

Bibliografie

1. Prof. dr. L. Gherasim, prof. dr. E. Apetrei. „Actualități în cardiologie”.
2. Vogt B. A. „Hypertension in children and adolescent”
3. Braunwald E. HEART DISEASE / Tratat de boli cardiovasculare. Vol. 1 și 2 (Traducere în rom.). Editura M.A.S.T., 2000
4. „Societatea Națională de Cardiologie”. Ghidul de management al hipertensiunii arteriale.
5. www.sfatulmedicului.ro/print_article.php?id=256&catname=Cardiologie
6. ro.wikipedia.org/wiki/Special:Search?search=hipertensiune+arteriala&go=Go
7. L. Gherasim - Medicină Internă, vol II - ”Hipertensiunea arterială”
8. Harrison - Principiile medicinei interne - „Boala vasculară hipertensivă”
9. Mircea Covic, Dragoș Ștefănescu, Ionel Sadovici – „Genetica medicală”

UNELE VERIGI PATOGENETICE ÎN PRODUCEREA COAGULĂRII INTRAVASCULARE DISEMINATE

Ion Pregeluză

(Conducător științific –d.h.ș.m., prof. univ., Porfirie Cazacu)

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Some pathogenetical links in generating of disseminated intravascular coagulation

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a complex systemic thrombohemorrhagic disorder involving the generation of intravascular fibrin and the consumption of procoagulants and platelets. The resultant clinical condition is characterized by intravascular coagulation and hemorrhage.

DIC is always secondary to an underlying disorder and is associated with a number of clinical conditions, generally involving activation of systemic inflammation. DIC is most commonly observed in severe sepsis and septic shock. DIC has several consistent components including activation of intravascular coagulation, depletion of clotting factors, and end-organ damage.

Prognosis varies depending on the underlying disorder. The prognosis for those with DIC, regardless of cause, is often grim. The colloquial reference "death is coming," refers to the lack of existing and alternative forms of available treatment options, and to an expected worsening prognosis.

Rezumat

Coagularea intravasculară diseminată (CID) este un sindrom complex care implică formarea fibrinei intravascular și consumarea factorilor procoagulanți și a plachetelor sangvine. Tabloul clinic este determinat de prezența trombilor în vasele microcirculatorii, și de sindromul hemoragic.

Sindromul CID apare întotdeauna pe fundalul unei patologii de bază. Pronosticul pentru un pacient cu diagnosticul CID depinde de patologia de bază, dar de regula, este nefavorabil, din cauza lipsei alternativelor și opțiunilor de tratament.

Actualitatea temei

Coagularea intravasculară diseminată reprezintă un sindrom complex, o asociere paradoxală a formării de trombi în vasele microcirculatorii, ce conduce, pe de o parte la multiple microtromboze în organe, iar inactivarea sau consumarea excesivă a factorilor coagularii și plachetelor sangvine provoacă, pe de altă parte activarea ulterioară a proceselor fibrinolitice cu

instalarea hemoragiilor severe (sindromului hemoragic), tabloul clinic fiind determinat de procesul care predomină.^[7,12]

Sindromul CID nu este considerat o entitate de sine stătătoare, ci un mecanism patogenetic intermediar de boală, care poate apărea, însoți și complica evoluția unui număr însemnat de afecțiuni primare acute sau cronice.

Acest proces de etiologie diversă reprezintă cea mai complexă anomalie a hemostazei, care pînă în prezent este însoțită de rate înalte de mortalitate și morbiditate. Astfel avortul septic asociat cu CID severă are o mortalitate de 50%, în cazul traumatismelor mari prezența de sindrom CID dublează rata mortalității, iar purpura idiopatică fulminantă asociată cu CID prezintă o rată de mortalitate de 18%.^[1,5]

Acest sindrom apare cu o frecvență egală la bărbați și femei, declanșarea lui nefiind influențată de vîrstă.

De menționat, că în CID succesiunea etapelor hemostazei este una normală, fiind caracteristică mai degrabă o manifestare exagerată, hiperergică a coagulării.

Etiologie

CID apare întotdeauna pe fundalul unei boli de bază.

Totalitatea de factori etiologici, ce pot conduce la declanșarea sindromului CID sunt divizați în următoarele grupe:

- Pătrunderea în sînge a unor cantități mari de factor tisular sau a activatorilor acestuia din organele bogate în aceste substanțe (de exemplu din uter, prostată, plămîni, pancreas).
- Tulburarea proceselor reologice ale sîngelui și microcirculației (șocul traumatic, sindrom hemoragic).
- Lezarea pereților vasculari cu eliberarea de factori declanșatori din endoteliu, plachete, eritrocite și țesuturi cu accelerarea procesului de coagulare (de exemplu în capilaropatii, septicemii, ricketsioze).
- Extinderea unei agregări masive de plachete în microcirculație (de exemplu, în caz de reacții imune și autoimune, acumularea de metaboliți și substanțe biologice active).

Situațiile clinice care se pot asocia cu un sindrom de coagulare intravasculară diseminată sunt: septicemia/infecții severe mai ales cu bacterii Gram-negative; trauma (traumatismul cerebral, politraumatism); boli inflamatorii (pancreatită, enterita ulcero-necrotică); procese maligne (tumori solide, cancerul de prostată și de pancreas, boli mielo- și limfoproliferative); accidente obstetricale (embolia cu lichid amniotic, decolare prematură a placentei, moartea intrauterină a fătului); anomalii vasculare (sindrom Kasabach-Merritt, aneurisme de vase mari); insuficiență hepatică severă; reacții imunologice sau toxice severe (transfuzii incompatibile, rejecție de transplant); arsuri extinse; intervențiile pe cord efectuate cu circulație extracorporală; mușcătură de șarpe.^[6]

În funcție de condițiile de apariție, agenți declanșatori pot fi: endotoxine, tromboplastina tisulară (factor tisular), enzime proteolitice, produși de hemoliză, veninuri.

Atît viteza de apariție cît și amploarea pe care o capătă CID este dependentă de mai mulți factori. Dintre factorii favorizanți de bază menționăm: acidoza severă prelungită, hipoxia/anoxia, staza capilară și hemoconcentrația.

Patogenie

Coagularea intravasculară diseminată în funcție de modul și de accentul pus pe un anumit aspect al patogeniei (mecanismelor de producere), a căpătat mai multe denumiri: coagulopatie prin consum, sindrom de defibrinare, fenomen trombohemoragic, dereglarea trombohemoragică consumptivă.

Termenul de coagulare intravasculară diseminată (CID) este mai frecvent utilizat în literatură și în clinică deoarece atrage atenția asupra unui proces dinamic de coagulare avînd loc intravascular și în mod diseminat.

Sindromul CID are următoarele etape:

- 1.Faza de hipercoagulabilitate.
- 2.Faza de hipocoagulabilitate.

3.Faza finala.

Indiferent de factorul declanșator, sindromul CID debutează cu faza de hipercoagulabilitate. Acesta presupune o activare spontana, excesiva, necontrolată a factorilor coagulării cu generarea de microtrombi și depozitare de fibrină în vasele patului microcirculator, cauzând dereglari de perfuzie a diferitor organe, și consumarea factorilor coagulării (coagulopatie prin consum).

Patru mecanisme diferite sunt responsabile de dereglările hematologice observate în sindromul CID:

1. Generarea unor cantități mari de trombină.
2. Deprimarea activității sistemelor anticoagulante.
3. Afectarea sistemului fibrinolitic.
4. Depleția factorilor coagulării și a plachetelor sangvine.

În prezent se cunosc trei mecanisme care pot declanșa coagularea:

1. Activarea pe cale intrinsecă.
2. Activarea pe cale extrinsecă (care implică eliberarea de factor tisular).
3. Activarea directă a factorilor coagulării de către unele enzime eliberate în sânge (venin de șarpe, enzime proteolitice eliberate din celulele lezate).

Deoarece la pacienții cu septicemie (CID apare la aproximativ 30-50% din pacienții), și la iepurii injectați cu endotoxină, nivelul plasmatic al factorului XII (Hageman) scade, iar activitatea totală a kininelor crește, se presupune faptul că endotoxina produce o activare și implicit un consum al factorului XII, declanșându-se astfel coagularea pe cale intrinsecă. În schimb, inhibarea în mod experimental a factorului XII nu a prevenit declanșarea unui sindrom CID.^[9] Astfel a fost dovedit că nu factorul XII și implicit activarea coagulării pe cale intrinsecă este veriga principală în CID.

Există date că nici plachetele sangvine nu pot fi considerate ca fiind principalul mediator în declanșarea CID, întrucât trombocitopenia indusă experimental nu previne instalarea CID indusă de exotoxină, deși atenuază evident procesele necrotice.

Potrivit concepțiilor moderne, activarea coagulării pe cale extrinsecă, via factor tisular reprezintă principalul mecanism implicat în CID.^[8]

Teoretic există trei posibilități de expunere a factorului tisular în contact cu sângele:

- activarea celulei care expune în mod activ factor tisular la suprafață (fenomen evidențiat mai ales în cazul celulelor endoteliale);
- lezarea celulelor sub acțiunea oricărui factor etiologic;
- eliberarea de factor tisular de pe suprafața celulei și trecerea acestuia în circulație împreună cu fragmentele de membrană (mecanism ce intervine mai ales în cazuri de leucoze, când elementele blastice degradează în torentul circulator).

Mecanismele expuse mai sus pot fi influențate de endotoxină atât prin acțiune directă asupra endoteliilor, cât mai ales pe cale mediate de macrofage, neutrofile și mastocite. Astfel activarea macrofagelor și mastocitelor de către endotoxină duce la eliberarea în torentul sangvin a mediatorilor inflamației, mai cu seamă a interleukinei 1 (IL 1) și a factorului necrozei tumorale (TNF α), care expun pe suprafața endoteliilor factor tisular.^[10] Mai mult, activarea neutrofilelor și implicit eliberarea radicalilor superoxizi determină leziuni a endoteliilor până la liză și detașare de pe membrana bazală, cu eliberarea unei cantități mari de factor tisular.^[8]

Suplimentar, porțiunea polizaharidică a endotoxinei exercită un efect de activare a sistemului complement. Generarea de fragmente C3a și C5a la rândul lor stimulează eliberarea de radicali superoxizi și de elastază din neutrofile, care la rândul lor induc leziuni în celulele endoteliale, cu eliberare consecutivă de factor tisular.^[8]

Indiferent de modul de expunere sau eliberare a factorului tisular, acesta duce implicit la activarea factorului VII și declanșarea coagulării pe cale extrinsecă. Paralel, trombina rezultată în acest proces potențează și calea intrinsecă prin activarea factorului VIII. Rezultatul final este formarea unei cantități exagerate de fibrină în microcirculație. Acest mecanism este cu atât mai

activ cu cât mecanismele anticoagulante ale endoteliilor sunt mai deprimare sub acțiunea aceluiași agenți patogeni care declanșează coagularea.

Sistemul anticoagulant contrabalansează activitatea procoagulantă a organismului. Din acest sistem fac parte antitrombina III, cofactorul II al heparinei, α_2 macroglobulina, sistemul proteinei C etc.

Cercetările clinice și experimentale au demonstrat faptul că în cursul unui proces de CID activitatea anticoagulantă a organismului este deprimată. Există cel puțin două mecanisme care micșorează activitatea sistemului anticoagulant.

Pe de o parte se ajunge la o epuizare a inhibitorilor coagulării prin formarea de complexe inactice cu factorii activați ai coagulării. Astfel în cursul CID se constată o creștere marcată a complexelor trombină-antitrombină III, însă activitatea plasmatică a antitrombinei scade.

Pe de altă parte, leziunile endoteliilor diminuează intervenția acestora în mecanismele de control ale coagulării.

Se știe că activitatea antitrombinei III crește considerabil la fixarea acesteia pe glucozaminoglicanii de la suprafața endoteliilor, iar prin lezarea endoteliilor, și respectiv prin deficitul de glucozaminoglicani (dermatan sulfat, heparan sulfat) se reduce efectul de potențare a activității antitrombinei III și cofactorului heparinei. S-a mai sugerat că eliberarea masivă a factorului 4 plachetar (antiheparina) din trombocite în cursul CID interferează cu legarea antitrombinei III de heparan sulfatul endoteliilor. Deasemenea în CID scade și nivelul plasmatic al inhibitorului specific al căii extrinseci a coagulării (TFPI) care în mod normal inactivează complexul factor tisular-factor VIIa, cu rol important în limitarea coagulării.

La fel prin lezarea endoteliilor se perturbă și intervenția trombomodulinei, o glicoproteină expusă pe suprafața celulelor endoteliale care joacă un rol crucial în activarea proteinei C. Proteina C activată fixează factorii V, VII activi și mai puțin trombina, reducându-le simțitor activitatea acestora.

De remarcat faptul că endotoxina și IL 1 produc o eliberare de PGI₂. De fapt, PGI₂ este unul din cei mai puternici inhibitori ai agregării și secreției plachetare, exercitând totodată și un efect vasodilatator. Însă se pare că PGI₂ nu este în stare să prevină declanșarea CID. Probabil are loc contracararea efectelor PGI₂ de către cantitatea mare de TxA₂, eliberată în timpul activării plachetelor sanguine de către trombină. Deasemenea nu este exclusă o epuizare materială a PGI₂.

Dupa cum am menționat, declanșarea CID este însoțită de formare de fibrină în patul microcirculator. Marea varietate în ce privește distribuția trombilor în diversele teritorii vasculare sugerează intervenția unor factori locali în procesul de polimerizare și precipitare a fibrinei, generate în procesul de coagulare. Factorii, cu rol în localizare a microtrombilor, sunt reprezentați de gravitatea leziunilor endoteliale și de reacțiile vasomotorii.^[11]

Astfel, reproducerea CID, sau injectarea de fibrină solubilă la animalele de experiență, paralel cu administrare de catecolamine, agravează manifestările necrotice în organe, în timp ce administrarea de α -blocați și denervarea simpatică reduce în mod apreciabil generarea de microtrombi în capilarele la animalele de laborator. Mai mult microtrombozele cu procese necrotice afectează, mai cu seamă, rinichii, plămîinii, ficatul, aceste organe fiind implicate în insuficiența poliorganică instalată în CID.

O altă complicație a depunerilor de fibrină în patul microcirculator este anemia hemolitică microangiopatică, cauzată de deformare, fragmentare pînă la hemoliză a eritrocitelor în timpul trecerii lor prin capilarele parțial ocluzionate. Această consecință se manifestă clinic prin anemie și apariția în sângele periferic a schizocitelor.

Întrucît activarea sistemului fibrinolitic reprezintă principalul mecanism prin care se îndepărtează depozitele intravasculare de fibrină, este firesc ca starea acestui sistem să poată avea consecințe asupra evoluției procesului de CID. Astfel, inhibarea fibrinolizei (de exemplu prin acid ϵ -aminocaproic) accentuează obstrucția trombotică a microcirculației și agravează fenomenele necrotice. Pe de altă parte, o activare excesivă a procesului de fibrinoliză s-ar putea solda cu o intensificare a tendinței la hemoragie.

Creșterea cantității produșilor de degradare ai fibrinogenului și ai fibrinei(X,Y,E,2D) se constată în majoritatea cazurilor de CID și denotă o activare compensatorie a fibrinolizei. Pentru un astfel de proces pledează și prezența în sânge a complexelor plasmină- α 2-antiplasmină.

Pe de altă parte, paradoxal, activitatea fibrinolitice în sângele circulant apare deprimată aproape în toate cazurile de CID.

Studiile demonstrează ca activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) crește doar în primele două ore de la declanșarea CID, această creștere fiind urmată de o anulare a activității t-PA care coincide cu creșterea marcată a inhibitorilor de tip PAI. Prin urmare, într-o primă etapă eliberarea de t-PA din endotelii și adsorbția acestui activator pe depozitele de fibrină duc la eliberarea de produși de degradare ai fibrinei al căror nivel crește în sângele circulant. La scurt timp însă (după aproximativ trei ore), activitatea fibrinolitice din sângele circulant scade brusc atât prin inactivarea t-PA ca urmare a formării complexelor cu PAI, cât și datorită epuizării t-PA circulant ca urmare a adsorbției sale pe rețeaua de fibrină. Așa se explică lipsa activității fibrinolitice în torentul circulator asociată cu eliberarea de produși de degradare a fibrinei.

După cum s-a arătat anterior plachetele sanguine nu reprezintă principalul mediator în CID. Totuși, scăderea numărului de plachete circulante cât și apariția în sânge a unor produși de secreție plachetară (factor plachetar 4), denotă un proces de activare și consum al acestor elemente figurate. Mecanismele care duc la activarea plachetelor sunt cele care duc și la generarea de trombină. La aceasta mai intervine și o acțiune directă a endotoxinei asupra plachetelor. Eliberarea din trombocite a unor substanțe cum sunt factorul de activare a plachetelor (PAF), serotonina, leucotriena B-4(LTB4) pot deasemenea interveni în lezarea endoteliilor fie în mod direct, fie prin intermediul radicalilor superoxizi, produși de leucocitele stimulate de către metaboliții plachetari, ceea ce și mai mult amplifică coagularea intravasculară diseminată. ^[8] Plachetele activate își eliberează conținutul, se agregă și sunt incluse în trombi fibrinoplachetari. Ca urmare, numărul de trombocite circulante scade (trombocitopenie), iar cele rămase în circulație sunt de cele mai multe ori sărăcite în compuși activi, astfel că la investigațiile de laborator ele sunt hiporeactive. ^[3,4]

Astfel trombocitopenia, hiporeactivitatea cu micșorarea adezivității și agregabilității plachetelor rămase, și consumarea masivă a factorilor plasmatici ai coagulării sunt factorii de bază care contribuie la instalarea unui sindrom hemoragic de amploare la bolnavii cu CID.

Complicațiile induse de CID diferă de la caz la caz, ele fiind dependente atât de patologia de bază, cât și de predominanța manifestărilor trombonecrotice cu insuficiență poliorganică, sau de sindromul hemoragic grav ce apare consecutiv hipercoagulabilității sîngelui și epuizării factorilor coagulării.

Activarea coagulării cu generarea consecutivă de trombi fibrinoplachetari nu sunt în măsură să explice hipotensiunea la bolnavii cu CID. Deși de o importanță minoră în patogeneza CID, factorul XII este responsabil de mecanismele scăderii tensiunii arteriale.

Astfel, alterațiile celulare induc activarea factorului XII care, la rîndul său, transformă prekalicreina (factor Flether) în kaliceină. Kaliceina este o protează care, acționînd asupra kininogenului cu masă moleculară mare (HMWK, factor Fitzgerald), generează bradikinina. Alături de celelalte efecte biologice ale bradikininei se enumeră și efectele puternice vasodresoare care produc o hipotensiune marcată. ^[2]

Concluzii

1. Coagularea intravasculară diseminată este o coagulopatie în care generarea unor mari cantități de trombină, pe calea extrinsecă, duce la formarea de trombi fibrinoplachetari.
2. Trombii sunt localizați în anumite zone ale microcirculației, în urma unor reacții vasomotorii
3. Microtrombii vor persista întrucît activarea fibrinolizei este de scurtă durată, fiind relativ rapid blocată de inhibitorii de tip PAI.
4. Obstrucția microcirculației conduce la apariția de necroze diseminate, cu insuficiență poliorganică. Consumul masiv de factori ai coagulării de plachete sanguine și leziunile

peretelui vascular creează condiții pentru dezvoltarea manifestărilor hemoragice. Iar leziunile din diverse organe la necropsie realizează aspecte necrotico-hemoragice.

Bibliografie

1. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* Apr 1998;24(4):336-42.
2. Colman R. W. The role of plasma proteases in septic shock. *New Engl. J Med.* 1989;320,1207-1209.
3. Crisnic J., Cucuianu M., Manasia M., Uza G., Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1971,26,332-340.
4. Cucuianu M., Papilian V., Bareliuc N., Crisnic I. Platelet adhesiveness and euglobulin lysis time in dog given repeated infusion of sodium palmitate. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1969.22,164-173.
5. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* Mar 1992;101(3):816-23.
6. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med.* 2004;36(1):41-9.
7. Matsuda T. Clinical aspects of DIC--disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol.* Jan-Feb 1996;48(1):73-5.
8. Muller-Berghaus, G. Pathophysiological events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Seminars in Trombosis and Haemostasis* 1989,15,1,58-87.
9. Muller-Berghaus. G.Schneberger, R. Hageman factor activation in the generalized Schwartzman reaction induced by endotoxin. *Brit. J. Haematol.* 1971, 21, 513-527.
10. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med.* Mar 1 1986;163(3):740-5.
11. Palmerio. C, Ming S., C.Frank, E.Fine. J. The role of the sympathetic nervous system in the generalized Schwartzman reaction. *J.Exp.Med.* 1962, 115, 609-612.
12. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* Nov 2001;86(5):1327-30.

STRATEGII DE TRATAMENT BIOLOGIC AL CANCERULUI

Ecaterina Chiriac

(Conducator științific – Andrei Iarovoi, dr în medicină, prof. univ.)

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Strategies of biological treatment of cancer

Biological theory of cancer is a new way of treating cancer, its goal being the stimulation of the immune system in order to treat or prevent the apparition of tumors. Many strategies of biological treatment, such as cytokines, antitumoral vaccines, monoclonal antibodies, retinoides have already proved to be efficient by having a long-lasting action and only a few side-effects.