

32. Fiziopatologia echilibrului fluidocoagulant

Prof. univ. P. Cazacu

32.1. Hipercoagularea. Sindromul trombic

32.1.1. Tromboza

32.1.2. Sindromul trombic

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant

32.2.5. Sindroame hemoragice datorate activării exagerate a sistemului fibrinolitic

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

Echilibrul fluidocoagulant reprezintă o integralitate de procese fiziologice, care, pe de o parte, asigură fluiditatea sângelui (funcția de autoconservare), iar, pe de alta, preîntâmpină sau chiar stopează sângerarea din arborele vascular în caz de lezare a acestuia.

Echilibrul fluidocoagulant este asigurat de o diversitate de procese fiziologice și biochimice foarte complicate, dar, mai cu seamă, de funcționarea armonioasă a *hemostazei fiziologice, a sistemului anticoagulant și celui fibrinolitic.*

Hemostaza fiziologică reprezintă o complexitate de fenomene interdependente suprapuse în timp (adeziunea, agregarea reversibilă, agregarea ireversibilă, metamorfoza vâscoasă și coagularea propriu-zisă), ce realizează formarea cheagului cu sistarea sângerării.

Sistemul anticoagulant. Coagularea declanșată, fiind un proces fermentativ, ar trebui să asigure transformarea întregii cantități de fibrinogen în fibrină. Totuși, aceasta nu se întâmplă, datorită faptului că există sistemul anticoagulant cu inhibitorii săi reprezentați de antitrombochinaze, care împiedică formarea trombinei și de antitrombine, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină și totodată o transformă în formă inactivă, fapt ce împiedică procesul de constituire a cheagului în afara zonei leziunii vasului.

Sistemul fibrinolitic reprezintă o totalitate de reacții, care participă la dizolvarea surplusului de cheag (polimerului insolubil de fibrină), devenit inutil după stoparea hemoragiei. De menționat că sistemul fibrinolitic nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrității vaselor (în acest loc fibrinoliza este blocată), mai mult decât atât, concomitent cu finisarea procesului de coagulare, are loc dizolvarea surplusului de fibrină, ce limitează astfel răspândirea formării cheagului în întreaga circulație sanguină.

Aceste procese biochimice, reprezentând „cascade enzimatice” antagoniste, cu participarea diversilor factori celulari, tisulari și moleculari, specifici și nespecifici, cu acțiune catalizatorică, activatorie și inhibitorie, se desfășoară în mod continuu, la un nivel cantitativ perfect echilibrat, realizând echilibrul fluidocoagulant.

De menționat că hemostaza și fibrinoliza în condiții fiziologice au un caracter protector. Temporar poate predomina unul dintre aceste 2 procese, pentru ca ulterior să predomină celălalt cu reechilibrarea raportului normal dintre ele. De ex., răspunsul hemostatic la un traumatism vascular sau cel trombolitic la formarea unui microtrombus.

Hemostaza fiziologică include *hemostaza primară*, la care iau parte vasele și trombocitele, realizând stoparea temporară a sângerării prin intermediul formării trombusului plachetar parietal ireversibil și *prin hemostaza secundară sau coagularea propriu-zisă*, efectuată de factorii plasmatici ai coagulării.

Hemostaza primară reprezintă prima etapă în procesul trombogenezei. Cauzele principale sunt: lezarea integrității peretelui vascular, modificările fizico-chimice ale sângelui și încetinirea curentului sanguin.

Această etapă dinamică include așa-numitul *mecanism* sau "*timpul vasculoplachetar*", care realizează stoparea sângerării din vasele microcirculatorii.

Mecanismul vascular începe cu leziunea apărută la nivelul peretelui capilar, care produce în mod reflex *spasmarea* acestuia, mediată de mediatorii vasoactivi (serotonină, adrenalină, noradrenalină) cu încetinirea circulației în această zonă secționată, fapt ce favorizează reducerea lumenului vascular cu diminuarea debitului sanguin și încetinirea circulației sanguine – condiții necesare pentru blocarea sângerării. Imediat după spasmul vascular se include *mecanismul plachetar* cu declanșarea adeziunii trombocitelor la colagenul descoperit în locul leziunii peretelui capilar. Întrucât ambele mecanisme sunt succinte și intercalate, în unele surse literare se descriu ca un singur mecanism – *mecanismul vasculoplachetar*, caracterizat prin adeziunea și agregarea plachetară.

Adeziunea – capacitate a plachetelor de a se alipi la suprafețe străine (la colagen). În primul rând, aceasta se datorește faptului că în locul leziunii colagenul își schimbă potențialul electric, în al doilea rând, glicozil transferaza de pe suprafața membranei plachetare se unește cu grupele glicozile nesaturate ale colagenului (se instalează mecanismul biochimic al adeziunii plachetare). De menționat că adeziunea plachetară poate fi eficientă numai în prezența factorului Willebrand (o parte din molecula proteică complexă a f.VIII plasmatic). În rezultatul adeziunii, are loc intensificarea activității fosfolipazei plachetare, care produce eliberarea *acidului arahidonic* din fosfolipidele membranei trombocitare. Prin intermediul ciclooxigenazelor plachetare, acidul arahidonic se transformă în endoperoxizii PGG_2 și PGH_2 , care, la rândul lor, formează prostaglandinele PGE_2 , PGD_2 , prostaciclina (PGI_2) și tromboxanii TxA și TxB . PGG_2 excită elementul contractil al plachetei (trombostenina). În urma contracției trombosteninei, se produce *prima ieșire plachetară* cu eliberarea din plachete a PGG_2 , corpiilor denși ce conțin ADP, factorului plachetar (Fp_4) etc., care, la rândul lor, inițiază procesul de agregare plachetară.

Agregarea. Sub acțiunea ADP, PGG₂, PGF₂, tromboxanei A₂, Fp₄ și Fp₁, trombocitele se alipesc treptat între ele, formând un cheag plachetar parietal, procesul fiind denumit *agregare primară reversibilă* (fig. 32.1a, 32.1b).

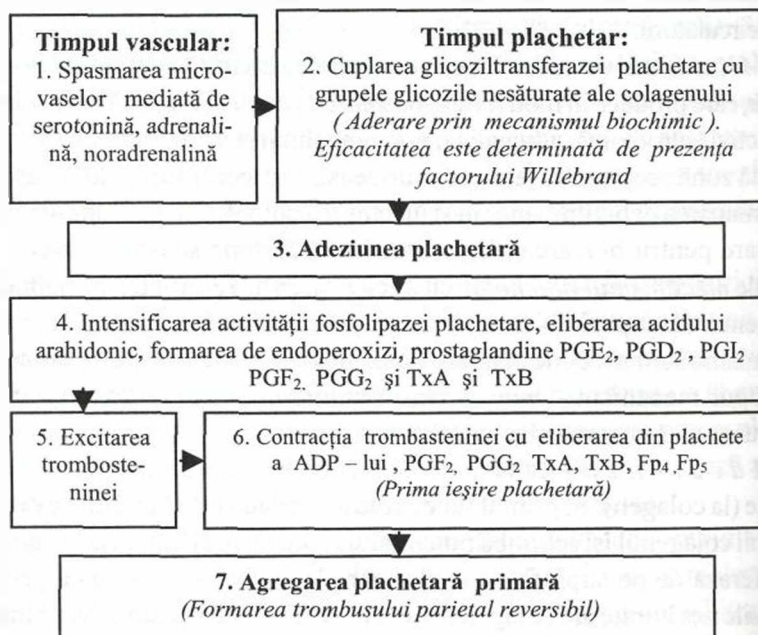


Fig. 32.1a. Dinamica hemostazei primare (Formarea trombusului parietal reversibil).

În rezultatul agregării primare, are loc o serie de modificari fizico-chimice ale trombocitelor, cunoscute sub denumirea de *metamorfoză vâscoasă plachetară*, caracterizată prin formarea de pseudopode, prin dezintegrări, agregări și formări de conglomerate ale trombocitelor, la care participă și o mică cantitate de trombină formată pe calea extrinsecă, procesul fiind denumit *agregare secundară* cu formarea de *tromb alb parietal ireversibil*. Mai mult decât atât, *metamorfoza vâscoasă* conduce la mărirea foarte pronunțată a permeabilității membranei plachetare cu pătrunderea excesivă a Ca²⁺

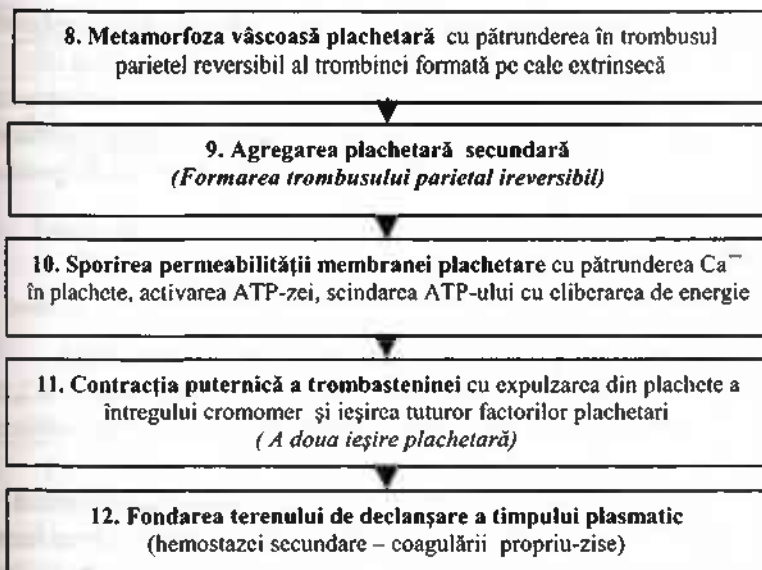


Fig. 32.1b. Dinamica hemostazei primare
(Formarea trombusului parietal ireversibil).

plasmatic în plachete, conducând la activarea ATP-zei cu scindarea ATP-lui și eliberarea de energie. Toate acestea induc o contracție puternică a trombosteninei, în urma căreia are loc expulzarea din plachetă a întregului cromomer cu ieșirea tuturor factorilor plachetari: $Fp_1, Fp_2, Fp_3, Fp_6, Fp_7, Fp_8, Fp_9$, procesul fiind denumit *a doua ieșire plachetară*. Aceasta din urmă constituie *atmosfera plachetară* – factor necesar pentru declanșarea următoarei etape a hemostazei – *coagulării propriu-zise sau "timpului plasmatic"*, denumită și *hemostaza secundară*.

Hemostaza secundară (mecanismul plasmatic) sau coagularea fermentativă propriu-zisă include următoarele faze:

- a) activarea tromboplastinei,
- b) transformarea protrombinei în trombină sub acțiunea tromboplastinei,
- c) transformarea fibrinogenului în fibrină sub acțiunea trombinei.

Activarea tromboplastinei (a) și transformarea protrombinei în trombină (b) sub acțiunea tromboplastinei se realizează pe două căi:

– *calea extrinsecă* – calea mai rapidă de activare a tromboplastinei, care durează (30–40 secunde). Ea cuprinde următoarele procese enzimatic:

1) f. III + f. VII + cefalina + ionii de Ca^{++} = PI-1 (produsul intermediar - I);

2) PI-1 \longrightarrow f.X = f. Xa;

3) f. Xa + cefalina = PI-2 (produsul intermediar - 2);

4) PI-2 + f. V = Tromboplastina activă;

5) Tromboplastina activă transformă protrombina în trombină.

Astfel, complexul format din factorul Xa, V, + cefalina + Ca^{++} , nu e altceva decât o cantitate redusă de tromboplastină activă (*protrombinază*), generată pe această cale.

Sub acțiunea acestei cantități reduse de tromboplastină activă, din protrombină se formează și o mică cantitate de trombină în zona leziunii vasculare, determinând astfel metamorfoza vâscoasă a trombocitelor cu formarea *trombului alb parietal ireversibil*.

Așadar, trebuie menționat că *trombina* formată pe calea extrinsecă practic nu ia parte la transformarea fibrinogenului în fibrină, ultima fiind realizată pe calea intrinsecă. (fig. 32.2.)

– *calea intrinsecă* – calea de activare a tromboplastinei, care decurge cu mult mai încet (5–10 minute), întrucât ea reprezintă o suită de procese enzimatic catalizate în cascadă. Mecanismul de activare a factorului X și formarea tromboplastinei active pe această cale se realizează cu participarea factorilor plasmatici XII, XI, IX, VIII, V, F_{3p} și ionii de Ca^{++} . Ea cuprinde următoarele procese enzimatic:

1) f. XIIa + f. XI + F_{3p} + f. Fletcher + f. Fitzgerald = PAC (produsul activării de contact);

2) PAC \longrightarrow f. IX = f. IXa;

3) f. IXa + f. VIII = PI-1 (produsul intermediar - I);

4) PI-1 \longrightarrow f. X = f. Xa;

5) f. Xa + F_{3p} = PI-2 (produsul intermediar - 2);

6) PI-2 + f. V = Tromboplastina activă (*protrombinaza*).

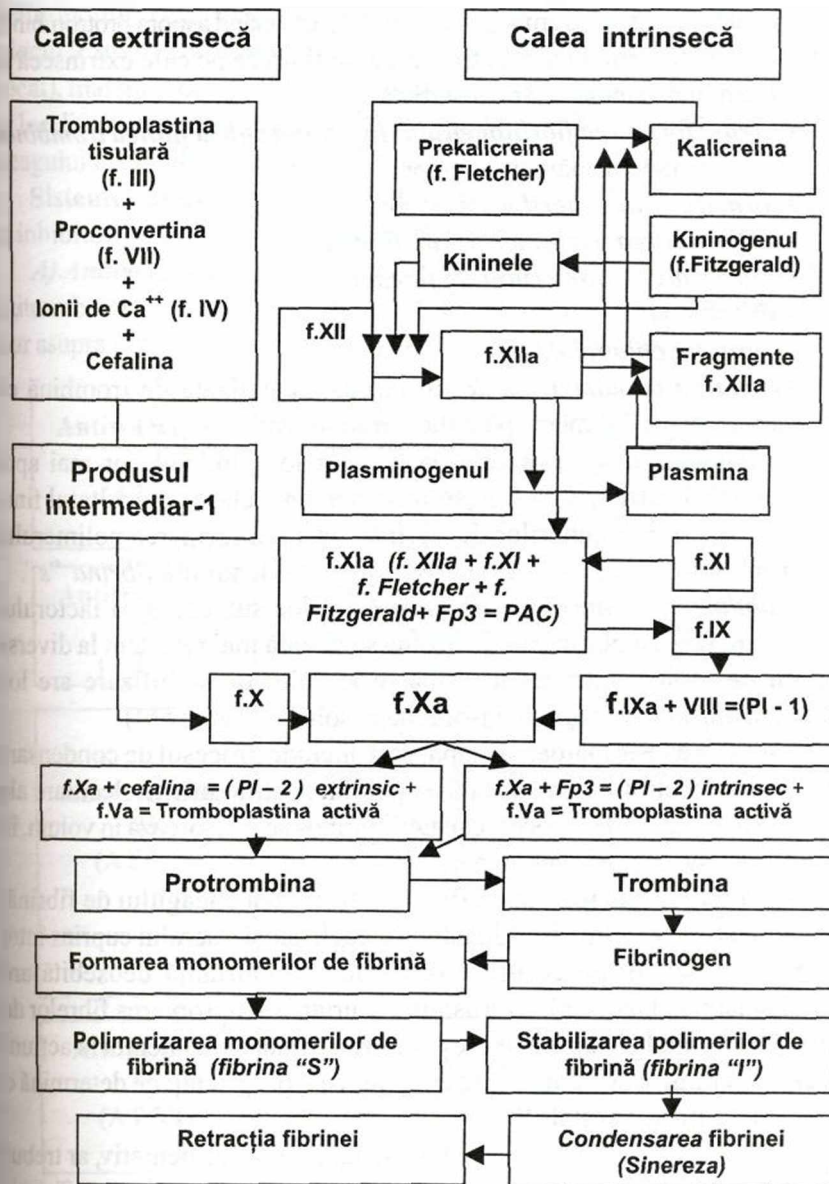


Fig. 32.2. Dinamica hemostazei secundare.

Pe calea intrinsecă, tromboplastina activă, acționând asupra protrombinei, o transformă în 2 molecule de trombină, în timp ce pe cale extrinsecă se formează numai 0 moleculă de trombină.

c) Transformarea fibrinogenului în fibrină sub acțiunea trombinei.

Procesul cuprinde următoarele etape:

- formarea monomerilor de fibrină;
- polimerizarea monomerilor de fibrină;
- stabilizarea polimerului de fibrina;
- sinereza și
- retracția cheagului.

Formarea monomerilor de fibrină este catalizată de trombină cu eliminarea a patru fragmente peptidice (fibrinopeptizii A și B).

Polimerizarea se realizează la început longitudinal, iar mai apoi transversal cu participarea F_{5p} (serotoninei plachetare). Rezultatul final al polimerizării monomerilor de fibrină constă în formarea polimerului de fibrină solubilă în soluția de uree 5M, fiind denumită fibrina "s".

Stabilizarea polimerului de fibrină are loc sub acțiunea factorului XIIIa, care face ca polimerul de fibrină să devină mai rezistent la diverse acțiuni mecanice, întrucât în urma procesului de stabilizare are loc formarea fibrinei "i" (fibrină insolubilă în soluția de uree 5M).

Sinereza este următoarea etapă, care include procesul de condensare a fibrinei prin eliminarea treptată a apei din spațiile intermoleculare ale gelului. În urma acestui proces, cheagul fibrinos se micșorează în volum, în schimb, devine mai omogen și mai rezistent.

Retracția reprezintă etapa finală în formarea cheagului de fibrină, caracterizată prin eliminarea nu numai a apei, dar și a serului cuprins între fibrele fibrinei. În procesul de retracție o importanță deosebită are trombostenina plachetară, care asigură scurtarea și apropierea fibrelor de fibrină, atribuind cheagului o creștere pronunțată a rezistenței la acțiuni mecanice chimice și chiar la cele enzimatică – proprietăți ce determină o hemostază eficientă și stabilă.

Astfel, coagularea declanșată, fiind un proces fermentativ, ar trebui să asigure transformarea întregii cantități de fibrinogen în fibrină. Totuși, aceasta nu se întâmplă, datorită faptului că există sistemul anticoagulant și

cel fibrinolitic, care, mai întâi de toate, nu limitează realizarea hemostazei în locul leziunii integrității vaselor (în acest loc sistemul fibrinolitic este blocat), mai mult decât atât, îndată după finisarea procesului de coagulare are loc dizolvarea surplusului de fibrină, limitând astfel răspândirea formării cheagului în circulația sanguină.

Sistemul anticoagulant cuprinde anticoagulanții primari și un șir de inhibitori ai procesul de coagulare.

A) Anticoagulanții primari sau circulanți sunt: antiprotrombinaza și antitrombinele. Antiprotrombinaza este unică în sânge și acționează specific doar asupra tromboplastinei active, iar antitrombine sunt 4 (fig. 32.3).

<p>Antitrombina I (AT I)</p>	<p>Reprezintă fibrina propriu-zisă, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină, transformând-o în forma inactivă, ceea ce împiedică formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.</p>
<p>Antitrombina II (AT II)</p>	<p>Reprezintă un complex ireversibil cu trombina, inactivând acțiunea acesteia. AT II constituie o proteină plasmatică ce formează aproximativ 25% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei.</p>
<p>Antitrombina III (AT III)</p>	<p>AT III reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei. În cazul în care AT III acționează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezența heparinei procesul de inactivare e practic momentan. AT III este denumită și cofactorul I al heparinei. AT III posedă acțiune inhibitorie și asupra factorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei și plasminei.</p>
<p>Atitrombina VI (AT VI)</p>	<p>Corespunde produșilor degradării fibrinei (PDF), care formează polimeri anormali, împiedică formarea tromboplastinei active, inhibă acțiunea plachetelor, aderarea, agregarea plachetară și polimerizarea monomerilor de fibrină.</p>

Fig.32. 3. Anticoagulanții primari sau circulanți.

1. **A n t i t r o m b i n a I (AT I)** reprezintă fibrina propriu-zisă, care, după formarea cheagului, adsoarbe restul de trombină, transformând-o în formă inactivă, împiedicând formarea trombusului în afara zonei afectate a vasului.

2. **A n t i t r o m b i n a II (AT II)** reprezintă o proteină plasmatică ce formează un complex ireversibil cu trombina, inactivând acțiunea acesteia. AT II, constituie aproximativ 25% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei).

3. **A n t i t r o m b i n a III (AT III)** reprezintă principala proteină plasmatică în mecanismul de inactivare a trombinei. Ea constituie 75% din toată acțiunea antitrombinică a plasmei. În cazul în care AT III acționează de sine stătător, procesul de inactivare a trombinei se produce încet, iar în prezența heparinei procesul de inactivare e practic momentan, de aceea AT III este denumită și cofactor al heparinei.

Mecanismul de inactivare a trombinei prin intermediul AT III constă în formarea unui complex ireversibil dintre molecula de trombină și cea a AT III. Acest proces ireversibil este datorat legăturii chimice între centrul activ al trombinei – *serină* și centrul activat al AT III – *arginină* (activarea este produsă de heparină). De menționat că heparina posedă și o acțiune inhibitoare asupra procesului de adeziune a plachetelor prin intermediul măririi potențialului negativ al acestora, fapt ce conduce la o întârziere, la o încetinire a timpului vasculoplachetării. AT III posedă o acțiune inhibitorie și asupra factorilor plasmatici ai hemostazei: VII, IX, X, XI, XII, kalicreinei și plasminei. (fig. 32.4.)

4. **A n t i t r o m b i n a IV (AT IV)** corespunde produșilor degradării fibrinei (PDF), care, acționând asupra monomerilor de fibrină, conduce la blocarea polimerizării acesteia, împiedică transformarea fibrinogenului în fibrină, formează polimeri anomali, inhibă aderarea la agregarea plachetară.

B) Antifactorii reprezintă niște inhibitori patologici, formați ca rezultat al mecanismelor imune. De ex., antifactorul VIII și antifactorul IX constatați, respectiv, în hemofilia A și B. Acești antifactori se pot forma în urma transfuziilor repetate, îndelungate de concentrate plasmaticice cu F VIII sau IX. Antifactorii pot fi și:

- inhibitorii activării protrombinazei (*antifactorii XII, XI, IX, VIII, VII*);

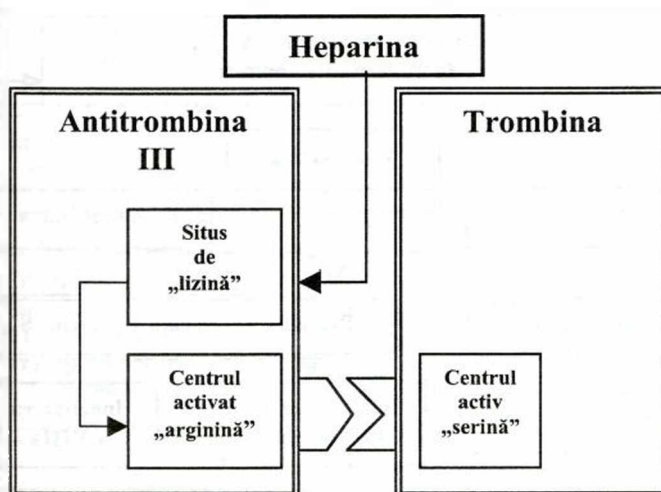


Fig. 32.4. Mecanismul de inactivare a trombinei.

- inhibitorii activării protrombinei (*antifactorii V, X*);
- inhibitorii transformării fibrinogenului în fibrină etc.

Sunt determinați și antifactori la tromboplastină, la F III, F IX, XII, XIII etc. Acțiune anticoagulantă posedă și așa-numita proteina-C, care deprimă activitatea factorilor plasmatici (V și VIII) (fig. 32.5).

Sistemul fibrinolic. Fibrinoliza poate fi fiziologică și patologică.

Fibrinoliza fiziologică este un proces fiziologic, declanșat de fibrinogeneza fiziologică strict localizată cu disoluția cheagului și degradarea enzimatică a surplusului de fibrină, finalizând astfel procesul de hemostază fiziologică.

Fibrinoliza patologică reprezintă o generalizare a reacției fibrinolitice, apărută în urma invadării organismului cu activatori, în condițiile în care mecanismele inhibitoare devin insuficiente atât cantitativ, cât și calitativ. Astfel, plasmă circulantă își exercită foarte pronunțat activitatea enzimatică, determinând apariția unui sindrom proteolitic deosebit de grav.

Componentul principal al sistemului fibrinolic este *plasmina* (fibrinolizina), dotată cu o puternică acțiune de hidrolizare asupra fibrinogenului și fibrinei, asupra factorilor de coagulare V, VIII, IX și protrombinei.

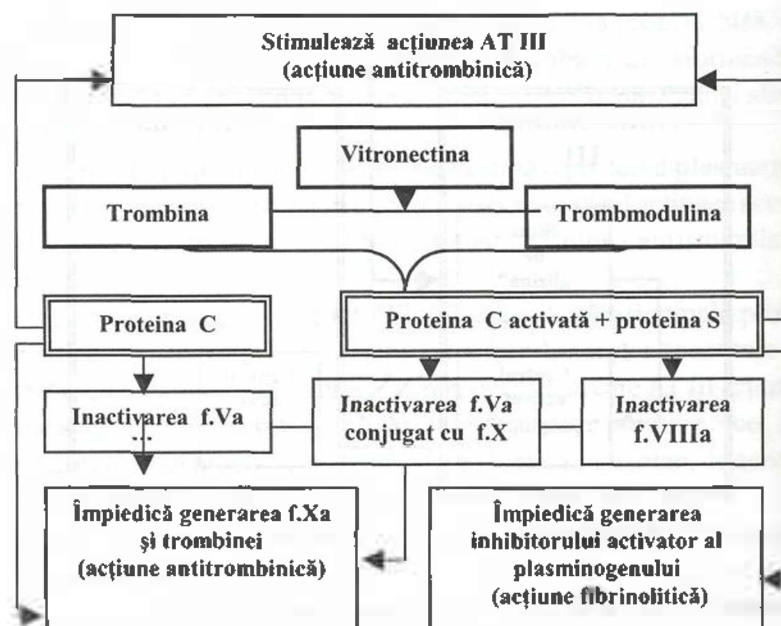


Fig. 32. 5. Acțiunea proteinei C și S.

Plasmina se formează din precursorul inactiv al plasmei (*plasminogenul*) sub acțiunea activatorilor tisulari și celor plasmatici.

Activatori plasmatici pot fi: f.XIIa, urochinaza, streptochinaza și C1q.

Activatorii tisulari ai sistemului fibrinolitik sunt prezenți în toate țesuturile, dar într-o cantitate mai mare se constată în uter, rinichi, prostată, plămâni, ganglionii limfatici. Sursa principală de fibrinogenaze este endoteliul vascular.

Inhibitorii procesului de fibrinoliză sunt antifibrinokinazele, inhibitorii proteazelor (contricalul), precum și complexul heparină-antitrombină. Procesul fibrinolizei cuprinde două etape:

- a) activarea plasminogenului prin conversiunea lui în plasmina activă și
- b) degradarea proteolitică a fibrinei.

a) **Activarea plasminogenului** cu declanșarea procesului de fibrinoliză poate fi cauzată de: stresul fizic și psihic, hipoxia și necroza celulară și tisulară, staza venoasă, traumatismele vasculare, toate stările însoțite de o hipersecreție de catecolamine, mediatori chimici, amine biogene etc. (fig. 32.6),

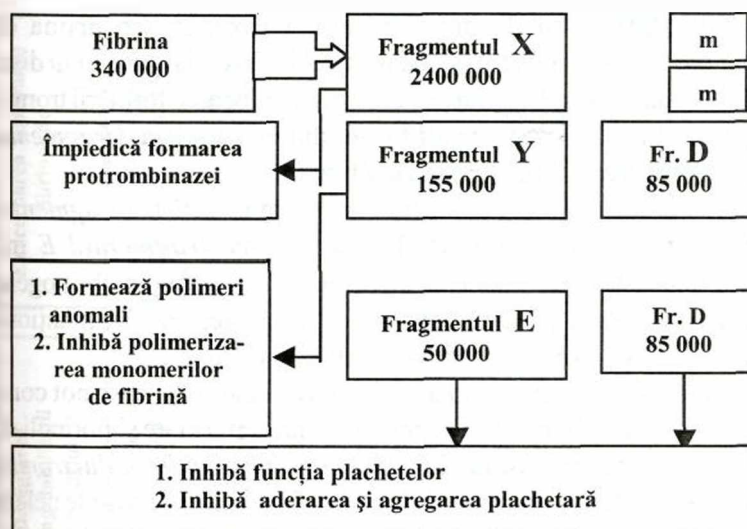


Fig. 32.6. Producții de degradare a fibrinei și acțiunea lor.

b) Degradarea fibrinei are loc prin intermediul acțiunii plasminei asupra moleculei de fibrină sau de fibrinogen, degradând-o într-o serie de polipeptizi, denumiți produși de degradare ai fibrinei (PDF).

Procesul de dezintegrare a fibrinei parcurge 3 etape.

În prima etapă, de la fibrină se desprind două segmente mici din lanțul α și două segmente din lanțul β . Rămâne un segment mare denumit fragmentul X.

În etapa a II-a, de la fragmentul X se desprinde fragmentul D și rămâne fragmentul Y.

În etapa a III-a, de la fragmentul Y se desprind fragmentele E și D.

Astfel, dintr-o moleculă de fibrinogen consecutiv se formează cinci fragmente (X, Y, E, 2D), denumite *producții de degradare ai fibrinei* (PDF).

Este demonstrat faptul că activarea moderată a sistemului fibrinolitik totdeauna este însoțită de o intensificare a procesului de coagulare. Dacă însă are loc o activare pronunțată și de lungă durată a activității fibrinolitice, aceasta din urmă, dimpotrivă, produce o hipocoagulare pronunțată. Acest mecanism este foarte complicat și se referă la toate fazele procesului de coagulare.

De ex., produsul de dezintegrare a fibrinei din prima etapă (*fragmentul X*) împiedică formarea protrombinazei, iar *plasmina* distruge factorii plasmatici V și VIII, fapt ce conduce la blocarea formării trombinei.

Produsul de dezintegrare a fibrinei din etapa a II-a (*fragmentul Y*) inhibă transformarea fibrinogenului în fibrină.

Produșii de dezintegrare a fibrinei din etapa a III-a – *fragmentele D* inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină, *fragmentul E* inhibă agregarea plachetară, iar *plasmina* are acțiune litică și asupra fibrinogenului, fapt ce în ansamblu împiedică toate fazele trombogenezei. De menționat că fragmentele X și Y sunt mai active decât D și E (*fig. 32.7*).

În condiții patologice, sub acțiunea diverselor cauze, se pot constata următoarele dezechilibre între procesele de fibrinoformare și fibrinoliză:

a) declanșarea procesului de *hipercoagulare*, *sindromului trombotic*, cu formarea sporită de fibrină (trombusul se formează și în vasele nelezate);

b) declanșarea *sindroamelor hemoragice*, apărute ca rezultat al procesului de *hipocoagulare* (trombusul nu se formează și sângerarea nu se oprește), sau ca rezultat al *fibrinolizei secundare* (trombul format ușor este distrus și sângerarea se restabilește);

c) asocierea paradoxală a trombozelor și hemoragiilor, cu declanșarea *sindromului trombohemoragic*, este denumit și *coagulopatie prin consum* sau *coagularea intravasculară diseminată (CID)*.

32.1. Hipercoagularea. Sindromul trombotic

Starea de hipercoagulabilitate se produce prin mai multe mecanisme:

a) *creșterea concentrației de procoagulanți în sânge* (de ex., se atestă în diverse patologii însoțite de concentrații mari în sânge a catecolaminelor și glucocorticoizilor, care, la rândul lor, pot conduce la sporirea sintezei de fibrinogen și protrombină.

Se constată și în septicemie, în sindromul comprimării îndelungate a țesuturilor moi, în combustii masive cu ieșirea abundentă a tromboplastinei tisulare sau în stările însoțite de hemoconcentrație prin creșterea numărului de trombocite și ieșirea din acestea a factorilor plachetari;

b) *surplusul de activatori ai factorilor coagulării*, apărut de ex., în caz de șoc, septicemie, combustii etc.;

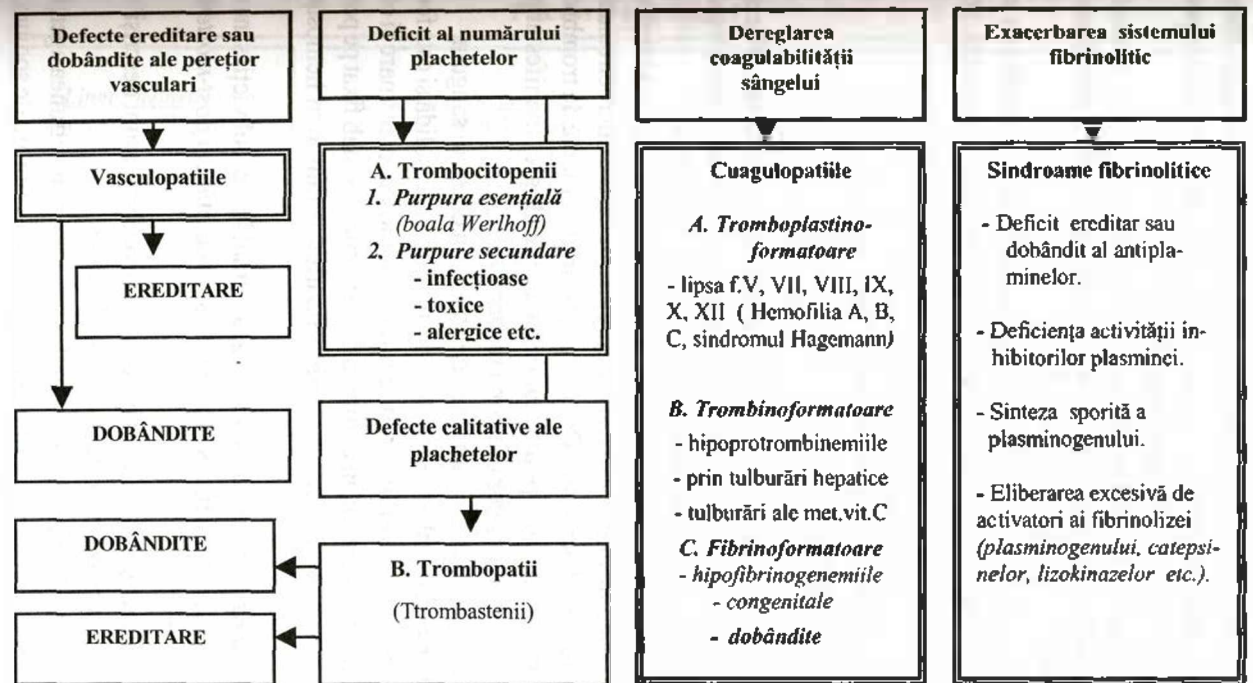


Fig. 32.7. Verigile patogenetice ale hipocoagulării.

c) *reducerea concentrației sau oprimarea activității anticoagulanților* (de ex., deficitul antitrombinci III, proteinei C și S, apărut în insuficiența hepatică, deficitul de heparină în hiperlipoproteinemii etc.);

d) *reducerea concentrației sau oprimarea activității factorilor fibrinolitici* (de ex., deficitul de plasminogen sau surplusul de antiplasmine, care inhibă procesul fibrinolitic). (fig. 32.8)

E știut faptul că în condiții fiziologice există un echilibru foarte fin între sistemul hemostatic, pe de o parte, și cel fibrinolitic și anticoagulant, pe de altă parte.

Dezechilibrul între aceste procese conduce la:

- instalarea *trombozei (sindromul trombotic)*, sau
- la apariția diverselor *sindroame hemoragice*.

32.1.1. Tromboza

Tromboza reprezintă un proces fiziologic, caracterizat prin formarea în timpul vieții pe pereții vaselor sanguine și ai cordului a unui conglomerat solid din elementele figurate ale sângelui și din fibrina stabilă.

Permanent, în organism are loc formarea de microtrombi, ca un proces compensator orientat spre stoparea hemoragiei din vasele microcirculatorii, fără a obtura lumenul acestora. Dacă, însă, formarea locală de trombi este excesivă, atunci tromboza poartă un caracter patologic, manifestat prin obturarea cu trombi a vaselor din zona respectivă.

Nu trebuie de confundat noțiunea de tromb cu cheagul sanguin.

În primul rând, trombul reprezintă o formațiune mai solidă și este foarte bine fixat pe peretele vasului, fiind rezultatul hemostazei primare și celei secundare. Cheagul sanguin, în comparație cu trombul, e slab fixat pe pereții vaselor sau se mișcă liber în vase, fiind rezultatul numai al hemostazei secundare.

În al doilea rând, trombul se formează numai în timpul vieții și numai în vasele sanguine, iar cheagul se formează și în cavități, și *post-mortem*, și *in vivo*, și *in vitro*.

Etiologia și patogenia. Factorii cauzali ai trombozei sunt descriși încă în secolul trecut sub așa-numita *triada lui Virchow*.

1) *Leziunea endoteliului vascular.* Se produce sub acțiunea agenților fizici (trauma mecanică, curentul electric), chimici (clorura de sodium, de

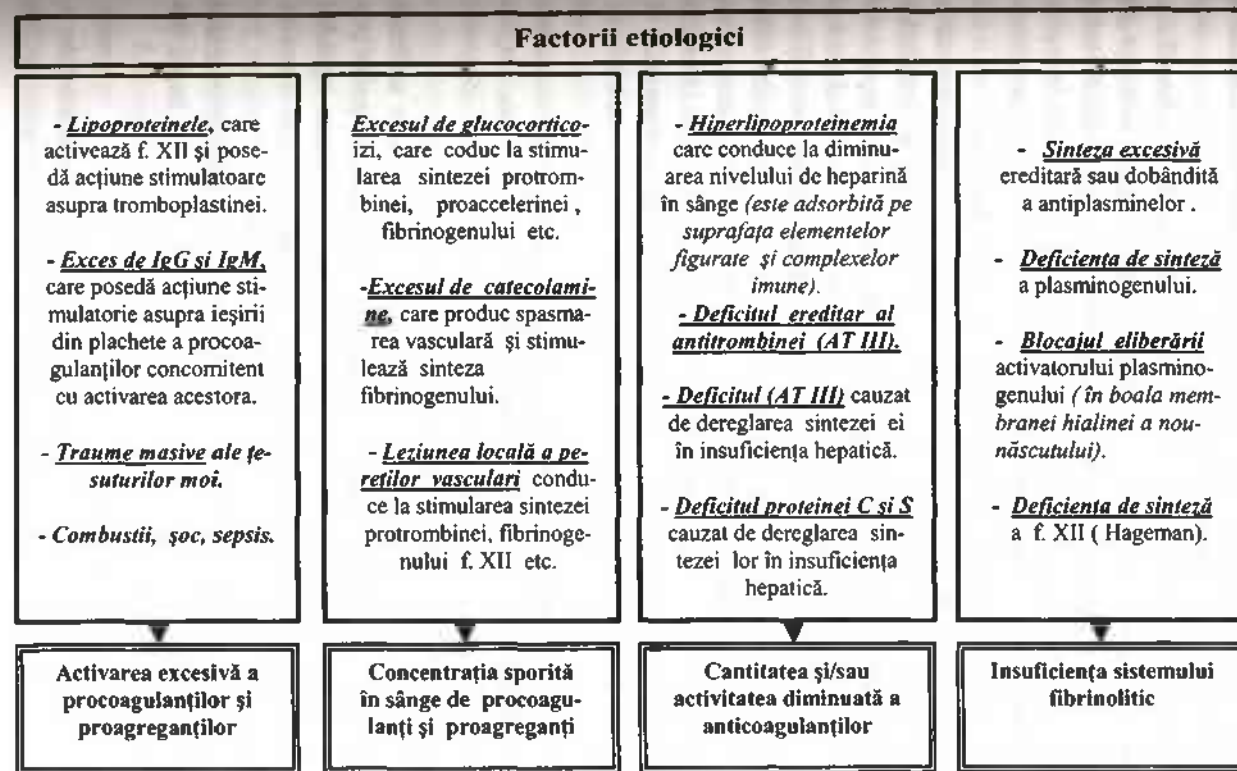


Fig. 32.8. Verigile patogenetice ale hipercoagulării.

fier, de mercur etc.) și biologici (endotoxinele microorganismelor cu leziunea de origine inflamatorie sau metabolică).

Leziunea endoteliului vascular este considerată ca factor primordial în declanșarea trombozei, pentru că ea inițiază activarea locală a factorilor „de contact”, condiționează creșterea adeziunii plachetare, apărută ca rezultat al dezgolirii fibrelor de collagen în zona leziunii, contribuie la ieșirea tromboplastinei tisulare care, în mod accelerat, pe calea extrinsecă, în prezența factorilor VII, V și X, este convertită în tromboplastina activă.

În zona lezată a vasului, protrombina, sub acțiunea tromboplastinci active, este transformată în trombină, care menține agregarea ireversibilă a plachetelor. Totuși, trebuie subliniat că sub noțiunea de lezare a peretelui vascular se are în vedere nu numai lezarea mecanică a acestuia, dar și activarea endoteliului vascular, de ex., în septicemie și diferite forme de șoc, factorul necrozei tumorale poate activa trombogeneză și coagularea fără alterarea vaselor. Aceasta se explică prin faptul că în asemenea condiții are loc micșorarea rezistenței trombocitare și inducția vâscoasă la nivelul endoteleocitelor și trombocitelor. Mai mult decât atât, se presupune că alterarea vasului poate provoca tromboza și fără ceilalți factori ai triadei lui Virchow.

A. Гайтон (1989) a demonstrat că în cazul în care are loc predominarea factorilor hemostatici, atașați de o stază sanguină îndelungată, formarea chiagului se produce și fără lezarea vasului. Este clar că în astfel de circumstanțe sunt incluse mecanismele coagulării, dar nu ale trombogenezăi.

2) *Încetinirea curentului sanguin (staza venoasă)* este un factor secundar al trombogenezăi, care favorizează procesul de coagulare prin intermediul hipoxiei, produșilor intermediari, acidozei locale, agregării trombocitare și eritrocitare etc. Acest factor este mai important în apariția trombozelor postoperatorii în venele membrilor inferioare.

3) *Factorii sanguini plasmatici și celulari* sunt la fel factori secundari ai trombogenezăi, care, prin creșterea concentrației lor în sânge, pot determina hipercoagularea.

Deosebim tromb alb, roșu și mixt.

Trombul alb parietal este format în urma procesului de adeziune și agregare a trombocitelor și leucocitelor, mai frecvent întâlnit în artere, conține

o cantitate minimă de fibrină și nu conține eritrocite, este destinat stopării hemoragiei din vasele microcirculatorii.

Trombul roșu este constituit din eritrocite cuprinse în filamentele de fibrină, formată în cantități mai mari în faza hemostazei secundare, se formează mai rapid și mai frecvent în vene, este destinat opririi hemoragiei din vene și artere.

Trombul mixt rezultă în cazul în care procesul de formare a trombului a fost întrerupt de mai multe ori cu alternarea hemostazei primare și celei secundare, trombi fiind constituiți din straturi albe și roșii. E știut faptul că formarea de trombi în vene se constată mai frecvent decât în artere și se explică aceasta prin faptul că circulația sanguină în vene e mai lentă, ceea ce favorizează procesele fermentative ale hemostazei. В. Шанин (1996) consideră că una din cauzele incidenței mărite a trombogenezei în vene constă și în faptul că venele sunt lipsite de receptori pentru endorfine – reglatori endogeni contrapuzi diverșilor factori cu acțiune trombogenă asupra vaselor.

Consecințele trombozei

Gradul de obturare a lumenului vasului în mare măsură va determina severitatea perturbărilor apărute în tromboză. Obturarea arterelor va conduce la formarea trombului în artere și apariția *ischemiei* cu toate consecințele ei. De exemplu, la obturarea rapidă a arterelor are loc apariția infarctului. În cazul în care ischemia se desfășoară mai îndelungat are loc dezvoltarea circulației colaterale, ceea ce împiedică apariția proceselor distrofice.

Obturarea, închiderea venelor va conduce la formarea trombului și la instalarea stazei venoase. Dacă vena este inflamată, iar trombul este intravenos și aderent la vas, e vorba de așa-numita *tromboflebită*. Dacă, însă, vena este neinflamată, atunci trombul aderă parțial la vas, procesul fiind denumit *flebotromboză*, în care trombul format are o marcată tendință emboligenă.

Rezoluția trombusului. Trombusul se poate solda cu următoarele consecințe:

1. *Organizarea trombusului* e caracterizată prin substituirea trombusului cu țesut conjunctiv și trainic fixat în vas. Gradul de dereglare a circulației

sanguine va depinde de diametrul trombusului și al vasului și de locul unde el a fost format.

2. *Transformarea trombusului în embol*

Trombusul desprins de la vas este transportat cu curentul sanguin în alte regiuni, unde poate obtura vasele respective și produce tulburări locale ale circulației sanguine.

3. *Canalizarea trombusului.* În cazul în care trombusul e poros, iar presiunea sângelui în vas e mare, sângele poate forma un canal în trombus și restabili parțial circulația sanguină.

4. *Ramolimentul purulent al trombusului.* Infectarea trombusului poate declanșa inflamația purulentă. De la tromb se vor desprinde particule mici cu transformarea acestora în tromboemboli, care pot obtura vasele cu diametrul mic, mai mult, ei vor contribui la diseminarea microorganismelor în diverse organe și țesuturi.

5. *Resorbția trombusului* conduce la restabilirea circulației sanguine.

32.1.2. *Sindromul trombotic* reprezintă o hipercoagulabilitate severă cu extinderea procesului hemostatic din zona lezării vasculare locale, provocat fie de un exces al mecanismelor hemostatice, fie de o deficiență a mecanismelor fibrinolitice și anticoagulante.

Starea de hipercoagulabilitate se constată la mărirea concentrației de trombină, tromboplastină, de fibrinogen, factorilor XII, XI, VIII, V etc., la fel ca și în cazul în care are loc creșterea numărului de *trombocite* peste 400.000/mm³ sânge. Mai frecvent o astfel de hipercoagulabilitate se poate instala în toate procesele patologice însoțite de hemoconcentrație.

Hipercoagularea poate fi declanșată și la administrarea îndelungată a preparatelor medicamentoase, de exemplu, a catecolaminelor, sau prostaglandinelor (PgF_{2α}, PGE₂), care stimulează agregarea plachetară.

Uneori hipercoagulabilitatea se poate instala chiar la tratarea trombozelor. De exemplu, tratarea efectuată un timp îndelungat cu heparină conduce la reducerea cantității de antitrombină III, iar tratarea îndelungată cu preparate fibrinolitice determină micșorarea cantității de plasminogen. În aceste situații, hipercoagulabilitatea apare ca rezultat al insuficienței sistemului anticoagulant și celui fibrinolitic, situație întâlnită frecvent în ateroscleroză, boala hipertonică, infarct miocardic, stres îndelungat etc.

Astfel, trauma operatorie, complicațiile respiratorii și hemodinamice, apărute în timpul intervențiilor chirurgicale, pot fi considerate ca factori de risc în instalarea stării de pretromboză.

Indicii caracteristici pentru starea de pretromboză:

- scurtarea timpului de coagulare,
- scurtarea timpului de recalcifiere (*timpul Howell*),
- creșterea toleranței plasmei la heparină,
- creșterea concentrației de fibrinogen în sânge
- mărirea indexului protrombinic,
- micșorarea activității fibrinolitice a sângelui etc.

32.2. Hipocoagularea. Sindroamele hemoragice

Starea de hipocoagulabilitate poate fi determinată de mai mulți factori prin diverse mecanisme: micșorarea concentrației în sânge a procoagulanților, sinteza insuficientă sau calitativ modificată a procoagulanților, activarea exagerată a sistemului anticoagulant sau(și) activarea exagerată a sistemului fibrinolitic. (fig. 32.9) Hipocoagulabilitatea instalată prin aceste mecanisme are tendința către sângerări repetate, care pot să apară în urma unor leziuni neînsemnate (înțepături, tăeturi, lovituri etc.), fenomenul fiind denumit *sindrom hemoragic*. În cazul în care aceste sângerări se repetă foarte frecvent, procesul poartă denumirea de *diateze hemoragice*. În funcție de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice se pot clasifica în 5 grupe mari:

1. Sindroame hemoragice determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale vaselor din sectorul microcirculației, denumite *vasculopatii* sau *purpure vasculare*.

2. Sindroame hemoragice determinate de micșorarea numărului de plachete sau de modificări calitative ale acestora, denumite respectiv *trombocitopenii și trombocitopatii*.

3. Sindroame hemoragice apărute ca rezultat al carenței de factori ai coagulării, denumite *coagulopatii*.

4. Sindroame hemoragice determinate de un exces în circulație a anticoagulanților.

HIPERTENSOARE

- Epinefrina
- Norepinefrina
- Fenilefrina
- Pitresina
- Adrenalina
- Serotonina
- Efedrina

- 254 -

HIPOTENSOARE

- Acidul nicotinic
- Pirogenii
- Estrogenii
- Androgenii
- Acetilcolina
- Heparinoizii
- Carbacolui
- Nitritul de amil

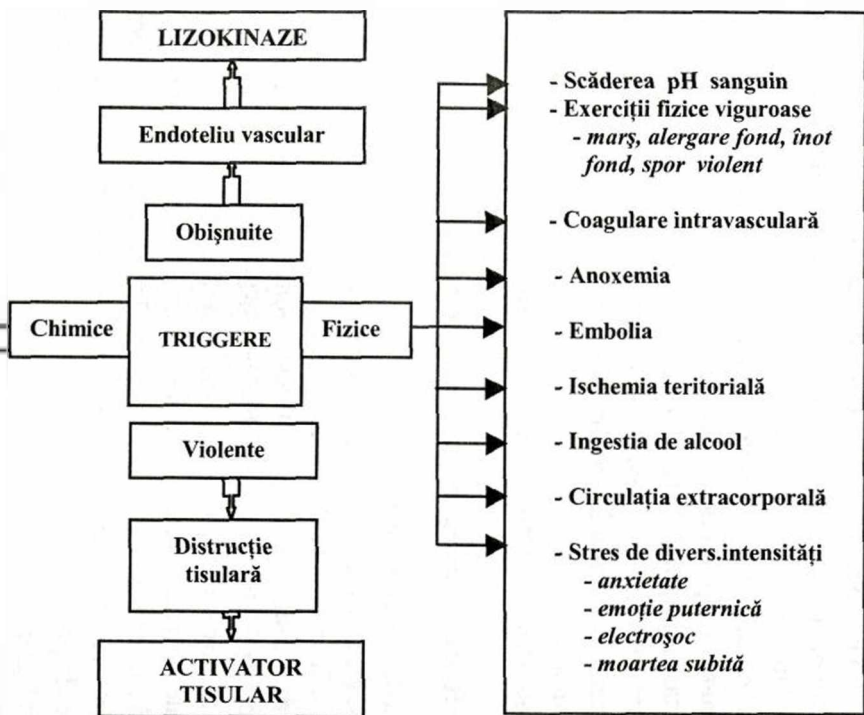


Fig. 32.9. Declanșatorii fibrinolizei.

5. Sindroame hemoragice datorite unei activități fibrinolitice excesive, denumite *sindroame fibrinolitice*.

În funcție de etapele principale ale procesului de hemostază, sindroamele hemoragice pot fi de origine vasculoplachetară și plasmatică. Primele două grupe de sindroame hemoragice (vasculopatiile sau purpurele vasculare, trombocitopeniile și trombocitopatiile) formează așa-numitele sindroame hemoragice de origine vasculoplachetară, iar grupele 3, 4, 5 – sindroame hemoragice de origine plasmatică.

Foarte rar sindroamele hemoragice apar ca rezultat al deficienței unui singur factor (de exemplu, defectul peretelui vascular în purpura Henoch-Schonlein). De cele mai multe ori, sindroamele hemoragice sunt determinate de o deficiență a mai multor factori (de ex., insuficiența de factori ai coagularii, trombocitopenia și creșterea fragilității vasculare determină sindroamele hemoragice din bolile cronice hepatice).

32.2.1. Sindroame hemoragice de natură vasculară

Vasculopatiile sau purpurele vasculare reprezintă sindroame hemoragice determinate de alterări structurale și perturbări funcționale ale peretelui vascular, factorii plachetari și cei plasmatici fiind, de regulă, nemodificați.

Etiologia și patogenia. Vasculopatiile după etiologie pot fi ereditare sau dobândite. Acțiunea patogenă fie a factorilor ereditari, fie a altor factori nocivi, produc tulburări trofice la nivelul peretelui vascular, de obicei, al capilarelor, determinând creșterea permeabilității acestora, cu instalarea sindromului hemoragic.

32.2.2. Sindroame hemoragice de natură trombocitară

Trombocitopeniile reprezintă sindroame hemoragice, apărute prin deficit de plachete fie ca rezultat al trombocitopoezei insuficiente, fie ca rezultat al distrucției sau al consumului mărit al acestora.

Trombocitopenia poate fi de origine primară, caracterizată prin formarea insuficientă de plachete, ca rezultat al tulburării funcției aparatului megacariocitar al măduvei osoase, de ex., în hipo- sau aplazia medulară cu cauze concret determinate, ca: acțiunea radiațiilor ionizante,

invaziei leucemice (de ex., în leucemii), acțiunea izotopilor radioactivi, virusurilor etc.

În unele circumstanțe, trombocitopenia insuficientă poate să apară și ca rezultat al deficitului de factori necesari în maturația celulară (de ex., deficitul de vitamină B₁₂, acid folic etc.) cu formarea insuficientă nu numai a plachetelor, dar și a celulelor celorlalte serii celulare din măduva osoasă.

Trombocitopenia poate să fie de origine periferică, caracterizată prin micșorarea numărului de plachete în sângele periferic și apărută ca rezultat al distrugerii exagerate a plachetelor fie prin mecanism imunologic, fie prin sechestrarea plachetelor și distrugerea acestora la nivelul splinei cu instalarea *hipersplenismului*. În alte cazuri, trombocitopenia poate să apară ca rezultat al unui consum exagerat de plachete (de ex., în sindromul de coagulare intravasculară diseminată) sau în urma pierderii trombocitelor (de ex., în hemoragii severe).

De regulă, mecanismul imun se constată în trombocitopenia primitivă (*boala Werlhov*), caracterizată prin distrugerea plachetelor la nivelul splinei de autoanticorpii antitrombocitari (IgG).

Trombocitopenia poate fi determinată și de o hipersensibilizare apărută la acțiunea unor substanțe medicamentoase (de ex., sedativelor, sulfamidelor, kinidinei, kininei, tetraciclinei, preparatelor antihistaminice etc.) care, acționând ca haptene, împreună cu unele proteine plachetare, formează autoantigene. Astfel, anticorpii în prezența haptenei acționează asupra complexului trombocit-medicament prin distrugerea plachetelor.

Trombocitopenia se întâlnește și în disfuncții splenice concomitent cu reținerea plachetelor normale și distrugerea acestora la nivelul splinei (de ex., în hepatita cronică, ciroza hepatică splenomegalică etc.). Mai mult decât atât, în diverse boli, însoțite de hipertensiunea portală, are loc stagnarea sângelui portal, conducând la activarea sistemului macrofagal, elaborarea de macrofage și distrugerea intensă a plachetelor.

Trombocitopatiile reprezintă sindroame hemoragice determinate de modificările calitative ale plachetelor. La baza trombocitopatiilor stau două defecte plachetare principale.

Primul defect constă în dereglarea reacției "de eliberare" din plachete a ADP și tromboplastinei plachetare (FP₃).

A doua anomalie constă în lipsa răspunsului plachetar la ADP, fenomenul fiind denumit "*trombastenie*".

Deci, în trombocitopatii și trombastenii apar atât tulburări ale formării și acumulării de factori trombocitari, cât și tulburări fizico-chimice ale membranelor plachetare. Ca rezultat, se reduce capacitatea trombocitelor de a adera la suprafața vasului lezat și de a forma agregate, mai mult decât atât, aderarea plachetelor este posibilă și la suprafața necolagenă a endoteliului.

În unele cazuri, plachetele funcțional normale nu aderă la colagen din cauza defectului ereditar al receptorilor de pe membrana plachetară (de ex., defectul ereditar al receptorilor pentru factorul Willebrand determină insuficiența procesului de adeziune). În alte cazuri, insuficiența procesului de adeziune se constată fără tulburarea procesului de agregare, fiind determinată genetic numai de deficitul factorului Willebrand.

Micșorarea capacității de agregare poate fi cauzată și de tulburarea procesului de eliberare din plachete a serotoninei (FP₃), de patologia granulelor alfa din plachete, precum și de deficitul corpiilor denși plachetari.

32.2.3. Sindroame hemoragice de natură plasmatică

Coagulopatiile reprezintă sindroame hemoragice apărute ca rezultat al deficitului ereditar sau dobândit al factorilor plasmatici ai coagularii. În funcție de faza predominant afectată a procesului de coagulare, deosebim următoarele coagulopatii:

- A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza).
- B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I).
- C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza a II-a).

A. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a tromboplastinei (profaza) include hemofiliile A, B, C.

Hemofiliile reprezintă boli ereditare, aparute la băieți, dar transmise de către femei clinic sănătoase. Hemofiliile sunt determinate de sinteza insuficientă sau lipsa completă a unor factori plasmatici și se caracterizează prin hemoragii abundente, provocate de cele mai mici traumatisme. În funcție de natura factorului, care lipsește, deosebim: hemofilia clasică A, hemofilia B și hemofilia C.

Hemofilia clasică A este cea mai frecventă (80–90%) din numărul de hemofilii întâlnite. La baza acestei hemofilii stă defectul ereditar în sinteza globulinei antihemofilice (FVIII), boala fiind manifestată în funcție de gradul deficitului FVIII. În cazul în care deficitul constituie mai puțin de 50% din manifestările clinice, de regulă, lipsesc. Numai lipsa FVIII poate conduce la instalarea unor hemoragii spontane repetate cu tendință spre recidive. Hemofilia clasică A se manifestă prin hematoame la nivelul țesutului cutanat, muscular, articulațiilor, precum și prin hemoragii, care apar după mici manipulații dentare, de ex., după extirparea unui dinte etc. Boala se transmite recesiv, legată de cromozomul sexual X, ceea ce face ca boala să se manifeste la sexul masculin. La fete, hemofilia se întâlnește numai în cazul în care tata e hemofil, iar mama e transmițătoare.

Hemofilia B are la bază deficitul F IX.

Hemofilia C este determinată de deficitul F XI.

Sunt descrise și cazuri cu deficit ereditar al factorilor plasmatici I, II, V, VII, etc.

B. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a trombinei (faza I) apar în caz de leziuni hepatice, însoțite de dereglarea sintezei protrombinei (f.II) și a factorilor plasmatici (f.VII, f.IX, f.X) dependenți de vitamina K, care are rol de coferment al unei enzime carboxilante hepatice.

C. Coagulopatii cu afectarea etapei de formare a fibrinei (faza II-a). În fazele avansate ale tulburării funcțiilor hepatice, se poate constata și *hipofibrinogenemia* sau chiar *afibrinogenemia*. Hemoragiile apar în cazul în care nivelul de fibrinogen este sub 1,5% și devin deosebit de periculoase după traumatisme sau în cursul intervențiilor chirurgicale.

Sunt descrise și așa-numitele *fibrinogenastenii*, boli în care cantitatea de fibrinogen nu este modificată, însă este dereglat procesul de transformare a fibrinogenului în fibrină. Aceasta se explică prin formarea de anticorpi antifibrinogeni. Dacă are loc sinteza de fibrinogen cu structură modificată, fenomenul este denumit *disfibrinogenemie*. De menționat că hemoragiile pot apărea doar în cazurile în care nivelul de fibrinogen scade sub 80 mg%. Acest grup de coagulopatii include anomalii, care dereglează procesul de polimerizare a fibrinogenului sau procesul de stabilizare a polimerului primar de fibrină la fel ca și deficitul de factor XIII (f. stabilizator al fibrinei), ce

conduce la instalarea sindromului hemoragic caracterizat prin cicatrizarea defectuoasă a plăgilor.

32.2.4. Sindroame hemoragice determinate de activarea exagerată a sistemului anticoagulant

Există sindroame hemoragice determinate de un surplus în circulație a anticoagulanților. De ex., activarea exagerată a sistemului anticoagulant apare în unele leucoze, boala actinică, șocul anafilactic, boli autoimune însoțite de o sinteză sporită de heparină, precum și în metabolismul proteic dereglat care conduce la formarea de proteine calitativ modificate cu acțiune marcată anticoagulantă.

O activitate mărită a antitromboplasminelor se atestă în hepatitele cronice, în endocardita bacteriană subacută, ciroza hepatică, tuberculoză etc., determinând starea de hipocoagulabilitate în aceste maladii.

Este descris și surplusul dobândit de factori anticoagulanți, care inhibă, în special, activitatea f. VIII, constatată, de ex., la bolnavii cu hemofilia A. O situație asemănătoare se atestă și la supradozarea protaminsulfatului folosit în scop de profilaxie și tratament al trombozelor și stărilor de hipercoagulabilitate.

Este cunoscut faptul că starea de hipocoagulabilitate poate apărea prin deficitul de aport, de absorbție și de utilizare a vitaminei K, necesare în sinteza hepatică de protrombină, proconvertină și factor Stewart-Prower.

32.2.5. Sindroame hemoragice datorate activării exagerate a sistemului fibrinolitic

Sindroame fibrinolitice

Sindroamele hemoragice datorate unei activități fibrinolitice excesive sunt denumite și *sindroame fibrinolitice*. Este cunoscut faptul că instalarea unei stări de hipercoagulabilitate conduce concomitent și la stimularea sistemului fibrinolitic cu liza surplusului de cheag sanguin și restabilirea microcirculației.

Cauza nemijlocită, ce conduce la apariția fibrinolizei excesive, este dezechilibrul dintre procesul de coagulare și cel fibrinolitic cu predominarea fibrinolizei.

Deci, sindromul fibrinolitik se caracterizează printr-o eliminare pronunțată de activatori tisulari și vasculari ai plasminogenului, cu o formare în exces de plasmină, contribuind astfel nu numai la scindarea fibrinei, dar și a factorilor plasmatici V, VIII etc.

Activarea exagerată a sistemului fibrinolitik rezultă fie din eliberarea de activatori ai fibrinolizei din țesuturile lezate direct sau indirect de agentul patogen, fie din deficitul inhibitorilor fibrinolizei. Uneori fibrinoliza exagerată e localizată la nivelul cheagului sanguin, ceea ce conduce la liza prematură a acestuia, cu hemoragie secundară. Alteori procesele fibrinolitice se produc intravascular, cu distrugerea excesivă a factorilor coagulării și apariția sindroamelor hemoragice severe.

32.2.6. Coagulopatii determinate de consumul exagerat al unor factori ai coagulării

Coagularea intravasculară diseminată (CID) reprezintă o asociere paradoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii (cu scăderea ulterioară a numărului de plachete și factorilor coagulării) și activării ulterioare a proceselor fibrinolitice secundare (cu instalarea hemoragiilor severe), tabloul clinic fiind determinat de procesul care predomină (*fig. 32.10*).

Etiologia. Există mai multe grupe de factori etiologici, ce pot conduce la declanșarea sindromului CID:

- *pătrunderea în sânge în cantități masive a tromboplastinei tisulare sau a activatorilor acesteia din organele bogate în aceste substanțe (de ex., din uter, prostată, plămâni, pancreas etc.);*

- *tulburarea proprietăților reologice ale sângelui și microcirculației (de ex., în șocul traumatic, sindromul hemoragic);*

- *lezarea pereților vasculari cu eliberarea de factori declanșatori din endoteliu, plachete, eritrocite și țesuturi cu accelerarea procesului coagulării (de ex., în caz de capilaropatii, septicemii, ricketsioze etc.);*

- *extinderea unei agregări masive de plachete în microcirculație (de ex., în reacțiile imune și autoimune, acumularea de metaboliți și substanțe biologice active (SBA) cu accelerarea procesului coagulării etc.).*

Patogenia. Sindromul CID include următoarele faze:

a) faza de hipercoagulabilitate;

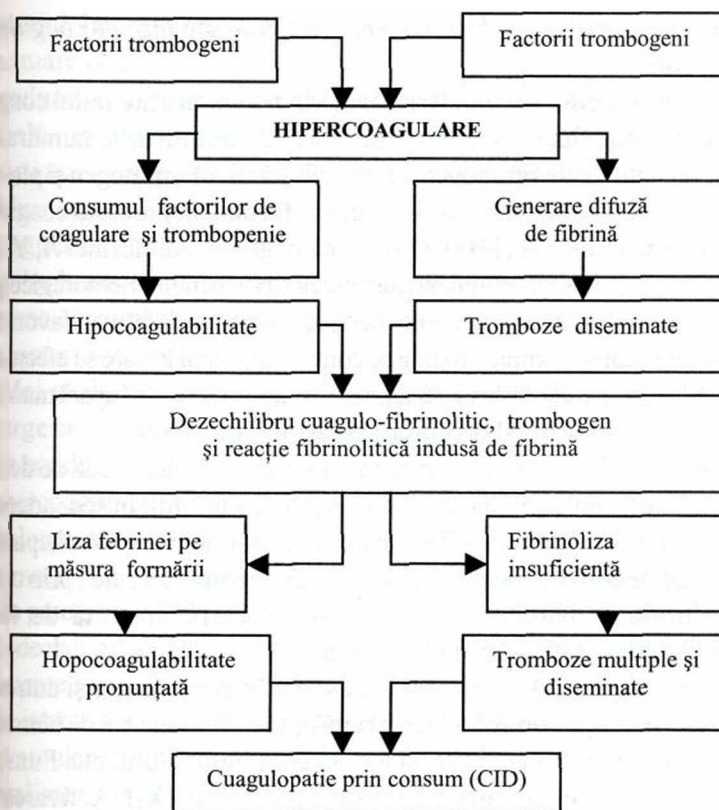


Fig. 32.10. Sindromul de coagulare intravasculară diseminată.

b) faza de hipocoagulabilitate sau coagulopatie prin consum, care, la rândul ei, include așa-numita fază de tranziție sau hipoafibrinogenemic;
 c) faza finală.

Independent de factorul care a provocat sindromul CID, prima e faza de hipercoagulabilitate, caracterizată prin formarea de trombi în sistemul microcirculator cu o evoluție mai gravă dacă formarea de cheaguri are loc în plămâni, rinichi și ficat. Dacă procesul CID decurge generalizat și sistemul fibrinolic nu e în stare să scindeze aceste agregate de fibrină, începe o epuizare a tuturor sistemelor: coagulant, anticoagulant și fibrinolic – se instalează a

doua fază, denumită *faza de hipocoagulabilitate sau faza de coagulopatie prin consum*.

Faza de tranziție se caracterizează prin istovirea sistemului coagulant și a celui anticoagulant. În această fază are loc diminuarea numărului de plachete și cantității de fibrinogen, antitrombină III, plasminogen și plasmină. În schimb, factorii anticoagulanți secundari formați în procesul coagulării – fragmentele peptidice A și B și produșii de degradare ai fibrinei X, Y, E, 2D sunt în sânge în exces, determinând instalarea sindroamelor hemoragice grave.

Faza finală poate să se dezvolte în două variante: absolut nefavorabilă și relativ nefavorabilă. Ultima variantă se constată în cazul în care se efectuează o corecție reușită a indicilor hemostaziei, dar și în acest caz pot să apară manifestări legate de consecințele trombozei în arborele microcirculator.

Așadar, sindromul CID se constată în traumatisme, în caz de decolare prematură a placentei, în moartea intrauterină a fătului, în șoc, adenom al prostatei, leucemii mieloidă și limfoide, adenocarcinom, ciroza hepatică, în intervențiile pe cord efectuate cu circulație extracorporală, etc., prin urmare, în afecțiunile în care se instalează o eliberare marcată de factori tromboplastinici și activatori ai fibrinolizei.

La instalarea CID este necesar de a lua în considerare și antrenarea în acest proces a așa-numiților “factori însoțitori” în procesul de hemostază, cum sunt: kininele, leucocitele, sistemul complementului etc. Funcția de integrare a acestor factori însoțitori este realizată de FXII. Activarea FXII are acțiune stimulantă nu numai asupra procesului de coagulare, dar și asupra sistemului fibrinolitic și a celui kininoformator. Mai mult, proteazele tisulare și plasmă activează componentele C1 și C2 ale complementului, conducând la lezarea membranelor celulare cu o ieșire și mai pronunțată a proteazelor.

Prin intermediul complementului și factorilor plachetari în acest proces sunt implicate și leucocitele, activarea cărora conduce la o sinteză și secreție suplimentară de mediatori (leucotriene, factorul activator al plachetelor) și enzime proteolitice. Substanțele biologic active, în afară de posibilitatea de a activa procesul de coagulare, posedă și acțiunea de a produce reacții cu caracter local sau generalizat asupra musculaturii netede a vaselor, bronșiolelor și intestinului (de ex., leucotrienele conduc la spasmarea bronșiolelor, vaselor pulmonare, cerebrale, atrerelor coronariene).

Astfel, în organismul bolnavilor cu CID se acumulează o cantitate foarte mare de cataboliți proteici și SBA cu marcante capacități toxice. Se produce o “explozie proteazică”, impunând o terapie patogenetică rațională – înlăturarea din sânge a acestor proteaze, precum și reducerea formării acestora (prin intermediul administrării inhibitorilor proteazici).

Unii autori (Д.Д. Зербино și Л.Л. Лукаевич, 1989) consideră că coagularea intravasculară poate avea un caracter local cu formarea trombilor în sistemul microcirculator, spre deosebire de tromboză, în care formarea trombilor are loc în vasele mari, deși în ambele cazuri, factorii declanșatori sunt unici.

Mai mult decât atât, s-a constatat că sindromul CID nu totdeauna parcurge cele 4 faze. Uneori, el finisează la faza de hipercoagulabilitate. În alte condiții, are loc și activarea procesului fibrinolitic, combinându-se cu hipercoagulabilitatea în diferite proporții. De ex., în procesele tumorale coagularea intravasculară locală se constată în vasele microcirculatorii ale tumorii primare, în vasele organelor afectate de tumoare etc.

În patogenia CID persistă mecanisme care cu greu pot fi explicate. De ex., la declanșarea CID în unele organe vasele microcirculatorii sunt antrenate totalmente în proces, în alte organe – parțial, iar în a 3-a variantă – organele rămân intacte. La fel inexplicabil rămâne și mecanismul declanșării coagulării intravasculare predominant locale – în unele cazuri și al celei predominant generalizate – în alte cazuri.

Prin urmare, aceste fenomene și variante ale coagulării în sistemul microcirculator (fie localizate sau diseminate) trebuie să fie studiate și analizate nu izolat unul de altul, dar ca un proces unic (unitar), foarte complicat denumit *echilibrul fluidocoagulant al sângelui*, care include pe de o parte, hemostaza primară și secundară, iar pe de altă parte, sistemul anticoagulant și cel fibrinolitic.

32.2.6.1. Principiile terapiei coagulării intravasculare diseminate (CID)

Terapia patogenetică a coagulării intravasculare diseminate (CID) include:

- *terapia etiotropă* – include înlăturarea factorului nociv, care a provocat CID;

- *terapia patogenetică* – prevede corecția patogenetică a principalelor verigi patogenetice dereglate ale hemostaziei, cum ar fi:

- *restabilirea volumului sângelui circulant*, în cazul în care hemoragia continuă;

- *normalizarea proprietăților coagulante, anticoagulante și fibrinolitice ale sângelui*, care include în faza inițială oprirea procesului de coagulare prin administrarea heparinei, ținându-se cont mai întâi de faptul că eficacitatea acesteia va depinde de prezența obligatorie în sânge a antitrombinei III. În al doilea rând, heparina se va administra în doze mici pentru a nu intensifica hemoragia;

- *restabilirea factorilor consumați* prevede, din punct de vedere patogenetic, transfuzia plasmei native, care conține cantități necesare de antitrombină III, fibrinogen, plasminogen și alți factori necesari. De menționat faptul că transfuzia sângelui conservat de mult timp este contraindicată, întrucât el conține un număr mare de plachete și eritrocite de acum agregate, mai mult decât atât, în acest sânge nu se păstrează în starea activă mulți factori ai sistemului coagulant;

- *lichidarea consecințelor CID* se efectuează paralel cu corecția acidozei metabolice, hipoxiei, dismetabolismelor pentru a preîntâmpina instalarea insuficienței renale, hepatice, respiratorii etc.

32.2.6.2. Teste obligatorii pentru depistarea sindromului CID

A. П. Зильбер propune următoarele teste obligatorii:

1. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă timp de 8–10 minute – sindromul CID lipsește.

2. Dacă sângele bolnavului se coagulează în eprubetă timp de 1–2 minute – se poate presupune instalarea primei faze a sindromului CID.

3. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă și trombul străin se dizolvă, aceasta denotă oprirea coagulabilității, dar procesul de fibrinoliză continuă (și poate să se intensifice).

4. Dacă sângele bolnavului nu se coagulează în eprubetă și trombul străin nu se dizolvă, aceasta denotă epuizarea tuturor sistemelor plasmaticice ale hemostazei.

5. Dacă sângele bolnavului (3 ml), adăugat într-o eprubetă cu trombină, se coagulează îndată, aceasta denotă că sângele bolnavului conține cantitatea necesară de fibrinogen.

6. Dacă sângele bolnavului (3 ml), adăugat într-o eprubetă cu trombină se coagulează în 10 minute, atunci acest sânge conține doar 50% din fibrinogen în comparație cu valorile lui normale.