

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

FACULTATEA MEDICINĂ I
CATEDRA DE BIOCHIMIE ȘI BIOCHIMIE CLINICĂ

TEZA DE DIPLOMĂ

**SINDROMUL DE COAGULARE
INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ
PROVOCAT DE SEPSIS**

AUTOR:
CLEMENCO IVAN,
ANUL VI, GR.M1107,
CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
SVETLANA PROTOPOP,
CONFERENȚIAR UNIVERSITAR

Actualitatea temei

- La al 15-lea Congres anual al intensivistiilor europeni (2012) s-au cerut acțiuni comune împotriva sepsisului, fiind declarate următoarele cifre: 1400 pacienți mor în fiecare zi în lume de sepsis, 30% din pacienți decedează timp de o lună după stabilirea diagnosticului de sepsis.
- După datele lui Ishikura H, Nishida T se estimează că mai mult de 80% dintre toți pacienții cu sepsis au un anumit grad de coagulopatie, care au o rată de mortalitate mult mai mare.
- Se estimează că numărul pacienților spitalizați cu diagnosticul de sepsis se apropie de 19 milioane pe an la nivel global, iar mortalitatea a estimat ~ 30%, dar combinat cu insuficiența poliorganică indusă de CID această rată se dublează.

1. I.Balica. Sepsisul Chirurgical – Aspecte clinice contemporane 2010

2. Rachele P Davis, Sarah Miller-Dorey, Craig N Jenne. Platelets and coagulation in infection 2016

3. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan J Thromb Haemost 2014; 12: 1010–9.

Scopul studiului

Cercetarea patogeniei coagulopatiei în sepsisul acut și legătura cu disfuncția organică multisistemică și ca urmare evaluarea statutului de coagulare, elucidarea abordărilor terapeutice clasice și noi în tratamentul sindromului CID.

Obiectivele studiului

- 1. Sistematizarea și studierea literaturii contemporane la tema : „Sindromul de coagulare intravasculară diseminată provocat de sepsis”**
- 2. Prezentarea mecanismelor moleculare specifice sindromului coagulării intravasculare diseminate provocat de sepsis.**
- 3. Argumentarea stabilirii diagnosticului corect în dependență de faza procesului patologic și aplicării tratamentului adecvat.**
- 4. Elucidarea abordărilor terapeutice noi în tratamentul sindromului CID.**

Importanța științifică și practică

- Cunoașterea mecanismelor de dezvoltare a sepsisului ca un fenomen microbiologic nu este suficientă. Din acest motiv în prezent apare o viziune nouă asupra patogeniei sepsisului, acceptând rolul primordial atât al agentului patogen, cât și al coagulopatiei.
- Cercetarea ulterioară a dereglărilor hemostazei în sepsis poate să contribuie nu numai la aprofundarea cunoștințelor în domeniu, dar și la descoperirea preparatelor noi apte de a îmbunătăți rezultatele tratamentului coagulopatiei.
- Cunoscând timpul apariției și valorile modificărilor parametrilor hemostazei, este posibil de a acționa ținut asupra acestor modificări patologice.

CID-sindrom: date generale, definiție

- CID-sindrom este un proces patologic care se caracterizează prin activarea anarhică a sistemelor proteazice (coagulare, fibrinoliză, kininoformare), deprimarea activității anticoagulante.
- În aspect hemostatic principalele fenomene constatate sunt formarea de microtrombi fibrinoplachetari la nivelul capilarelor, precum și un consum consecutiv al plăcuțelor sanguine, factorilor anticoagulanți fiziologici și al unor factori ai coagulării, ceea ce se traduce pe plan clinic prin fenomene trombohemoragice și insuficiență funcțională a organelor în care s-au produs obstrucții trombotice ale microcirculației.

Clasificarea sindromului CID

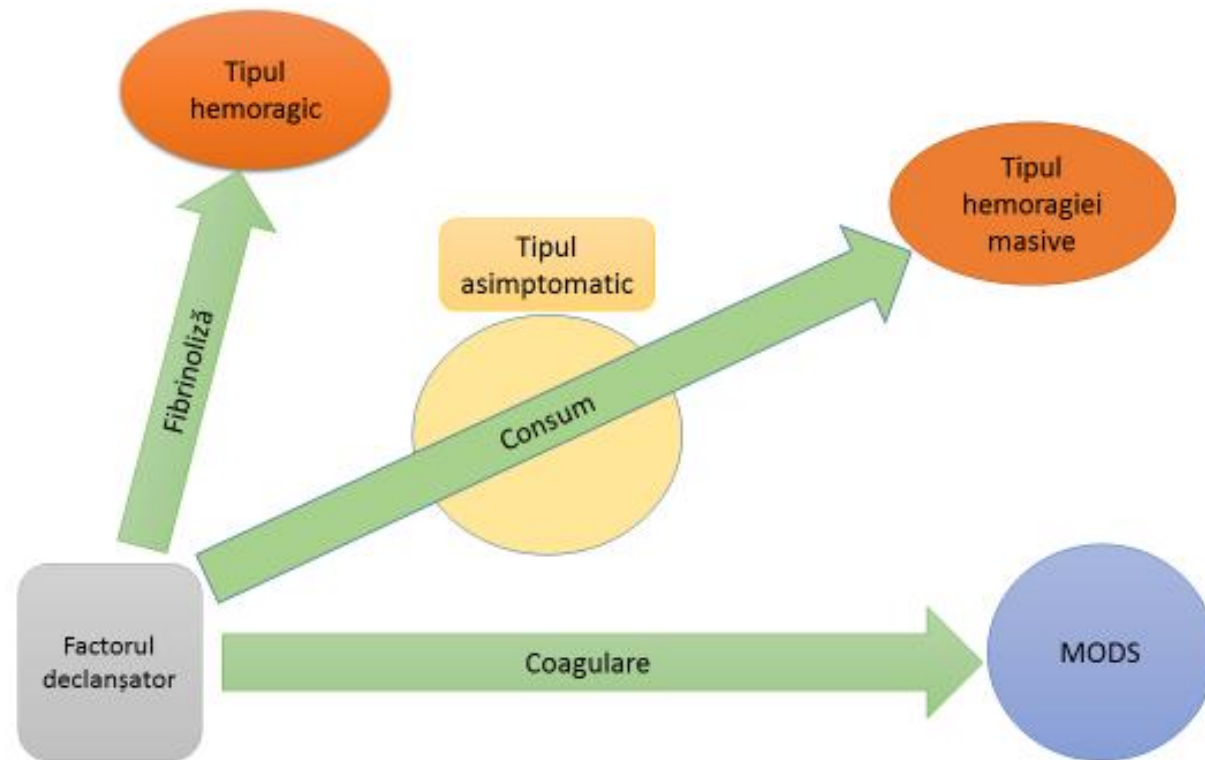
1. După evoluție:

- a. Acută (ore, zile)
- b. Subacută (< o lună)
- c. Cronică (> o lună)

2. După faze:

- a. Hipercoagulare
- b. Faza de trecere în hipocoagulare (cu coagulopatia și trombocitopenia de consum)
- c. Hipocoagulare (cu sau fără activarea patologică a fibrinolizei)
- d. Reconvalescență sau deces.

Vectorii evoluției CID



1. Hideo Wada, Takeshi Matsumoto, Yoshiki Yamashita and Tsuyoshi Hatada. Is early treatment of disseminated intravascular coagulation beneficial in septic patients? Wada et al. Critical Care 2014, 18:447

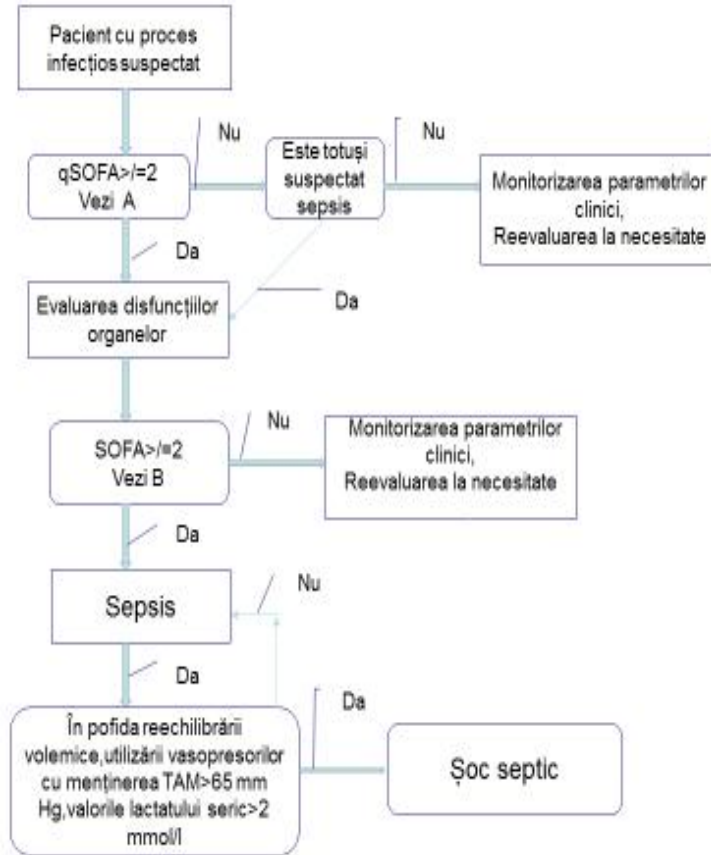
Sepsisul - stare patologică cel mai frecvent însoțită de sindromul CID

Al Treilea Congres Internațional de Definiție a Sepsisului și Șocului septic a definit:

1. Sepsisul reprezintă o disfuncție a organelor periculoasă pentru viață cauzată de răspunsul inadecvat al organismului la infecție.

2. Sepsisul este o stare patologică periculoasă pentru viață care survine în urma răspunsului organismului la infecție, lezând propriile țesuturi și organe.

Criteriile de evaluare a pacientului septic



Criteriile A, qSOFA:

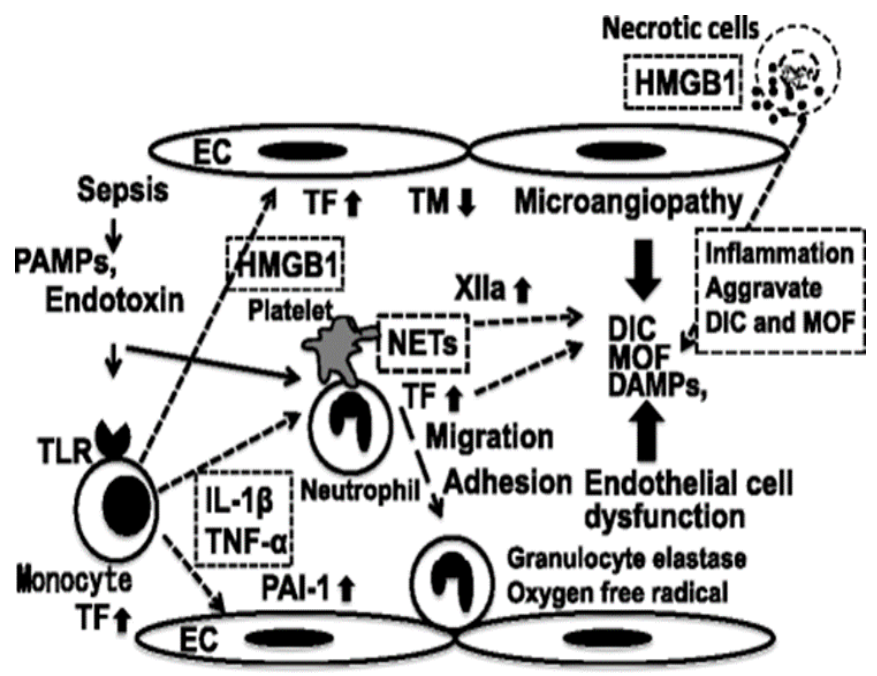
Criteriile B, SOFA:

1. Frecvența respirației ≥ 22 /min
2. Tulburări mentale
3. TAS < 100 mm Hg

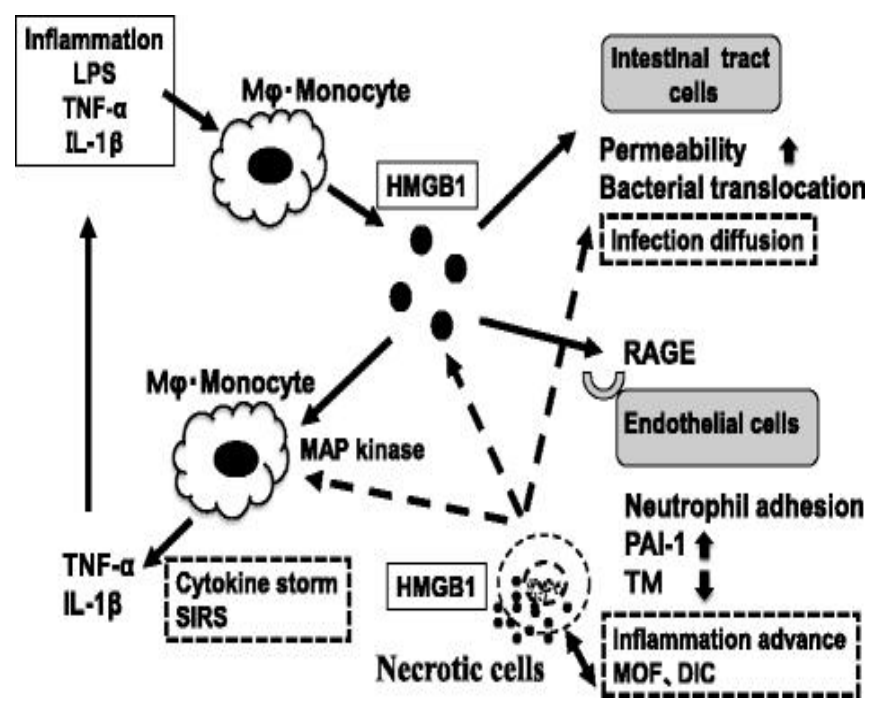
1. $PO_2/FiO_2 < 400$
2. Scala Glasgow < 15
3. Trombocite $< 100 \cdot 10^9$
4. Creatinina > 100 mcmmol/l
5. Bilirubină > 20 mcmmol/l
6. TAM < 70 mmHg, cu utilizarea vasopresorilor dozate mcg/kg/min

Patogenia sindromului CID în stări septice

Mecanismul declanșării CID



Acțiunea proteinei HMGB-1



1. Kohji Okamoto, Toshihisa Tamura and Yusuke Sawatsubashi. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. Okamoto et al. Journal of Intensive Care (2016)

Deprimarea activității anticoagulante în cursul CID

1. Proteina C

- ✓ Inactivează f.Va, f.VIIIa
- ✓ Stimulează eliberarea activatorului tisular al plasminogenului (tPA)
- ✓ Posedă efect citoprotector
- ✓ Atenuază procesul inflamator prin inhibarea expresiei monocitelor de FT și TNF- α
- ✓ Inhibă transcripția factorului nuclear de control al apoptozei, răspunsului imun (NF-kB)

- ✓ Cercetările recente au demonstrat că la pacienții în stare de septicemie concentrația PC s-a micșorat cu 16 ore mai devreme decât manifestările clinice și cu 12 ore mai devreme decât instalarea șocului septic.

Deprimarea activității anticoagulante în cursul CID

2. Antitrombina III

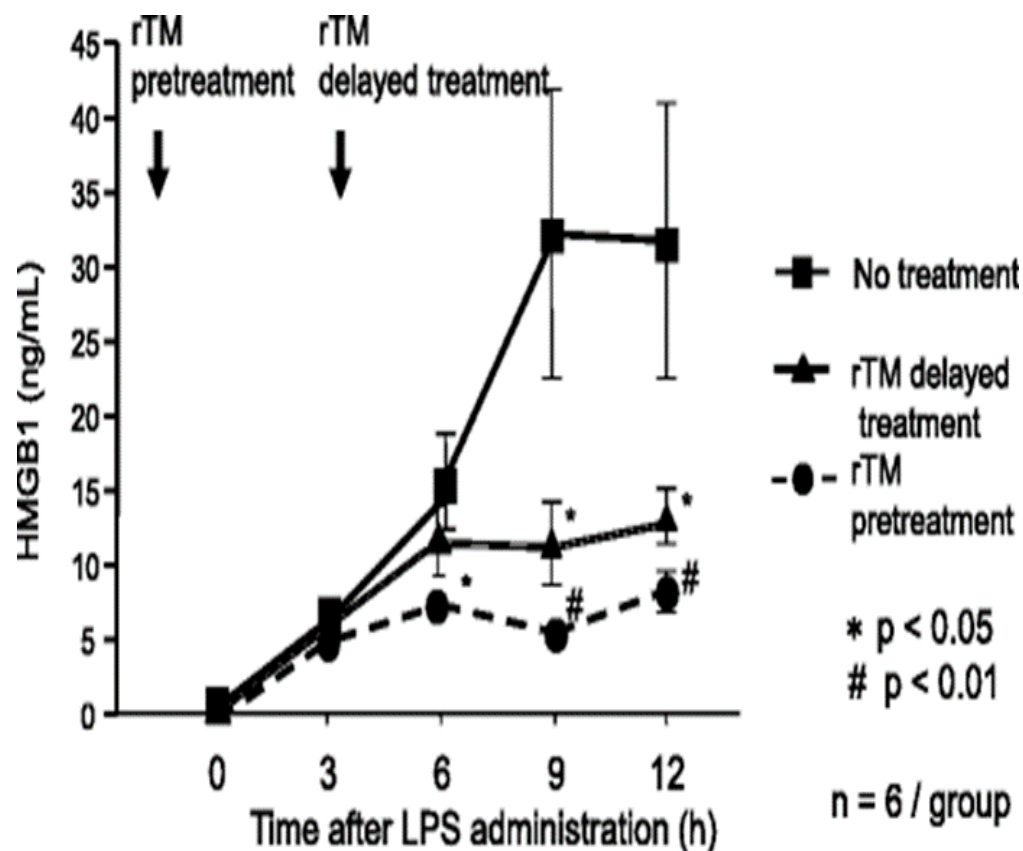
- ✓ Fiind atașată de glicozaminoglicani, inactivează trombina, factorii VII, XII, XI, IX, X
- ✓ Mărește potențialului negativ al plachetelor
- ✓ Micșorează eliberarea IL-6, IL-8, TNF- α de către CE, crește eliberarea PGI₂.
- ✓ Inhibă eliberarea de citokine proinflamatorii, chemokine și molecule de adeziune (P-selectina), reduce activarea factorului nuclear de transcripție – NF- κ B de către neutrofile

- ✓ Studiile clinice au demonstrat că concentrația ATIII este micșorată la 30% din pacienții cu sepsis sever. În prima zi la pacienții cu șoc septic ATIII este scăzută până la 50%, fiind un predictor al decesului, cu sensibilitate de 96% și specificitate de 76%.

Deprimarea activității anticoagulante în cursul CID

3. Trombomodulina

- ✓ Prin fixarea trombinei previne conversia fibrinogenului în fibrină
- ✓ Complexul trombomodulină-trombină asigură activarea PC
- ✓ Este acivat inhibitorul fibrinolizei trombin activabil (TAFI) TM-asociat care a fost demonstrat că suprimă activarea bradikininei și activitatea complementului (C5a și C3a)



Deprimarea activității anticoagulante în cursul CID

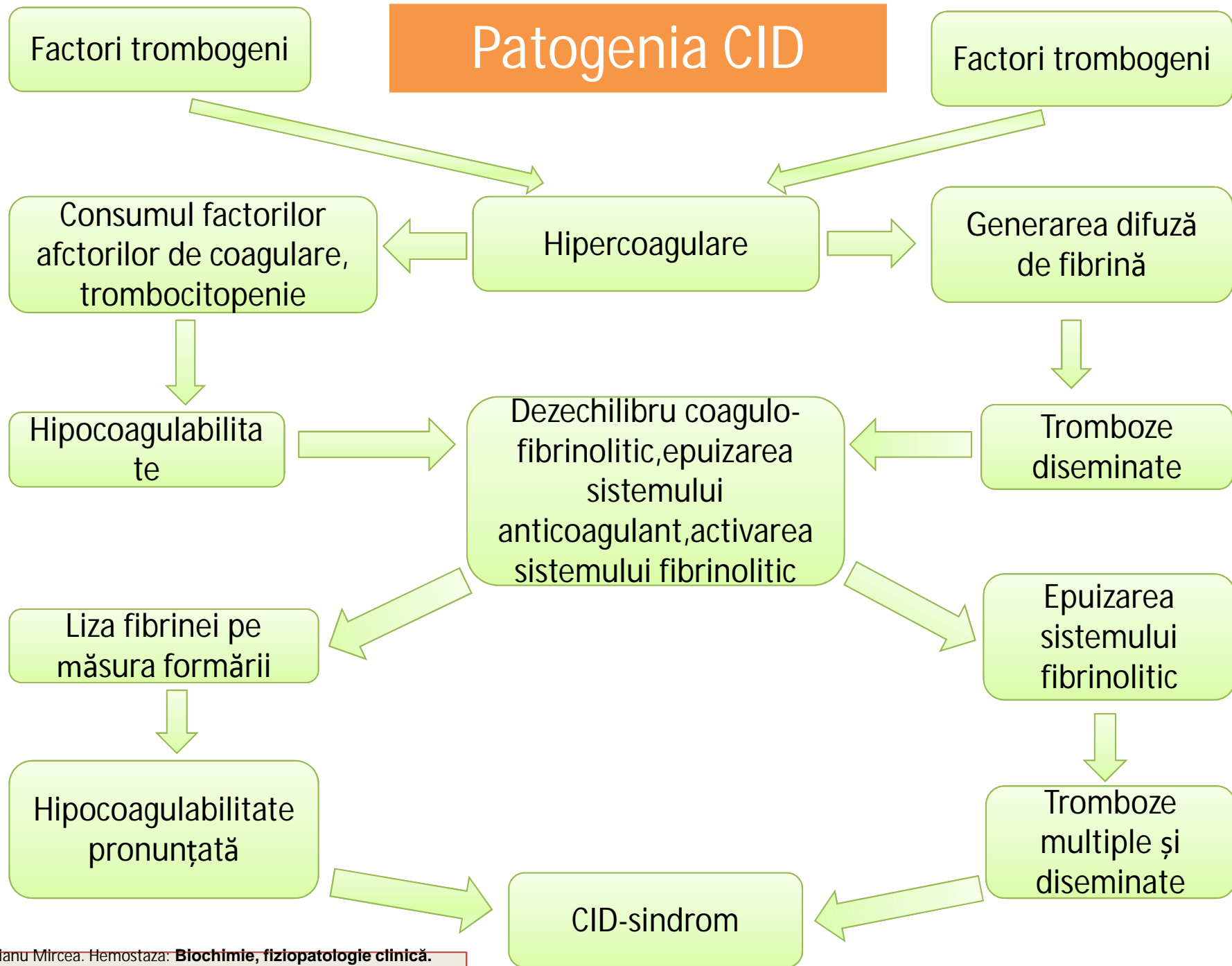
4. Inhibitorul specific al căii extrinseci a coagulării (TFPI)

- ✓ Inactivează complexul VIIa-FT și este produs în mod normal de endoteliile vasculare.
- ✓ Rapoartele contemporane privind activitatea TFPI în septicemie au arătat rezultate contradictorii. Cercetările recente în domeniu au demonstrat o creștere în plasmă a activității TFPI în septicemie meningococică asociată cu o coagulopatie mai severă și mortalitate crescută, susținând ipoteza că TFPI funcționează mai eficient atunci când este atașat de endoteliu.

1. Abraham, E., Reinhart, K., Opal, S et al. Trial Study Group (2003) Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 290, 238–247.

Rolul fibrinolizei în patogenia CID

1. Studiile recente au arătat că după acțiunea IL-1, TNF- α și ca rezultat al modificărilor procoagulante survine eliberarea de t-PA din endoteliile vasculare și absorbția acestui activator pe depozitele de fibrină ce va duce la eliberarea de PDF.
2. În scurt timp însă (după aproximativ 3 ore) activitatea fibrinolitica din sângele circulant scade brusc atât prin inactivarea t-PA ca urmare a formării de complexe cu PAI-1, cât și datorită epuizării t-PA circulant în urma absorbției sale pe rețeaua de fibrină.
3. În studiile clinice contemporane a fost demonstrat că la pacienții septici cu MODS concentrația PAI-1 este de 5 ori mai mare decât la pacienții septici fără MODS și de 10 ori mai mare decât la pacienții fără complicații infecțioase.



Diagnosticul sindromului CID (principii)

Criteriile
diagnosticului
sindromului
CID (ISTH)

Indicator	Valori	Puncte
1.Numărul trombocitelor*10⁹	>100	0
	50-100	1
	<50	2
2.Markerii degradării fibrinei (PDF, D-dimeri, monomerii fibrinei)	PDF<10ng/ml D-dimeri<900ng/ml Monomerii fibrinei<2,6μg/ml	0
	PDF<20ng/ml D-dimeri 900-3100ng/ml Monomerii fibrinei 2,6-5μg/ml	2
	PDF<40ng/ml D-dimeri>3100ng/ml Monomerii fibrinei>5μg/ml	3
	>1g/l	0
	<1g/l	1
3.Fibrinogen	>1g/l	0
	<1g/l	1
	Prelungirea<3 sec. sau IP 51-68%	0
4.Prelungirea TPt sau Indexul protrombinic (N80-120%)	Prelungirea cu 3-6 sec. sau IP<51%	1
	Prelungirea>6 sec.	2

D-dimeri

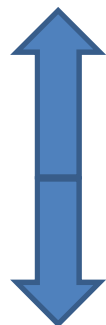
PDF

Trombocitele

INR

TTPA

Fibrinogen



Sensibilitate înaltă

Sensibilitate joasă

Noi abordari terapeutice în tratamentul sindromului CID

1. Antitrombina III:

48 de pacienți au fost tratați cu ATIII 3,000UA/zi și 259 pacienți cu 1,500UA/zi, toți câte 3 zile consecutive. Cei care au primit 3000UA au avut o recuperare mai bună, cu o creștere a supraviețuirii la 20 de zile de 21%. Proporția evenimentelor hemoragice la cele două grupuri nu a fost semnificativ diferită.

2. Inhibitorul specific al căii extrinseci a coagulării:

Utilizarea rTFPI în sepsis sever a arătat o lipsă de orice scădere a mortalității la 28 de zile după tratament. De menționat, că administrarea de rTFPI a fost asociată cu un risc crescut de hemoragie la pacienții septici.

1. Nitin Seam and Anthony F Suffredini. Is antithrombin treatment of disseminated intravascular coagulation a quixotic goal? Seam and Suffredini Critical Care 2014, 18:639

2. Iba T., Fukunaga T., Fukunaga M. et al. Changes in plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor-1 in sepsis with organ failure. Jpn. J. Acute Med. 1994; 5: 365—372.

Noi abordari terapeutice în tratamentul sindromului CID

4. Proteina C:

Într-un studiu recent au fost incluși 132 de pacienți: 63 de pacienți au primit PC și 69 de pacienți au fost tratați cu HNF timp de 6 zile. Ca rezultat, deși nu a fost observată nici o diferență semnificativă în rata de recuperare în cadrul CID, rata de deces în termen de 28 de zile a fost semnificativ mai mică în grupul PC (20,4% vs 40%, $p < 0,05$).

3. Trombomodulina:

Un studiu randomizat clinic în care au fost incluși 234 pacienți septici sau cu hemoblastoze și ca rezultat agranulocitoză. HNF a fost administrată la grupul de control în acest studiu. Ratele de rezoluție a CID au fost respectiv 66,1% și 49,9% la administrarea trombomodulinei recombinante și HNF. În plus, incidența reacțiilor adverse legate de hemoragie a fost de 43,1% în grupul trombomodulinei recombinante și 56,5% în grupul de control.

Noi abordari terapeutice în tratamentul sindromului CID

3. ADN-aza:

În unele studii a fost utilizată cu succes pentru a scinda partea ADN a NET. Utilizarea acestei metode s-a dovedit a atenua leziunile tisulare la unele modele animale de septicemie.

4. Blocanții arginin deiminazei:

Aceste molecule vizează prevenirea formării NET din neutrofile activate prin blocarea proteinei Arginindeiminază 4 (PAD4) necesară pentru eliberarea NET, eliminând complet orice patologie potențială asociată NET.

Concluzii generale:

1. În baza literaturii studiate am putea concluziona că în cadrul septicemiei coagularea excesivă dezvoltă și stimulează formarea microtrombozelor în interiorul vaselor mici, servind astfel ca un factor responsabil pentru circulația perturbată prin organe, instalarea insuficienței poliorganice.
2. În septicemie are loc modificarea echilibrului hemostatic către un statut procoagulant, fiind clar elucidată funcția celulelor endoteliale, mediatorilor inflamatori, consumul marcat al factorilor coagulării, deficitul dobândit de factori anticoagulanți endogeni, exprimarea FT de leucocitele circulante, creștere susținută a inhibitorilor fibrinolizei (PAI-1), rolul plăcuțelor în formarea NET.

Concluzii generale

3. Evaluarea dereglărilor de coagulare în sepsis este o abordare complexă dependentă de timp care este mai bine interpretată prin evaluări consecutive. Administrarea la timp, în dependență de fază, a terapiei anticoagulante poate duce la o incidență mai mică a MODS.

4. Terapiile curente anticoagulante au demonstrat un succes limitat în tratamentul septicemiei, cu toate că unele subgrupuri de pacienți au prezentat o îmbunătățire modestă a rezultatelor, însă această strategie terapeutică nu a reușit să îmbunătățească în mod dramatic tratamentul CID asociat infecției. Succesul strategiilor anticoagulante ar putea fi îmbunătățit dacă ar fi posibilă decuplarea coagulopatiei induse de infecție de la hemostaza normală. Multe studii recente au arătat că trombocitele și NET conduc și amplifică rapid coagularea, reprezentând o țintă terapeutică potențială.

Caz clinic

