

DEREGLĂRILE SISTEMULUI DE COAGULARE LA PACIENȚII CU COMPLICAȚII TROMBOTICE PULMONARE

**Olga Cușnir – dr. în șt. med., șef secție Reanimare septică,
IMSP Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Statusul hemostatic este compromis la toți pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prin perturbări de divers grad de decompensare a potențialului pro- și antitrombotic. Bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostatic. Sunt afectate atât mecanismele de hemostazie parietovasculară, cât și cele trombocitare, plasmatică și anticoagulantă. În activitățile medicilor implicați în efectuarea actului chirurgical – anestetic sunt importante toate dereglările hemostazei: însă complicațiile trombotice pulmonare, sindromul CID, șocul hemoragic prezintă cele mai dificile stări critice în perioada perioperatorie care necesită activități prompte diagnostice, de tratament, resuscitare.

Cuvinte-cheie: bolnavi chirurgicali, tromboză pulmonară, sistem hemostatic

Summary. The disorders of the coagulation system in patients with pulmonary thrombotic complications

Haemostatic status is compromised in all surgical patients with pulmonary thrombotic complications, given by the disturbances of varying degrees of failure of pro-and antithrombotic potential. Surgical patients with pulmonary thrombotic complications present quantitative and qualitative disorder in haemostatic status. The parietovascular haemostasis, thrombocytopenia, plasma and anticoagulant mechanisms are affected. All haemostatic disorders are important in the activities of physicians involved in performing anesthetic/ intensive cares: however, pulmonary thrombotic complications, DIC syndrome, haemorrhagic shock present the most difficult critical conditions in the perioperative period requiring rapid diagnosis, treatment, resuscitation.

Key words: surgical patients, pulmonary thrombosis, hemostasis system

Резюме: Нарушение системы коагуляции у больных с тромботическими осложнениями легких

Гемостатический статус скомпрометирован у всех хирургических пациентов с тромботическими осложнениями легких, вызванных нарушениями различной степени про-и антитромботического потенциала. Хирургические больные с тромботическими осложнениями легких представляют количественное и качественное нарушение в гемостазе. Поражены не только париектоваскулярный гемостаз, но и тромбоцитарный, плазменный и антикоагулянтный механизмы. Все гемостатические нарушения важны в деятельности врачей, однако, тромботические осложнения легких, ДВС, геморрагический шок представляют собой наиболее сложные критические состояния в периоперационном периоде, требующие быстрой диагностики, лечения, реанимации.

Ключевые слова: хирургические пациенты, тромбоз легких, система гемостаза

Introducere. Hemostaza implică un ansamblu complex de procese biologice, la care participă într-o ordine cronologică, bine definită, o multitudine de factori (tisulari, vasculari, celulari, umorali), prezentând un mecanism de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice. [2,3]. Interacțiunea lor se desfășoară sub acțiunea unor mecanisme de reglare și de control, care au ca rezultat final un echilibru hemostatic. În condiții patologice apar dereglări ale hemostazei, severitatea cărora depinde de conținutul elementelor circulante sangvine și de factorii patologici predispozanți agresivi prezenți la bolnav [1,8]. Perturbările raportului normal dintre sistemul coagulant și anticoagulant

provoacă tulburări în hemostazie cu schimbări la nivelul vaselor de calibru mare, mediu și mai ales în microcirculație. Manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice pot fi traduse prin hemoragie, tromboză, tromboembolie, trombohemoragie sau coagulare intravasculară diseminată [2,5]. Aceste sindroame creează pentru medicul practician circumstanțe critice care solicită activități prompte, argumentate patogenetic, clinic, farmacologic. Complicațiile trombotice pulmonare reprezintă o patologie strâns intercalată între hemostază și elementele circulante sangvine; ele pot provoca numeroase și variate anomalii, afectând sistemul hemostatic în totalitate, cât și toate componentele celulare circulante [2,6,7]. De asemenea, al-

terările hemostazice influențează circulația sangvină pulmonară, de la stază pulmonară până la tromboembolism pulmonar și tromboză pulmonară cu rezultate dramatice. Sindromul de CID (sindrom de defibrinare, coagulopatie de consum) este o patologie gravă dobândită a hemostazei cu formarea difuză în patul vascular a microtrombilor și agregatelor celulare, care dezorganizează circulația periferică cu dezvoltarea trombohemoragiilor generalizate și a insuficienței poliorganice [2,3]. Sindromul de CID, fiind unul nespecific, este prezent în stările de șoc, stările septico-infecțioase și în toate stările terminale. Potențialul anticoagulant al organismului sănătos este programat cu siguranță sporită. Este cunoscut că concentrația factorilor coagulanți depășește necesitatea lor pentru coagulare normală de 2-100 ori. În pofida acestui fapt, sângele omului sănătos rămâne în stare fluidă, chiar când țesuturile și vasele sunt traumatate intens (operații, traumatisme, naștere etc.), formându-se trombi în locul impactului, neantrenând în proces tot sângele circulant [2,4]. Menținerea sângelui în stare fluidă, controlul vitezei activării factorilor de coagulare și interacțiunea dintre ei, înlăturarea trombilor fibrinici și trombocitari, care și-au îndeplinit funcția, intră în competența sistemului antitrombotic (anticoagulant) al sângelui, care participă la menținerea homeostazei hemostatice prin intermediul sistemelor anticoagulant și fibrinolitik [2,3].

Trombina poate contribui la sechestrarea neutrofilelor polimorfonucleare în plămân prin creșterea adezivității endoteliale. De obicei, starea fiziologică antitrombotică a suprafeței endoteliului luminal este schimbată cu o stare procoagulantă. Endotoxina acționează direct asupra metabolismului acidului arahidonic de la nivelul celulelor endoteliale, având ca rezultat creșterea nivelului de tromboxan A₂ și prostaglandinelor, care vor interveni și ele în procesele de vasoconstricție și agregare trombocitară, și, implicit, în ruperea echilibrului coagulării cu agravarea stării de hipercoagulare [2,5]. În afară de trombină, fibrină, un rol în generarea leziunilor celulare pulmonare îl au produșii de degradare ai fibrinei și monomerii solubili de fibrin, care sunt implicați direct în modificarea tonusului vascular și a permeabilității vaselor țesutului pulmonar, generând vasoconstricție consecutivă, ischemie și leziuni celulare pulmonare. Anticiparea diagnostică a perturbărilor hemostazice este recomandabil de a fi efectuată concomitent cu aprecierea factorilor predispozanți prezenți la bolnavii cu TEAP/TP [2,6].

Alterarea fibrinolizei endogene prin reducerea eliberării activatorului plasminogenului tisular (tPA), creșterea nivelelor inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI) sau ambele ar sta la baza apariției trombozei pulmonare cronice [2,7].

Scopul lucrării. evaluarea dereglărilor hemostazei la pacienții cu complicații trombotice pulmonare.

Material și metode. Studiul perturbărilor hemostazei a fost inițiat cu determinarea valorilor parametrilor acestui sistem la spitalizarea (depistarea) bolnavului cu TEAP/TP în dependență de cauza care a declanșat sindromul. În studiu au fost incluși 112 pacienți cu TEAP și 27 pacienți cu TP internați în Clinica Anesteziologie și Reanimatologie a SCR. Evaluarea stării sistemului hemostazic a fost realizată prin aprecierea datelor hemostaziogramei, care furnizează date despre starea hemostaziei trombocitare (cantitatea de trombocite), hemostaziei plasmatice (timpul de coagulare Lee White, APTT, indexul protrombinic, cantitatea de fibrinogen), sistemului fibrinolitik și anticoagulant (CFMS) și mecanismul antitrombotic.

Rezultate și discuții. Devierile mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular) la bolnavii chirurgicali cu TEAP și TP

Dezordinile hemostazice, determinate de procesele inflamatorii, decurg sub forme acute subcompensate și supracompensate de diseminare intravasculară. Posibilitatea evaluării acestor modificări hemostazice poate servi drept reper în efectuarea măsurilor de profilaxie și tratament ale complicațiilor tromboembolice și trombohemoragice. Acest moment a argumentat studierea statusului hemostazic la pacienții cu TEAP/TP. Timpul trombocitar reprezintă formarea trombusului alb, trombocitar în spațiul vascular periferic. Trombusul alb se formează prin aderarea trombocitelor la peretele vascular lezat și agregarea lor ulterioară. Agregarea plachetară poate fi accentuată sau inhibată în diverse stări patologice. Hemostazia primară a fost apreciată prin cercetarea numărului trombocitelor.

Caracteristica variației numărului de trombocite la pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare. Valori normale ale trombocitelor au fost întâlnite la 14,3% dintre pacienții chirurgicali care au dezvoltat TEAP, comparativ cu pacienții cu TP, la care nu s-au înregistrat valori normale ale trombocitelor. Trombocitoza relativă (360.000-500.000 mm³) a predominat la acești pacienți, la 59,8% pacienți cu TEAP și la 66,7% pacienți cu TP. Trombocitoză cu valori între 500.000-1.000.000 mm³ a fost prezentă la ambele categorii de pacienți în aceeași măsură. Valori ale trombocitelor mai mari de 1.000.000 mm³ au fost prezente la 5 (4,5±1,9%) pacienți cu TEAP și la 4 (12,1±5,7%) pacienți cu TP, care în antecedente au fost supuși splenectomiei.

Trombocitopenia relativă este o anomalie hematologică definită prin scăderea numărului de trombocite sub 180.000/mm³ și trombocitopenie absolută prin scăderea numărului de trombocite sub 100.000

mm³. Frecvența ei este estimată la 6/100.000 de locuitori/an, dintre care aproximativ 50% din cazuri sunt de natură imunologică, 20% sunt determinate de medicamente și aproximativ 10% sunt imputabile unei cauze infecțioase, celor congenitale le revine o pondere mai mică de 1%. Cauzele și mecanismele care produc trombocitopenie sunt diverse: prin deficit de producție de plăcuțe; prin scăderea duratei de viață a plăcuțelor; prin distrucție accelerată de medicamente, de transfuzii. Depleția trombocitară a fost prezentă la 5 (4,5±1,9%) pacienți cu TEAP și la 1 (3,0±1,3%) pacient cu TP. Menționăm, că tuturor bolnavilor cu deficit în mecanismul trombocitar li s-a administrat heparină nefracționată în doze relativ mari, mai ales celor cu TEAP. După părerea noastră, la acești bolnavi s-a dezvoltat trombocitopenie indusă de heparină tip I, deoarece până la administrarea de heparină numărul de trombocite era normal, iar trombocitopenia nu a evaluat sub valorile de 100.000. La întreruperea terapiei cu heparină nefracționată și trecerea la terapie anticoagulantă cu heparine cu moleculă mică trombocitele au revenit la valori normale. Bolnavii cu TEAP/TP au avut anamneza hematologică și imunologică neagravată, iar trombocitopenia la ei putea fi de origine medicamentoasă și/sau infecțioasă. În spectrul de medicamente administrate bolnavilor la care s-a determinat trombocitopenie au fost prezente heparina nefracționată, diuretice de ansă, antibiotice (vancomicină, gentamicină, peniciline etc.), benzodiazepine (diazepam), opioide (morfină), aspirină, preparate care pot induce trombocitopenii severe.

Devierile mecanismului plasmatic (secundar, macrocircular) la bolnavii cu TEAP/TP. Mecanismul plasmatic cuprinde ansamblul fenomenelor de coagulare ce se desfășoară în decurs de 5-7 min. de la producerea leziunii. Este un proces enzimatic complex, prin care fibrinogenul solubil se transformă într-o rețea de fibrină unde se fixează elementele figurate ale sângelui. Consecința acestor procese este formarea trombusului de fibrină care se retractă ulterior. Interferențele patologiei severe pulmonare cu etapa plasmatică a hemostaziei se desfășoară multiplanic. Efectuarea timpului de coagulare a sângelui după Lee-White ne indică activitatea proceselor de formare a activatorilor protrombinei. Simplitatea efectuării și importanța lui deosebită argumentează inițierea cercetării hemostaziei plasmatice cu determinarea acestui indice.

Datele rezultate din cercetarea timpului de coagulare după Lee-White ne reflectă unele legități în devierile timpului de coagulare la bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare: majoritatea dintre bolnavii cu TEAP (56,3±4,2%) și dintre pacienții (57,6±6,8%) cu TP au prezentat timpul de coagulare

mai mic de 8 min, constatând stare de hipercoagulare și doar la 5,4±2,2% dintre bolnavii cu TEAP și la 9,1±3,0% dintre cei cu TP s-au înregistrat stări de hipocoagulare manifestate prin prelungirea timpului de coagulare peste 13 min. (pacienți însoțiți de SIRS, pneumonii severe, complicații septice postoperatorii, în intervențiile chirurgicale toracice).

Analiza indicelui protrombinic a demonstrat predominarea protrombinemie mai mare de 76% la 86 (76,8±3,3%) de pacienți chirurgicali cu TEAP și la 23 (69,7±7,3%) de pacienți chirurgicali cu TP. Valori mai mici de 75% au fost prezente la 22,3±4,1% dintre pacienții chirurgicali cu TEAP și la 30,3±5,2% dintre pacienții chirurgicali cu TP, care au putut fi argumentate prin consum excesiv din cauza existenței unui proces inflamator preexistent și prin administrarea de heparină în bolus la debutul simptomatologiei.

Timpul de tromboplastină parțial activată este cel mai sensibil test ce reflectă calea intrinsecă a coagulării, care indică prezența sau absența perturbărilor de coagulare. Este un test înalt standardizat al coagulării, sensibilă doar la defectele plasmatice ale coagulării, în special deficit de F. XII, F. XI, F. IX, F. VIII și exces de anticoagulante în plasmă.

Studiul valorilor APTT-ului la pacienții cu stări de hipercoagulare a demonstrat afectarea căii intrinseci a coagulării. Astfel, un timp scurt de tromboplastină parțial activată (<26 sec) a fost prezent la ambele grupuri de pacienți, reprezentând 52,7±4,6% dintre pacienții chirurgicali cu TEAP și 63,6±7,1% dintre pacienții chirurgicali cu TP (p<0,001). Valori normale (26-36 sec) a APTT-ului a fost prezentă la 41 (36,6±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 8 (24,2±7,4%) pacienți cu TP. Valori prelungite ale APTT-ului (>36 sec) au fost prezente la 12 (10,7±3,0%) pacienți cu TEAP și la 4 (12,1±3,4%) pacienți cu TP, argumentate prin administrarea intravenoasă în exces de heparină.

Determinarea timpului de trombină permite aprecierea etapei definitive de coagulare (transformarea fibrinogenului în fibrină). Timpul de trombină, astfel, depinde de concentrația de fibrinogen, de proprietățile lui și de prezența în sânge a inhibitorilor trombinici (heparina, AT-III). Cauzele de prelungire a timpului de trombină sunt afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, sindromul CID și alte stări patologice ce sunt însoțite de fenomenul de paracoagulare cu dereglarea proceselor de polimerizare a fibrinei și de creșterea concentrației în sânge a produșilor de degradare a fibrinei, de afecțiuni severe ale parenchimului hepatic, de fibrinoliza acută, creșterea concentrației plasmatice a inhibitorilor plasmatice (AT-III, heparina). Determinarea TT este utilizată pentru controlul tratamentului cu heparină și fibrinolitice.

La pacienții chirurgicali incluși în studiu a fost depistată scurtarea TT sub 8 secunde la 13 (11,6±3,2%) pacienți cu TEAP și la 2 (6,1±2,4%) pacienți cu TP, mai frecvent de 1,9 ori la pacienții cu TEAP. Valori normale ale TT au fost înregistrate aproximativ în același procent la ambele grupuri de pacienți – la 39 (34,8±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 12 (36,4±5,6%) pacienți cu TP. Prelungirea TT a prevalat la ambele grupuri cu o diferență nesemnificativă de 1,1 ori în detrimentul pacienților cu TEAP. Prelungirea severă a TT peste 41 de secunde a fost întâlnită la 11 (9,8±3,0%) pacienți cu TEAP și la 3 (9,1±3,0%) pacienți cu TP.

Fibrinogenul este un factor-cheie în formarea cheagului definitiv. Sub influența trombinei fibrinogenul se transformă în fibrină. Polimerizarea monomerilor de fibrină are loc în prezența cantităților mari de trombină. Valorile lui în sângele circulant pot indica diverse stări patologice cu repercusiuni asupra aparatului hemostazic. Concentrația plasmatică a fibrinogenului la un om sănătos este de 2-4 g/l. Hipofibrinogenemie a fost înregistrată la 3 (2,7±1,6%) pacienți cu TEAP și la 1 (3,0±1,7%) pacient cu TP, pacienți care au prezentat sindrom de CID, cu hepatite cronice și tumori. Valori normale ale fibrinogenului plasmatic au fost prezente la 13 (11,6±3,1%) pacienți, cu o diferență nesemnificativă de 3,5% în favoarea pacienților cu TP. Valori crescute ale fibrinogenemiei au fost înregistrate la 96 (85,7±1,8%) pacienți cu TEAP și la 27 (81,8±7,7%) pacienți cu TP.

Dimerii D. În cursul procesului de degradare a cheagului de fibrină sub influența plasminei sunt generate fragmente care conțin dimeri D și sunt considerați markeri al stării de hipercoagulabilitate și al fibrinolizei endogene. Testul are valoare predictivă negativă pentru TVP și TEAP în sensul că obținerea unui rezultat negativ la pacienții suspecți de aceste afecțiuni exclude prezența acestora în 85-91% de cazuri. Nivelele dimerilor D sunt crescute la pacienți cel puțin o săptămână postoperatorie, fiind crescute, de asemenea, la pacienții cu infarct miocardic, septicemie, cancer, sarcină și pot fi pozitive în orice boală sistemică. La persoanele care au o boală sistemică acută coexistentă acest test diagnostic nu este concludent în stabilirea diagnosticului de TEAP/TP.

Determinarea dimerilor D plasmatici a fost efectuată la 83 de pacienți chirurgicali care au dezvoltat complicații trombotice pulmonare. Valori pozitive (>500 ng/ml) au fost prezente la 59 de pacienți, 45 de pacienți chirurgicali cu TEAP și 14 pacienți chirurgicali cu TP (RR = 3,2; 95% ÎI: 1,9169 – 5,3899).

Devierea mecanismului anticoagulant la pacienții chirurgicali cu TEAP/TP. Mecanismul anti-trombotic a fost studiat prin analiza sistemului anti-

coagulant reprezentat de antitrombina III și sistemul fibrinolitic reprezentat de prezența în sânge a complexilor fibrin monomeri solubili.

În condiții fiziologice permanent sunt situații, care „induc” procese de coagulare. Limitarea acestor procese este realizată cu ajutorul așa numitelor anticoagulante fiziologice, care fiind inhibitori naturali ai diferitor factori de coagulare, frânează coagularea sangvină inițiată. **Antitrombina III**, cofactor plasmatic al heparinei, joacă un rol-cheie, inactivând toți factorii coagulării: trombina (IIa), F. Xa, F. IXa, F. XIa, F. XIIa. Cu cât este mai activă AT-III cu atât este mai joasă activitatea trombinică restantă, cu atât mai lent se coagulează fibrinogenul, de care este legată această activitate. Unui procent de AT-III îi revine aproximativ 80% din toată activitatea anticoagulantă a plasmiei. De aceea determinarea acestui test are un rol clinic extrem de important.

Scăderea AT-III este observată în deficitul congenital (trombofilie hematogenă primară), în tromboze, tromboembolii și în sindromul CID. Deficitul de AT-III (congenital sau dobândit) este însoțit de stări trombotice severe, caracterizate prin tromboze recidivante ale vaselor magistrale ale membrilor și ale organelor interne, tromboembolia arterei pulmonare, infarctele ale diferitor organe. În acest caz activitatea anticoagulantă a heparinei, administrată parenteral, scade brusc datorită lipsei cofactorului – antitrombinei III.

Determinarea antitrombinei III în plasma pacienților cu TEAP și TP a demonstrat deficit la 46,4% dintre pacienți cu TEAP și la 69,7% dintre pacienți cu TP (p<0,01). Valori normale au fost prezente la 42 (37,5±4,6%) de pacienți cu TEAP și la 8 (24,2±4,7%) pacienți cu TP (p<0,01). Valori peste limita normală au fost depistate la 18 (16,1±3,6%) pacienți cu TEAP și la 2 (6,1±2,4%) pacienți cu TP (p<0,05).

Complecșii fibrin-monomeri solubili (CFMS) reprezintă complecși solubili de fibrin-monomeri cu fibrinogenul și cu produși de degradare fibrinogen/fibrină. În mod normal CFMS nu se determină. Apariția lor în plasmă denotă o dereglare a procesului de polimerizare a fibrin monomerilor. Produșii de degradare a fibrinogenului (PDF) sunt prezenți în mod normal în cantități neînsemnate ca o consecință a degradării fibrinei sub acțiunea plasminei. Creșterea concentrației de PDF este un semn de creștere a coagulării intravasculare sau de tromboze, tromboembolii masive, însoțite de activarea sistemului fibrinolitic.

Prezența CFMS a fost evidențiată la toți pacienții chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare. Valori de 5-8 ng/ml au fost prezente la 19 (17,0±4,0%) pacienți cu TEAP și la 19 (57,6±6,8%) pacienți cu TP, adică de 2 ori mai des la pacienții cu TP, demonstrând un sindrom de CID local pulmonar (p<0,01).

Activitate fibrinolică exagerată, prelungită a fost prezentă la peste 81% dintre pacienți chirurgicali care au prezentat atât TEAP cât și TP. Valori normale ale activității fibrinolitice au fost prezente doar la 21 (18,7±3,8%) de pacienți chirurgicali cu TEAP și la 3 (9,1±3,0%) pacienți chirurgicali cu TP.

Concluzii

1. Bolnavii chirurgicali cu complicații trombotice pulmonare prezintă dezordini cantitative și calitative în statusul hemostazic, unde sunt afectate atât mecanismele de hemostazie parietovasculară, cât și cele trombocitare, plasmatice și anticoagulante.

2. La debutul complicațiilor trombotice pulmonare se atestă o stare de hipercompensare a mecanismului trombocitar manifestat prin trombocitoză și micșorarea timpului de sângerare.

3. Mecanismul plasmatic la debutul complicațiilor trombotice este activat, deținând un mare potențial procoagulant, ulterior decompensându-se și evoluind în sindromul de CID.

4. La declanșarea tromboemboliei arterei pulmonare sunt prezente semnele clinice și paraclinice caracteristice sindromului de CID în fazele inițiale (hipercoagulare). La pacienții cu tromboză pulmonară semnele clinice și paraclinice atestă decompensarea

mecanismelor pro- și antitrombotice, caracteristice sindromului de CID în fazele avansate.

Bibliografie

1. Antonescu D, Gherasim L, Tulbure D. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. *Medicină Internă*. București, 2007, nr. 5(1), pag. 23-39.

2. Cojocaru V. Dereglări hemostazice în stări patologice critice. Chișinău 2006.

3. Enache F, Stuparu M. Diagnosticul de laborator în hemostază, Editura ALL, București 1998.

4. Gherasim L, Tulbure D. Ghidul de diagnostic și tratament al tromboembolismului venos-varianta prescurtată. București 2007.

5. Gherasim L. *Medicină internă*. București: Editura Medicală, 1999, vol.2, pag. 920-955.

6. Manea P, Bădescu C, Ionescu S. Quo vadis tromboembolismul pulmonar?. *Arta Medica*, Chișinău, 2005, nr.2(11), pag. 21-24.

7. Marinescu Ș., Cafriță A. Stări patologice cu evoluție critică. Etiopatogenie, diagnostic, tratament actual. București 1996, pag. 72-79

8. Săndesc D, Bedreag O, Păpurică M. Protocoale de tratament în tromboembolism venos. În: Ghiduri practice de anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara: Mirton, 2006, pag. 30-45.