

TULBURĂRI ALE HEMOSTAZEI ÎN SEPSIS. IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Cristina Popescu*, G. Popescu*, S. Gavrilu**

REZUMAT

Se discută tot mai mult despre rolul tulburărilor de coagulare în patogenia sepsisului; principalele mecanisme implicate sunt: coagularea intravascular diseminată (CID) și trombocitopenia. Consecința majoră a constă în apariția de hemoragii cu diverse localizări.

Combaterea acestora reprezintă una dintre măsurile terapeutice majore în sepsisul sever.

Cuvinte cheie: sepsis, tulburări de hemostază.

ABSTRACT

Coagulation disorders in sepsis

The importance of coagulation disorders in sepsis is more discussed; the main mechanisms involved are: intravascular disseminated coagulation and thrombocytopenia. The major result is occurrence of haemorrhages.

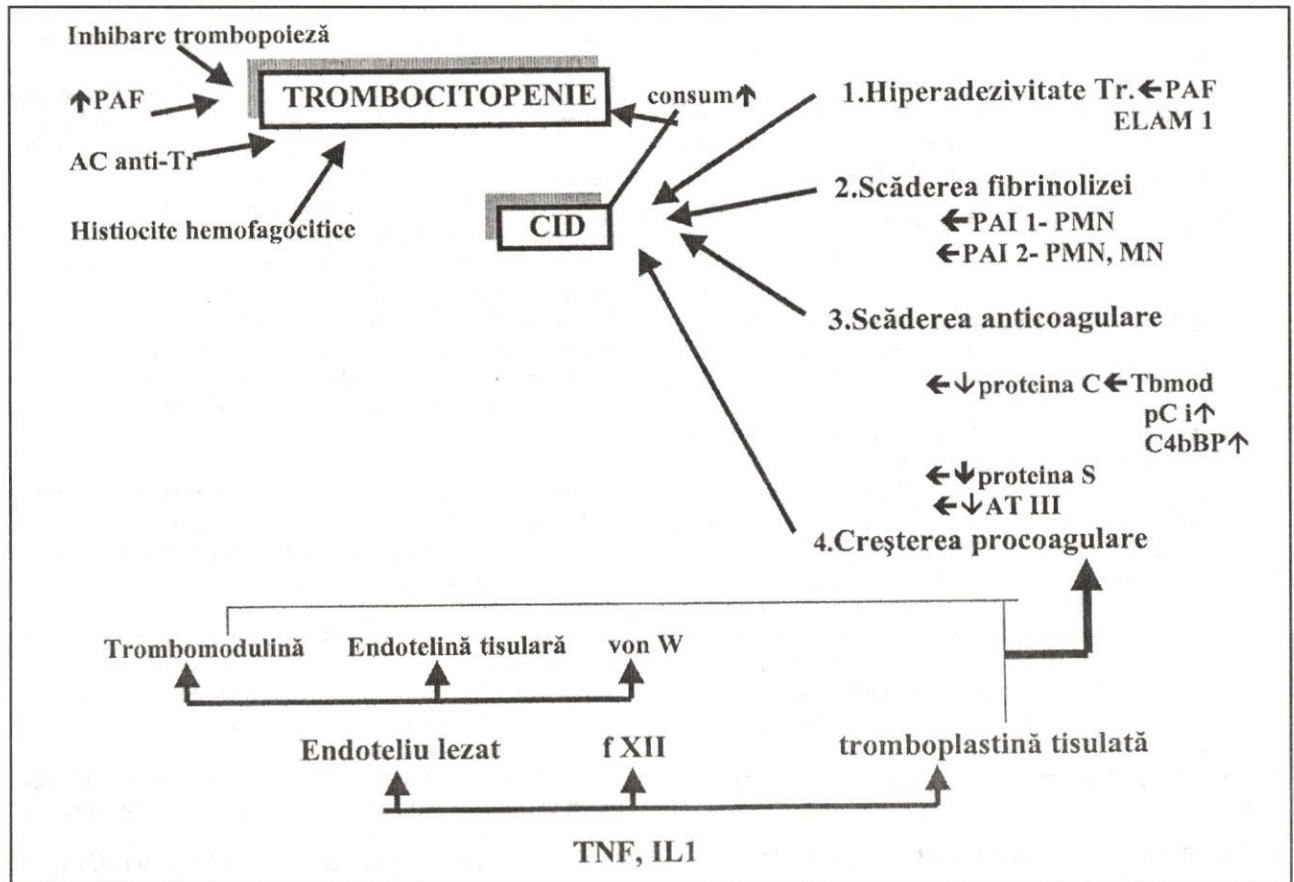
Their therapy is one of the major principle in sepsis management.

Key words: sepsis, coagulation disorders.

Alături de hiperpermeabilitatea vasculară și de afectarea tonusului vascular, tulburările de hemostază reprezintă unul dintre mecanismele patogenice esențiale în sepsis. În mod oarecum arbitrar acestea pot fi clasificate în: coagulare intravasculară diseminată (CID) și trombocitopenie, arbitrarul rezultând din ignorarea corelației evidente dintre cele două fenomene, CID contribuind la producerea trombocitopeniei

prin consumul exagerat trombocitar.

Importanța cunoașterii acestor modificări patogenice este concretizată în conturarea de măsuri terapeutice noi, menite a ameliora prognosticul în sepsisul sever. De asemenea, contribuie la o mai bună apreciere a prognosticului în cazurile grave (fig. 1).



* Dr. Cristina Popescu, Dr. Gabriel Popescu - asistent universitar boli infecțioase, Institutul „Prof. Matei Balș“

** Ștefan Gavrilu - student anul VI Medicină Generală, U.M.F. Carol Davila

1. Trombocitopenia:

Mecanismele prin care se ajunge la trombopenie sunt numeroase fiind considerate ca fiind cert implicate următoarele (1):

- Consum exagerat în cadrul CID și prin intermediul histiocitelor hemofagocitice; de asemenea poate exista o distrucție excesivă cu mediere imună;
- Sinteza scăzută prin inhibiție medulară. Rămâne controversat rolul factorului activator plachetar (PAF); rezultatele contradictorii obținute ar putea rezulta dintr-o evoluție secvențială a acțiunii acestuia: stimulare inițială a sintezei de trombocite urmate de scăderea numărului acestora prin imposibilitatea de a mai răspunde la stimulare.

În consecință crește riscul de hemoragii acute.

2. CID

Hipoxia în anumite zone ale organismului este multiplu condiționată: hipoxemie prin SDRA, hipovolemie, anemie etc., la care se adaugă și coagulare intravasculară ce poate bloca complet anumite sectoare ale microcirculației. Dacă inițial riscul major constă în apariția de tromboze cu ischemie acută în zonele aferente, ulterior sângerările ce apar drept consecință a consumului de factori de coagulare sunt cele ce dictează prognosticul.

Apariția CID este rezultatul conjugării a patru fenomene ce au aceeași finalitate (1):

- creșterea activității procoagulante;
- scăderea activității anticoagulante;
- scăderea fibrinolizei;
- hiperadezivitate trombocitară.

Gradul de implicare al fiecăruia dintre aceste mecanisme pare a fi diferit în funcție de etiologia sepsisului; cercetări ulterioare rămân a demonstra acest fapt.

a. Creșterea activității procoagulante

Modalitățile de activare în exces a factorilor procoagulanți sunt (3, 4):

- Activarea căii intrinseci a coagulării prin intermediul factorului XII (Hageman), demonstrată cu certitudine a fi implicată în etiologia meningococică;
- Activarea căii extrinseci deoarece eliberarea în exces de tromboplastină tisulară este o consecință a nivelului crescut de α -TNF;
- Nivelul crescut al factorului von Willebrand datorat lezării endoteliale;
- Lezarea endotelială determină eliberarea în exces de endotelină-1 și trombomodulină, ambele cu efecte procoagulante certe; prin acest din urmă mecanism se face de altfel conexiunea cu un alt mecanism patogenetic fundamental în sepsis (5,6).

Se poate astfel observa că TNF are un dublu efect procoagulant, atât prin creșterea eliberării de tromboplastină tisulară cât și prin lezarea endotelială cu eliberare de mediatori procoagulanți.

b. Inhibarea factorilor anticoagulanți

Majoritatea datelor publicate susțin o implicare a acestora doar în perpetuarea CID. Această afirmație se poate

argumenta pe baza scăderii tardive a nivelului proteinei C și proteinei S în raport cu creșterea endotelinei 1. În ultimii ani s-a dovedit însă că nivelul antitrombinei III scade de la început în sepsis iar tratamentul de substituție demarat precoce permite reducerea semnificativă a letalității (7).

În sepsisul sever ce asociază tulburări ale hemostazei se constată scăderea nivelului de antitrombină III (AT III) precum și scăderea proteinei C reactive. La scăderea nivelului celei din urmă concurează: creșterea nivelului inhibitorilor de proteină C (pCi) - demonstrată de creșterea nivelului de complexe imune circulante pC-pCi-, creșterea trombomodulinei, creșterea nivelului proteinei transportoare a fracțiunii complementului - C4b (8).

c. Scăderea fibrinolizei

Nivelul scăzut de plasminogen este o consecință a activării factorilor de inhibiție a activității plasminogenului (PAI). Originea acestora este dublă: în polimorfonucleare - PAI-1 și PAI-2 și în mononucleare - PAI-2. Principala citokină responsabilă de acest fenomen este IL6 (9).

d. Hiperadezivitatea trombocitelor

Aceasta este o consecință a nivelului crescut de PAF și ELAM1; degranularea trombocitară este ireversibilă și este unul dintre mecanismele implicate în geneza SDOM (1, 10).

Consecințele CID sunt legate de consumul crescut de trombocite, factori de coagulare și de inhibitori ai coagulării. Evoluția CID poate fi către compensare (autolimitare) sau, dimpotrivă, aceasta se perpetuează, caz în care consumul rapid ai factorilor menționați depășește capacitatea de sinteză și impune aport exogen semnificativ al acestora.

Modificările descrise în CID au permis stabilirea unor markeri ai existenței sale: creșterea produșilor de degradare ai fibrinogenului (D-dimeri), creșterea α 1 proteazei, scăderea α 2antiplasminei, creșterea complexelor trombină - antitrombină. Toți aceștia au fost validați de numeroase studii experimentale și clinice (11).

Administrarea de antitrombină III s-a dovedit a avea bune rezultate, scăzând riscul de SDOM și numărul pacienților decedați. Folosirea heparinei este controversată, ea dovedindu-se utilă în prima fază a CID, ulterior riscul apariției de hemoragii fiind apreciabil. S-a încercat administrarea de aprotinină care inhibă activitatea factorilor procoagulanți (12, 13).

BIBLIOGRAFIE

1. **Mammen E.F.:** The haematological manifestation in sepsis, *J. of Antimicrob. Chemoth* 41, suppl. A 17 - 24, ian. 1998
2. **Dubosck C. et col.:** Plasminogen: an important hemostatic parameter in septic patients, *Thrombosis and Haemostasis*, 77 (6), 1090 - 1095, iunie 1997
3. **Brian C. et col.:** Acquired isolated factor VII deficiency during sepsis, *Haemostasis* 27 (2), 56 - 57, 1997
4. **Salat C. et col.:** Hemostatic parameters in sepsis patients treated with anti-TNF monoclonal antibodies, *Shock* 6(4): 233 - 237, oct. 1996
5. **Alcaras A. et col.:** Activation of the protein C pathway in acute sepsis, *Thrombosis Research* 79 (1), 83 - 92, iulie 1995

6. **Boldt J. et col.:** Thrombomodulin in intensive care patients, *Intensive Care Med* 21 (8), 645 - 650, aug. 1995

7. **Haj M.A. et col.:** Inhibitors of plasminogen activator in neutrophils and mononuclear cells from septic patients, *Thrombosis and Haemostasis* 74 (6) 1528 - 1532, dec. 1995

8. **Fourrier F. et col.:** Coagulation inhibitors substitution during sepsis, *Intensive Care Med.* 21, suppl. 2, 3264 - 3268, nov. 1995

9. **Kidokoro A. et col.:** Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis, *Shock* 5(3), 223 - 228, 1996

10. **Gawas M. et col.:** Severity of MSOF but not sepsis correlates with irreversible platelet degranulation, *Infection*

23 (1), 16 - 23, ian. 1995

11. **Mesters R.M. et col.:** Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis, *Thrombosis and Haemostasis* 75 (6), 902 - 907, iunie 1997

12. **Balci R.:** Therapeutic use of antithrombin concentrate in sepsis, *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 24 (2), 183 - 194, 1998

13. **Dickneite G.:** Antithrombin III in animal models of sepsis and organ failure, *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 24 (2), 183 - 194, 1998

paxeladine[®]

oxeladine (DCI)

ANTITUSIV EUPNEIC NONCODEINIC

POSOLOGIE

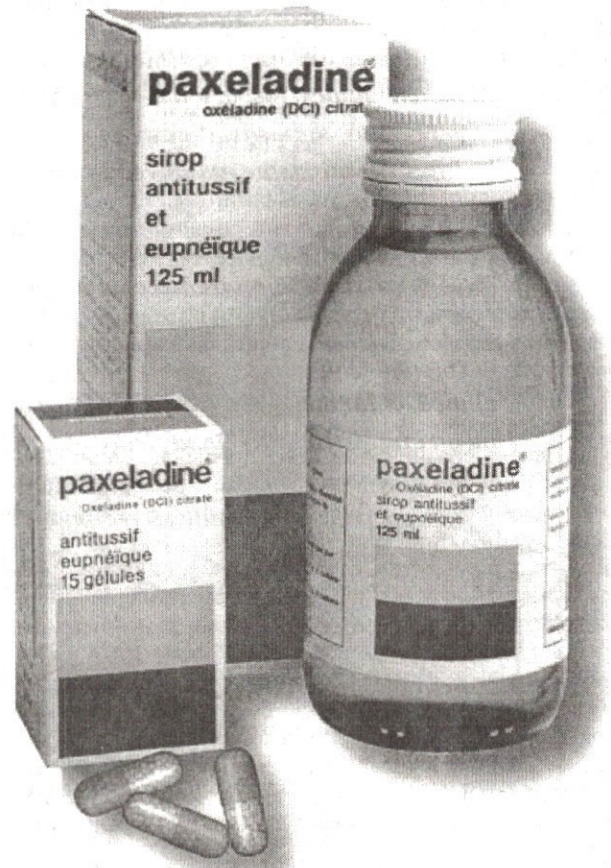
COPII:

Sirup 1-3 doze/zi

ADULȚI:

Gelule cronodializante 1-3 gelule/zi

Sirup 2-5 doze/zi



BEAUFOUR IPSEN INTERNATIONAL