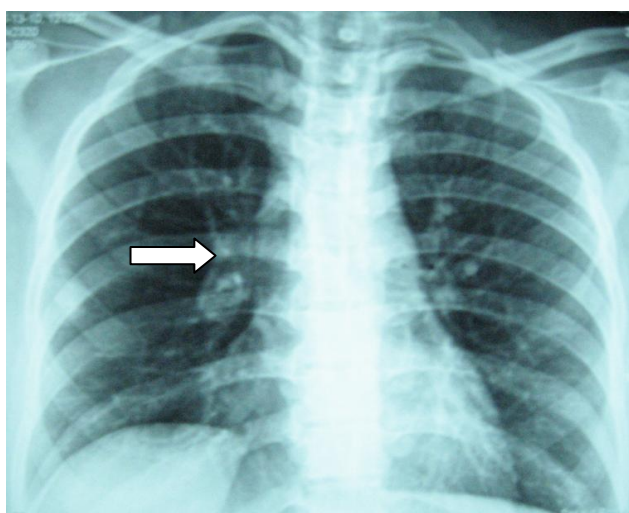
Pacienta F., 24 ani, a fost internată de urgență în SCR cu următoarele acuze: astenie fizică marcată, dispnee mixtă în repaus, palpitații, tuse seacă, febră 38°C și o senzație de căldură și transpirație în timpul febrei.

*Istoricul bolii:* se consideră bolnavă de aproximativ o lună, când a apărut astenie generală pronunțată, tegumente palide, subfebrilitate 37,5 °C, dispnee la efort fizic ușor, greață, vomă, astfel fiind internată în secția de boli infecțioase a spitalului raional. După scurt timp starea s-a agravat, crește astenia fizică, dispneea, a apărut vertijul, parestezia în membrele inferioare cu dureri până la nivelul feselor (pacienta menționează prezența durerilor surde la nivelul gambelor cu aproximativ o lună până la declanșarea bolii fără să le acorde importanță, perioadă în care pacienta a folosit contraceptive orale). A fost internată în mod urgent în SCR unde a fost diagnosticată ischemia acută a membrelor inferioare, consecință a tromboembolismului bifurcației aortei. Intervenția chirurgicală - amputația membrului inferior stâng și tromboemblectomia la nivelul arterei iliace drepte, astfel salvând membrul inferior drept. La radiografia toracelui desen pulmonar sărac pe dreapta, scintigrafia pulmonară de perfuzie a depistat o sărăcire a desenului pulmonar în regiunile inferioare a pulmonului drept.

*Examenul obiectiv:* starea generală gravă, hiperemie ușoară a pomeților. La examenul sistemului respirator se determină diminuarea murmurului vezicular subscapular pe dreapta. Zgomotele cordului ritmice, tahicardice, cu un ușor suflu sistolic la toate punctele de auscultație. Z<sub>II</sub> accentuat la nivelul focarului arterei pulmonare. TA 110/70. SaO<sub>2</sub> 89%.

*Investigații de laborator și instrumentale:* La analiza generală de sânge s-a depistat o leucocitoză marcată ( $19,8 \times 10^9/l$ ) și VSH crescut (22 mm/h), iar trombocitele la limita inferioară ( $159 \times 10^9$ ). Analiza de urină, urocultura și hemocultura fără modificări. Coagulograma ne arată activitatea protrombinei 105%, scăzând treptat sub tratamentul cu anticoagulante indirecte până la valorile - 46%. Fibrinogenul 2,2 g/l, iar *antitrombina III* - 72%, iar la a 4 zi de la internare - 65% (N - 80-125%). La dozarea markerilor autoimuni (LE celule, anticorpi antinucleari, anti DNA, Anti MPO ANCA, Anti Cardiolipinici, Anti Fosfolipidici) nu s-a depistat o creștere peste valorile normale.

Radiografia toracelui a evidențiat desen pulmonar periferic sărac în câmpul pulmonar mediu pe dreapta. Hemidiafragul drept ascensionat (coasta V). Hilul drept dilatat, omogen, contur abrupt. Pe stânga desen pulmonar păstrat, ariile pulmonare transparente. Sinusurile pleurale libere.



*Figura 1. Radiografia toracelui*

Scintigrafic se notifică dereglări de microcirculație la nivelul pulmonului stâng în regiunea medială, iar în pulmonul drept la nivelul medial și bazal.

La ecocardiografie defect septal atrial de 3-4 mm tip “ostium secundum”. Tendință spre dilatarea inimii drepte. Hipertensiune pulmonară ușoară.

Duplex-dopplerografia membrului inferior drept - se determină tromb flotant în partea superioară a venei poplitee (risc crescut pentru o TEAP repetată). La nivelul arterelor nu se atestă modificări.

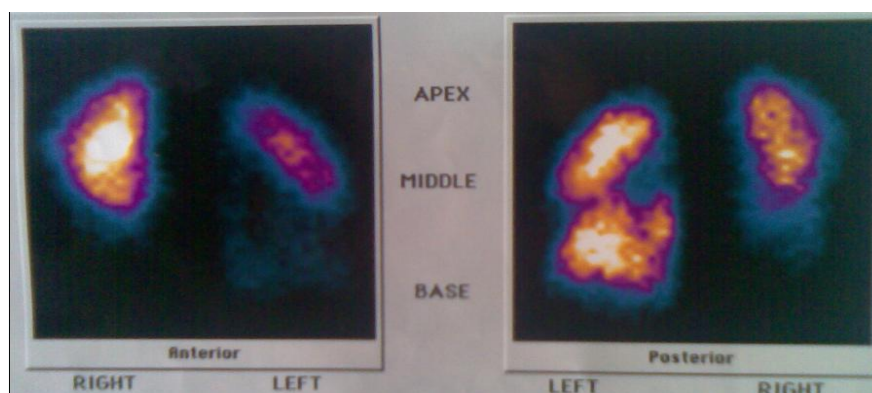


Figura 2. Scintigrafia pulmonară

### Discuții

Deficitul de antitrombină III împreună cu alți factori de risc pentru TVP prezenți la pacientă (obezitatea, consum de contraceptive orale, sedentarismul) se pare ca au avut rolul decisiv în formarea trombilor atât la nivel arterial cât și venos, cu risc foarte mare pentru tromboembolii sistemice și pulmonare.

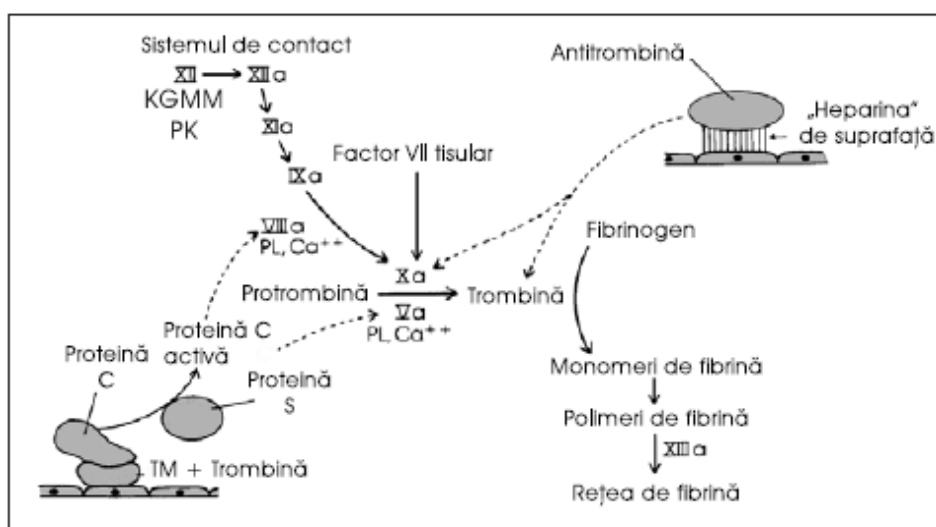


Figura 3. Schema reacțiilor de coagulare

Pe lângă sistemul complex de coagulare, pentru menținerea homeostaziei sângelui mai există un sistem anticoagulant și fibrinolitic care păstrează fluiditatea sangvină. Din acesta fac parte:

- Anticoagulanții primari:
  - Proteazele serice (cofactorul heparină-antitrombina III, cofactorul heparinei II);
  - Sistemul proteinei C și cofactorul ei proteina S;
  - Inhibitorul complexului tromboplastinei tisulare (TFPI);
- Anticoagulanții secundari:

- Antitrombina VI (fibrina) – care inactivează trombina deja formată;
  - Producții de degradare ai plasminei – fibrinogen/fibrină (care inhibă agregarea trombocitelor și unirea fibrină-monomer);
  - Producții de activare a factorilor XIa, VIIa, Va și fragmente de protrombină.
- Sistemul fibrinolitik cu activatorii și inhibitorii plasminogenului.

Diagramă schematică a reacțiilor coagulării ce au importanță clinică. Proteinele precursorare sau inactive sunt indicate prin cifre romane, iar forma activă prin adăugarea indicelui "a". Alte abrevieri sunt KGMM, kininogenul cu greutate moleculară mare; PK, prekalikreină; PL, fosfolipid; TM, trombomodulină; Ca<sup>2+</sup>, calciu. Există două căi independente de activare: sistemul de contact și cel mediat de factori tisulari sau extrinsec. Ele se întâlnesc în momentul activării factorului X și duc la generarea trombinei, care convertește fibrinogenul în fibrină. Aceste reacții sunt reglate de antitrombină, care formează complexe cu toate proteinele coagulării, cu excepția factorului VII, și a sistemului proteină C - proteină S ce inactivează factorii V și VIII. (*Harrison T.R.* – Principiile Medicinii Interne, Ediția 14)

Insuficiența calitativă sau cantitativă a oricărui din factorii sistemului anticoagulant sau celui fibrinolitik conduce la *trombogeneză*.

Deși fiziopatologia trombozelor este mai puțin cunoscută decât cea a deficitului de hemostază majoritatea medicilor practicieni știu foarte bine grupul de pacienți care sunt predispuși la tromboze: în special cei după intervenții chirurgicale, cu catetere i/v, traume, infecții, cei imobilizați la pat, bolnavii cu ateroscleroză, cu trombangita obliterantă, fumătorii și alți pacienți la care toți acești factori de risc sunt dobândiți. Însă există anumite grupe de bolnavi care au moștenit sau au dobândit o stare de hipercoagulabilitate ce predispune la tromboze recurente.

Apariția lucrărilor științifice despre trombofilie s-a produs pe la mijlocul anilor '70 ai secolului XX. În 1965 savantul norvegian O. Egenberg a descris în lucrările sale despre o familie care era predispusă la tromboze de la o vârstă relativ tânără. La toți membrii familiei autorul a descoperit o scădere esențială a factorului anticoagulant antitrombina III. Atunci pentru prima dată a fost confirmată teoria lui R. Virchow despre posibilitatea formării trombilor în urma unei patologii a sângelui, adică starea de hipercoagulare. În 1968-1970 cercetătorul ungar G. Sas a arătat posibilitatea dezvoltării trombofiliei în rezultatul modificării structurii moleculare a antitrombinei într-un mediu sanguin normal.

Antitrombina III are funcția de anticoagulant al sângelui. Rolul său se rezumă la inhibarea în asociație cu heparina a factorilor Xa și a trombinei. Incidența defectului de antitrombină III la populația sănătoasă este de 0,2% [10]. La bolnavii cu TVP el este depistat la 4-7% [6]. Riscul mediu calculat de formare a TEAP crește cu 25 ori la prezența acestui deficit [8].

Schematic lanțul patogenetic de desfășurare a bolii poate fi aranjat astfel: deficitul de antitrombina III => crește activitatea trombinei și a factorului Xa => activarea unei cantități mai mari de fibrinogen cu trecerea ei în fibrină => formarea unei plăcuțe mai mari de cheag roșu cu obstrucția mai masivă a lumenului vascular.

Tactica de profilaxie și tratament a trombozelor venoase la pacienții cu trombofilie depinde de tipul de defect prezent, de asemenea se ia în considerare și includerea altor factori de risc ce induc boala. În prezența deficitului de antitrombina III cu dezvoltarea fenomenelor tromboembolice (considerate că au apărut spontan) tratamentul cu anticoagulante orale (ACO) se continuă nu mai puțin de 1 an de la declanșarea fenomenului; iar dacă lanțul patogenetic s-a declanșat pe fondal de alți factori de risc, atunci ca măsură de profilaxie se continuă tratamentul cu ACO până la 6 luni. La pacienții care necesită intervenții chirurgicale sau alte intervenții invazive cu catetere intravenoase se administrează preventiv un tratament cu heparină, iar abținerea de la un tratament cu estrogeni este obligator [11].

## Concluzii

1. Cazul clinic descris prezintă interes științific și practic, demonstrând un sindrom clinic rar – *trombofilia*. Cu siguranță că pe lângă aceasta pacienta a întrunit și un șir de factori

declanșatori (obezitatea, consum de contraceptive orale, sedentarismul) care nemijlocit au contribuit la dezvoltarea trombilor.

2. Tromboembolismul iliacelor poate fi explicat prin migrarea trombilor în circulația sistemică prin defectul de sept atrial, dimensiunile căruia au crescut din cauza hipertensiunii pulmonare.
3. Nu poate fi exclusă nici ipoteza formării trombilor chiar la nivel arterial, dar existența la momentul internării și a altor trombi în venele profunde ale gambei, face mai puțin probabilă această ipoteză.

### **Bibliografie**

1. *Bates SM, Ginsberg JS. Clinical Practice: Treatment of Deep Vein Thrombosis. N Engl J Med* 2004;351:268-77.
2. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1522-5.
3. *Gherasim L. – Medicină Internă vol.2, cap.23 pag. 920-954, cap.28 pag. 1050-1085. București 2000.*
4. *Harrison T.R. – Principiile Medicinii Interne, cap.60 pag.372. Editia 14.*
5. *Hotineanu V. – Chirurgie-curs selectiv, pag.214. Chișinău 2008.*
6. *Journal of Thrombosis and Haemostasis (John Wiley & Sons) v. 1 (2003).*
7. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis (Springer) v. 4 (1997).*
8. *Kearon C. – Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vase Med* 2001; 1:7-26
9. *Saskia Middeldorp and Astrid van Hylckama Vlieg Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, and 2Department of General Internal Medicine.*
10. *Rezendaal FR. – Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet* 1999; 353:4467.
11. *Бокарев И.Н., Попова Л.В. - Венозный тромбоземболизм и тромбэмболия легочной артерии, Москва 2005.*

## **TROMBOEMBOLISMUL PULMONAR LA PACIENȚII CU FACTORI DE RISC**

**Alexei Muravca, Tatiana Anghel**

(Conducător științific – Brocovschi Victoria, asistent universitar)

Clinica medicală N 2, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***Pulmonary thromboembolism in patients with risk factors***

Pulmonary thromboembolism is a multifactorial disease, influenced by the interaction of genetic and acquired risk factors. Almost 80-90% of cases of DVT detailed research may reveal at least one risk factor. Risk factors interact with one another, acting synergistically and additively. Acquired “classic” risk factors— age, obesity; “risk periods” like surgery, trauma, immobilization, medical conditions, pregnancy, postpartum period, oral contraceptive use, not only predispose apparently healthy people to DTV, but *trigger* DTV on genetically prone land.

### **Rezumat**

Tromboembolismul pulmonar (TEAP) reprezintă o afecțiune multifactorială, fiind influențat de interacțiunea unor factori de risc genetici și dobândiți. Aproape 80-90% din cazurile de TVP la o cercetare amănunțită poate evidenția cel puțin un factor de risc. Factorii de risc interacționează între ei, acționând sinergic și aditiv. Factorii „clasici” dobândiți de risc - vârsta, obezitatea; “perioadele de risc” reprezentate de intervenții chirurgicale, traumatisme, imobilizare, afecțiuni medicale, sarcină, perioada postpartum, utilizarea contraceptivelor orale,